



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
FACULTAD DE MEDICINA**

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

**LIQUEN PLANO ORAL:
ESTUDIO CLINICOPATOLÓGICO**

Directores:

Prof. Dr. Antonio Bascones Martínez

Prof. Dr. Felipe Llanes Menéndez

**ROCIO CERERO LAPIEDRA
MADRID, 1991**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGIA BUCOFACIAL
DIRECTOR: PROF. DR. MANUEL DONADO RODRIGUEZ

FACULTAD DE ODONTOLOGIA
CIUDAD UNIVERSITARIA
28040 MADRID

D. MANUEL DONADO RODRIGUEZ, Catedrático y Director
del Departamento de Medicina y Cirugia Bucofacial

CERTIFICA : Que Dña. Rocio Cerero Lapiedra ha rea-
lizado en el seno del Departamento el
trabajo titulado "Liquen plano Oral :
Estudio clínico patológico.

Dicho trabajo se encuentra finalizado
y en condiciones de ser publicado para
la lectura y defensa en esta Universi-
dad.

Y para que asi conste, firmo el Certifi-
cado en Madrid, a 2 de Diciembre de 1.991.



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD
Hospital Universitario San Carlos
Ciudad Universitaria
28040-MADRID

ANTONIO BASCONES MARTINEZ, Catedrático de Estomatología Médica y Periodoncia, y FELIPE LLANES MENENDEZ, Profesor Titular de Anatomía Patológica, de la Universidad Complutense,

CERTIFICAMOS que: Da. ROCIO CERERO LAPIEDRA, Licenciada en Medicina y Cirugía ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado "Liquen plano oral: Estudio clinicopatológico" y consideramos que el mismo reúne las condiciones legales vigentes para obtener el Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste y surta los correspondientes efectos académicos, extendemos el presente en

Madrid a 2 de diciembre de 1991

Fdo. A. BASCONES MARTINEZ

Fdo. F. LLANES MENENDEZ

MOD : 0/0000002



A Santiago por su apoyo incondicional y a la memoria de mis padres, que no pudieron ver finalizado este trabajo

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento en primer lugar a los directores de esta tesis: el Dr. Antonio Bascones, que desde un principio me inculcó el interés por la Medicina Oral, y el Dr. Felipe Llanes, que me ha dedicado muchas horas de su tiempo y sin cuya ayuda no hubiera podido realizar este trabajo.

A todos mis compañeros de la II Cátedra de Estomatología Médica y Periodoncia por el estímulo que supone trabajar con ellos.

A todo el personal del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de San Carlos, en particular al Dr. López Asenjo y a Paquita y Pilar por su ayuda en el estudio de inmunohistoquímica. Una mención especial al Jefe de este Servicio, Prof. Dr. Julián Sanz Esponera, que ha puesto a mi disposición los medios necesarios para la realización de la parte histopatológica de este estudio.

Al Dr. Fernando de la Torre por su colaboración en el tratamiento estadístico de los datos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	76
3. MATERIAL Y MÉTODO	80
3.1. Material	80
3.2. Método	83
4. RESULTADOS	98
4.1. Resultados descriptivos	98
4.2. Resultados de estadística analítica	130
5. DISCUSIÓN	142
5.1. De los resultados descriptivos	142
5.2. De los resultados analíticos	187
6. FOTOGRAFÍAS	198
7. CONCLUSIONES	224
8. BIBLIOGRAFÍA	227

1. INTRODUCCIÓN

LIQUEN PLANO DE LA MUCOSA ORAL.

ACTUALIZACIÓN

1.1. Concepto y evolución histórica

El Liquen Plano es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta a piel y mucosas, especialmente a la mucosa oral, y que se encuentra exclusivamente en la especie humana.

Según dice Borello en su libro "Las lesiones blancas de la mucosa bucal" (43), el rasgo más destacado de esta enfermedad es su pleomorfismo tanto en su localización dérmica como en la mucosa.

Interesa por igual a dermatólogos y estomatólogos ya que las lesiones orales son muy frecuentes. Según Shklar (282), si se sigue la evolución de la enfermedad por tiempo suficiente acaban apareciendo las dos localizaciones. Es además relativamente frecuente que las lesiones bucales precedan a las cutáneas, o bien que sea la oral la única localización.

Incluso son más frecuentes las lesiones orales de lo que las estadísticas muestran, pues, en su forma asintomática, el liquen plano oral pasa generalmente inadvertido, mientras que esto no sucede con la presentación dérmica ya que las lesiones son evidentes.

Respecto a la evolución histórica del concepto de liquen, ya Hipócrates lo cita varias veces en su "Corpus Hippocraticum" (136) pero con un significado oscuro. La palabra liquen se emplea en Botánica para designar algunas asociaciones de hongos y algas que se pueden ver frecuentemente sobre piedras, troncos de árboles, etc. El liquen botánico aparece en la Lite-

ratura con posterioridad al líquen-enfermedad, lo cual no es de extrañar ya que los tratados de Botánica son posteriores a los de Medicina. Incluso Dechambre (79) en 1864 afirma que la Botánica tomó el término de la Medicina.

Etimológicamente, "leichen" tiene verosímil relación con el verbo griego leico, que significa chupar, lamer, lo cual recuerda tanto al líquen de la Naturaleza como al líquen-enfermedad, que toma una forma como de "llama", como de "lengua de fuego" que lamiera el territorio que va conquistando.

Hasta 1862, con Hebra, la Literatura Médica ha usado el término "líquen" (versión latinizada del término "leichen" que sólo utilizara Wilson en su primera descripción de la enfermedad) de manera bastante confusa. Hebra, en 1862, concibe el grupo "líquen" constituido por enfermedades con pápulas. Dentro de este grupo incluía al principio el "lichen scrufusorum" (tubercúlida líquenoide) y el "lichen ruber", cuadro clínico diferente del actual líquen (108).

En 1869, Erasmus Wilson describe el "leichen planus", con el cual se puede identificar al actual "líquen plano". Posteriormente, Hebra (1872) y su discípulo Kaposi (157), le incorporan a su primitivo "lichen ruber", del que se describen entonces dos formas clínicas: un "lichen ruber acuminatus" (que corresponde al primitivo "lichen ruber" de Hebra) y un "lichen ruber planus", el mismo que Wilson. Nunca se puso en claro qué era "lichen ruber acuminatus" de Hebra.

Al fin se pierde el concepto de "lichen ruber acuminatus" sin haber sido claramente descrito y se quedan como sinónimos el "lichen ruber", "lichen planus" y "lichen ruber planus" (108).

Wilson (338) en el 34º Congreso Anual de la British Medical Association (1869), no sólo hizo una detallada descripción de las lesiones papulares cutáneas del liquen, sino que también comunicó la primera afectación de la mucosa bucal por un liquen.

En 1885, Thibierge (313) fue el primero que ordenó y sistematizó las lesiones bucales de liquen plano. Diez años más tarde, Audry (15) señaló la existencia de líquenes bucales sin lesiones cutáneas concomitantes.

Wickham (336), médico francés, escribió en 1895 un artículo sobre un signo patognomónico del "liquen de Wilson"; describió las líneas delgadas blancogrisáceas que podían verse sobre la pápulas cutáneas de dicho padecimiento. Es interesante mencionar que en ninguna parte del artículo mencionó el aspecto clínico de las lesiones bucales; a través de tiempo se aplicó el término "estría de Wickham" a las lesiones bucales (83).

En 1905, Poor (240) describió la posibilidad de bullas y vesículas en las lesiones orales y las clasificó como ampollas subepiteliales.

En 1906, Dubreuilh (84) hizo la primera descripción detallada de las características histológicas del liquen plano oral, viendo que eran comparables a las de la piel. Hizo énfasis en el infiltrado linfocitario del corion como principal característica de la lesión y además hizo hincapié en la necesidad de

efectuar biopsia a los enfermos de liquen para diagnosticar estas lesiones, que podían aparecer bajo distintas formas en la mucosa oral.

A estas primeras aproximaciones en el conocimiento del liquen plano de la mucosa oral, le siguieron otros estudios más completos y refinados de muchos autores como Culver (66), Little (187), White (335) y Jacob (144). Posteriormente, Shklar y McCarthy (281), Dechaume (80), Grinspan (122), Andreasen (9, 10,) etc..., con series importantes de casos estudiados, llegaron a una perfecta descripción de la enfermedad tanto cutánea como bucal.

Actualmente, y desde hace ya varias décadas, se conoce todo sobre la clínica, epidemiología e histopatología del liquen plano, pero los conocimientos respecto a su etiopatogenia están si no igual, prácticamente igual que cuando se describió por primera vez la enfermedad. Se han invocado numerosas teorías para explicar las causas del liquen plano pero ninguna ha sido suficientemente demostrada. **La investigación en las últimas décadas va encaminada a esclarecer los factores etiológicos y patogénicos con numerosas técnicas, en la actualidad de preferencia inmunológica (58).**

1.2. Epidemiología

El liquen plano es una enfermedad de la piel que representa poco más del 1% de todos los problemas dermatológicos (49, 301) y el 5% de los

estomatológicos (19, 120). Hay autores que citan unas cifras hasta de un 2% de incidencia en la población general (10, 85, 270). La sección para el estudio de las membranas mucosas del primer "Oral Medicine Word Workshop" en 1988, considera el liquen como la enfermedad no infecciosa más frecuente de la mucosa oral (204).

Es una enfermedad de la edad adulta, principalmente de la edad media de la vida: 30-50 años; es rara en jóvenes y adolescentes y excepcional en niños y bebés.

No tiene predilección racial, pero sí por el sexo femenino en opinión de la mayoría de los autores (173, 224, 288). Bagan, en su libro "Patología de la mucosa oral", da unas cifras de 63-67% a favor de las mujeres (20).

Se dice que esta enfermedad suele aparecer en individuos cargados de responsabilidades y que viven y trabajan en un ambiente de tensión y estrés. En general estos pacientes se preocupan mucho por su estado de salud (49, 282).

En un estudio epidemiológico hecho en los E.U.A. sobre lesiones blancas de la cavidad oral en personas de aproximadamente 35 años (el primer estudio de este tipo que se efectúa), observaron que la prevalencia del liquen plano era de 1,2/1000 mientras que la leucoplasia alcanzaba unas cifras de 28,9/1000 (45).

1.3. Aspectos clínicos

Frecuencia de presentación oral y dérmica

Respecto a la frecuencia con la que se observa la presentación oral del liquen, hay algunas discrepancias entre los distintos autores, sobre todo si son dermatólogos o especialistas en patología oral.

Grinspan (120) afirma que el liquen de la mucosa bucal acompaña, precede o subsigue a las lesiones cutáneas o es localización exclusiva de la enfermedad e incluso, según su experiencia, el liquen exclusivamente oral es más frecuente que el cutáneo puro.

Shklar y McCarthy (283), sobre 100 casos de liquen bucal, observaron que más del 50% tenían lesiones en la piel y, al contrario, Laufer y Kuffer (180) opinan que se ven lesiones orales en un 50% de los casos de liquen cutáneo, siendo menos frecuente ver afectación de la piel en los casos de liquen plano oral.

Andreasen (10), por su parte, registra un porcentaje del 44% de pacientes con liquen bucal asociado a liquen plano dérmico.

Altman y Perry (6) encontraron en pacientes con liquen plano inicial que en el 27% de los casos tenían únicamente lesiones mucosas y en el 39%, de piel y mucosas simultáneamente. Por lo tanto había lesiones bucales en más del 65% de los pacientes con liquen plano inicial; en líquenes con más tiempo de evolución, esta cifra llegaba al 70%.

Sólo 3 de los 50 pacientes atendidos por Cooke (62) con liquen plano bucal, presentaban lesiones en la piel y Borello (43) señaló que a pesar de que en 1906 Dubreuilh (84) había afirmado que la forma aislada de liquen es más común en las mucosas que en la piel y que numerosas comunicaciones posteriores confirmaron la frecuentísima incidencia de la enfermedad en las mucosas, particularmente la bucal, se ha seguido repitiendo que el liquen "es una enfermedad de la piel que en un cierto porcentaje de casos afecta a las mucosas". En opinión de Borello, la realidad es otra ya que, según sus observaciones en los Servicios de Dermatología o de Patología Estomatológica, se puede comprobar que la gran mayoría de enfermos empieza por tener lesiones bucales y en algún momento de la evolución crónica posterior, pueden manifestar o no lesiones dermatológicas.

Hay una frase de Cernea y Duperrat (1970) que cita Borello (43) respecto a este tema: "el liquen es a la vez cutáneo y bucal cinco veces sobre diez, cutáneo puro tres veces sobre diez y bucal puro dos veces sobre diez; o lo que es lo mismo, que de diez pacientes con liquen, por lo menos siete tienen manifestaciones bucales".

Según García Pérez (108), la localización mucosa del liquen, especialmente la bucal, es muy frecuente, pudiendo estimarse que el 70% de los casos de liquen cutáneo la presentan asociada. El autor, en contraposición a los autores "estomatológicos", tiene la impresión de que la localización mucosa es algo posterior, en el tiempo de aparición, a la instauración del brote cutáneo. También afirma que la localización exclusivamente oral del liquen es

muy frecuente y aunque no puede establecer una cifra de porcentaje exacta, considera que las cifras dadas por Andreasen (10): 44% y Dechaume (80): 92%, son excesivamente altas.

En cualquier caso, la presentación bucal de líquen es bastante frecuente como para que los profesionales de la Estomatología nos preocupemos por ello, sobre todo cuando tantos casos pasan desapercibidos si no dan sintomatología. Podríamos afirmar con datos suficientes que el líquen de la mucosa oral además de pertenecer a las "dermatosis de etiología incierta", tiene su sitio en la Patología Oral.

Localización de las lesiones orales

Las lesiones orales son casi siempre bilaterales y simétricas, siendo la localización más frecuente la mucosa yugal, en su tercio posterior, a diferencia de la leucoplasia que se suele encontrar más cerca de la zona comisural.

El 80% de los líquenes se encuentran en la mucosa yugal; sigue en orden de frecuencia la lengua y los labios, paladar, encía y suelo de la boca.

Cooke (62) en 50 casos halló que 47 de ellos tenían afectación de la mucosa yugal, 18 de la lengua, 8 en paladar duro, 6 en paladar blando, 5 en encía y 2 en el suelo de la boca.

En la serie de Shklar y McCarthy (283), 80 de los 100 pacientes estudiados mostraban lesiones en las mejillas, 65 en la lengua, 20 en los labios y menos de 10 en encías, suelo de la boca y paladar.

Descripción de las lesiones orales

La **típica** lesión de líquen bucal, se describe clásicamente dentro de las lesiones blancas de la mucosa oral y se compone de unas líneas blanquecinas, blanco-opalinas y a veces gris perla, ligeramente elevadas, las estrías de Wickham (336), que dibujan en conjunto una red o retículo dendritiforme que la imaginación de los autores ha comparado a hojas de helecho, encaje, filigrana, mosaico, etc. (43): es el líquen reticular.

No produce generalmente sintomatología subjetiva y muchas veces el odontólogo es el primero en descubrir las lesiones durante un examen de rutina, aunque hay veces que el paciente refiere una sensación de rugosidad o irregularidad, e incluso una "irritación" en la zona afectada.

No hay cambios observables de elasticidad o flexibilidad de los tejidos afectados, y la mucosa entre las estrías, en los líquenes típicos, suele aparecer con un aspecto normal (49).

Pero el líquen plano es una enfermedad que presenta un gran pleomorfismo y puede adoptar muchas formas clínicas. Clásicamente, todo líquen que no tomaba la forma "típica", descrita antes, se denominaba líquen "atípi-

co" que según algunos autores se ve más frecuentemente que las lesiones "típicas" o reticulares (120, 283).

Generalmente, en el mismo paciente se pueden observar formas típicas y atípicas simultáneamente. En el caso de las formas atípicas, el buscar cuidadosamente las estrías de Wickham facilita en gran medida el diagnóstico.

Se han propuesto múltiples clasificaciones de las lesiones clínicas del liquen oral; desde la de Grinspan, exhaustiva, hasta la de Burket sencilla y práctica.

Clasificación de Grinspan (120):

1. Líquenes típicos:

{	En red Arboriforme En hoja de helecho Punteado
---	---

2. Líquenes atípicos:

Por su distribución:	{	Zooniformes Anulares
----------------------	---	-------------------------

- | | | |
|------------------------------|---|--|
| Por sus lesiones elementales | { | Ampollares
Erosivos
Penfigoides
Escleroatróficos
Vegetantes
Córneos
Nítidos
Pigmentados
Invisibles
Xerostómicos
Neurálgicos
Verrugoso/circinado |
|------------------------------|---|--|

Andreasen (10), distingue seis formas clínicas de liquen:

1. Reticular
2. Papular
3. En placas
4. Atrófico
5. Erosivo
6. Ampollar

Shklar (282) hace una clasificación clínica dependiendo de cuatro tipos básicos de cambios tisulares:

1. Desarrollo de lesiones blancas
2. Desarrollo de vesículas o bullas
3. Desarrollo de áreas de ulceración o erosión
4. Atrofia del tejido

Silverman (288) clasifica las lesiones de liquen en:

1. Reticular
2. Atrófica
3. Erosiva

Y finalmente **Burket** (49) sólo distingue dos variedades clínicas de liquen:

1. Variedad no erosiva
2. Variedad erosiva

El liquen como lesión blanca, además de aparecer en forma de encaje o retículo como liquen típico o reticular, puede adoptar otras formas que se clasifican dentro de las atípicas.

En el liquen **anular**, las manchas blancas ya descritas adoptan esa disposición.

Si bien la **pápula** es la lesión elemental clásica en la piel, en la boca es un hecho excepcional; son lesiones blanquecinas sobreelevadas de pequeño tamaño (0,5-1 mm.), que pueden aparecer solas o formando conglomerados y dando lugar a lesiones más grandes.

El liquen en **placas** suele recordar las hiperqueratosis de la mucosa. Suelen ser lesiones sobreelevadas y alrededor de ellas es frecuente ver formas reticulares.

Grinspan (120) describe el liquen **córneo, queratótico o leucoplasiforme** que se puede identificar con el liquen en placas que describe Andreasen. Grinspan habla de sus observaciones: "En ocasiones observamos queratosis blanco-grisáceas, de forma lenticular, estrellada etc., de distinto tamaño, que asientan generalmente en la mucosa yugal, en zonas retrocomisurales y en el dorso de la lengua con aspecto leucoplasiforme".

El liquen **nítido** de Pinkus, se presenta como un delicado punteado blanco cuyos elementos tienen el tamaño de puntas de afiler, que no confluyen y dan la sensación de verse por transparencia a través del epitelio. Se suele observar en niños.

Dejando a un lado todas estas formas de lesión blanca que adopta el liquen, también se puede observar una serie de formas clínicas en las que el liquen se presenta como una lesión roja.

El desarrollo de vesículas resulta de severos cambios degenerativos en la capa basal del epitelio y de la separación de éste del corion subyacente con la formación de una ampolla subepitelial (282). Generalmente no se llega a ver esta forma ampollar ya que la ampolla, una vez formada, pierde rápidamente su techo y se convierte en una lesión erosiva o ulcerada.

Cuando observamos erosiones o ulceraciones de la mucosa en un liquen, podemos generalmente encontrar estrías de Wickham en la periferia de la lesión, lo que nos facilita el diagnóstico (10).

Así como el liquen erosivo puede provenir de un liquen ampollar, también lo puede hacer de un liquen atrófico, ya que el epitelio atrófico es delgado y friable, erosionándose con mínimos traumatismos. Como describe Shklar (282), se produce atrofia como resultado de la degeneración epitelial y el denso infiltrado inflamatorio del corion subyacente. El epitelio puede llegar a ser muy delgado, manifestándose clínicamente como un área roja y brillante. El liquen atrófico suele encontrarse preferentemente en la encía y la lengua.

En estos casos, al contrario del liquen reticular, la sintomatología subjetiva está siempre presente y no es un descubrimiento casual por parte del estomatólogo ya que el paciente acude por las molestias que las lesiones le ocasionan. Éstas varían desde una irritación leve, hasta auténtico dolor,

siendo lo más frecuente un intenso escozor al ingerir alimentos sobre todo ácidos y una sensación de quemazón constante que puede llegar a ser muy incómoda para el paciente.

El liquen erosivo y sobre todo atrófico es el más propenso a malignización (24, 158, 185) y requiere tratamiento.

Otros tipos de liquen que se observan con menos frecuencia, los señala Grinspan (120) en su clasificación.

La variedad zooniforme es una disposición atípica del liquen que afecta al territorio inervado por la tercera rama del trigémino y que muchas veces se manifiesta como consecuencia de un traumatismo sobre dicha rama nerviosa.

Sobre la mucosa atrófica, otro brote ampollar o un simple traumatismo puede provocar una erosión o ulceración atónica cuyo fondo va elevándose semejando vegetación; es el liquen vegetante.

Fue, en 1936, Gougerot (116, 117, 118) quien descubrió las formas invisible, xerostómica y pigmentaria del liquen. La forma invisible, como su nombre indica, no se ve clínicamente; son hallazgos histológicos. El liquen xerostómico presenta una mucosa seca y el pigmento aparece como manchas de color azul pardo y con dibujos liquenoides.

Respecto al liquen pigmentario, ya Cooke (62) en 1954 describe ocho formas clínicas de liquen siendo una de ellas precisamente el pigmentario en forma de placas o pápulas. En Ernakulum (Kerala, India), Pindborg

(235) encontró que dentro de la alta prevalencia del liquen, 1-1,5%, un 11% de ellos eran de esta forma pigmentaria. Mund (216) en 1979 presenta tres casos de liquen oral pigmentario afirmando que, al contrario del liquen dérmico, en el liquen de la mucosa oral la pigmentación no parece indicar la curación de la lesión.

La variedad neurálgica descrita también por Gougerot (116) se expresa como una glosodinia.

El liquen verrugoso circinado fue descrito por Degos (81) en 1960 y no es muy frecuente. Grinspan observó un solo caso que se localizaba en el labio.

Grinspan describe el liquen escleroatrófico: "en ocasiones, en especial en la lengua, el liquen involuciona para dar cicatrices escleroatróficas en forma de bandas con color blanco nacarado con reflejos azulados". No está muy claro si la condición llamada liquen escleroso y atrófico es una variedad de liquen o tiene una entidad propia (54, 213).

En la práctica clínica diaria, quizá lo más indicado sea seguir la clasificación de Burket (49) y dividir el liquen oral en variedad erosiva y no erosiva, ya que la primera no suele requerir tratamiento y en un principio no es una lesión cancerizable mientras que cuando nos encontramos con lesiones erosivas se empiezan a plantear los problemas de manejo y tratamiento típicos, como por ejemplo la cronicidad, el gran discomfort que sufre el paciente y, sobre todo, la falta actual de un tratamiento eficaz (195).

Merece la pena dedicar unas líneas a la llamada "Gingivitis Descamativa Crónica", ya descrita en el siglo pasado por Thomes y Thomes (312). Es una condición clínica que afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas y que aparece en zonas dentadas de la encía, presentándose como una encía roja, brillante y lisa con áreas de desprendimiento del epitelio, sangrando a la mínima irritación y que produce síntomas variados como dolor, quemazón y escozor de las zonas afectadas (60, 93).

Actualmente por medio de técnicas de Inmunofluorescencia directa, se puede afirmar que la Gingivitis Descamativa Crónica es una presentación clínica de tres enfermedades que por orden de frecuencia son: el Penfigoide Benigno de las Mucosas, el Liquen Plano y el Pénfigo Vulgar (33, 179, 258, 294).

Otras localizaciones mucosas

La localización oral es, con mucho, la más frecuente entre las localizaciones mucosas del liquen (108).

El aspecto clínico es semejante en cualquiera de ellas y totalmente diferente del aspecto clínico del liquen cutáneo (43).

A la localización oral le sigue, en orden de frecuencia, la genital. Se han descrito casos de liquen plano en laringe, faringe, úvula y la mucosa nasal, pero son de excepción (120); también se han descrito en ano y conjuntiva (301).

En los últimos años, se ha descrito el "Síndrome vulvovagino-gingival": la triple asociación de una vulvitis erosiva crónica dolorosa, una vaginitis erosiva o descamativa y una gingivitis descamativa, siendo las tres, localizaciones distintas de una misma entidad nosológica: el líquen plano (232, 134).

Bermejo y cols. (34) proponen el término "Liquen plano plurimucoso" en lugar de "Síndrome Vulvo-vagino-gingival".

Clinica de las lesiones cutáneas

La lesión elemental del líquen cutáneo no se parece en nada a las lesiones mucosas; es una pápula de color rosado-amarillento, de contornos poligonales y de superficie plana y brillante. En esta fase, la pequeña pápula llama más la atención por su brillo que por su color o su elevación. En seguida se infiltra elevándose en meseta sobre la superficie de la piel y adquiere su tono rojo característico al mismo tiempo que se extiende en superficie hasta alcanzar dos, tres y más milímetros de diámetro. A menudo confluyen pápulas cercanas constituyendo placas de contornos irregulares en las que, sin embargo, los elementos iniciales no llegan generalmente a perder del todo su individualidad (108).

Es menos crónico que el líquen oral, con un tiempo de evolución de meses y más raramente de años, pero siempre más corto que el líquen oral, que puede superar los 20 años (305).

La pápula del liquen cutáneo puede tener una discreta descamación en su superficie y alguna de ellas presenta una umbilicación central. Cuando la superficie de la pápula se humedece con alcohol o xilol, se pueden ver unas arborizaciones, una reticulación más o menos regular de mallas muy estrechas o un punteado fino con un tono blanco o blancogrisáceo en gran número de ocasiones; son las estrías de Wickham (120).

Junto a la morfología lesional, es también dato diagnóstico importante la localización electiva en la cara anterior de muñecas y antebrazos, en región dorsal a nivel de vértebras lumbares y en regiones pretibiales. Pero en ocasiones las lesiones tienen una extensa distribución afectando amplias zonas del tegumento (108, 301).

La afectación de las uñas no es muy frecuente pero en ocasiones es la manifestación más ostensible de la enfermedad y la que lleva al paciente a la consulta: desde una discreta fragilidad, despegamiento de la lámina o pequeñas onicodistrofias hasta la pérdida total de la uña con formación cicatricial de un "pterigium unguis" (291, 301, 307).

El pelo también puede afectarse en el liquen plano a nivel de la matriz pilosa (120).

El liquen cutáneo es predominantemente pruriginoso (108).

1.4. Alteraciones sistémicas asociadas

Alteraciones Hepáticas

Quizá la asociación más interesante que se ha observado entre liquen y alteración hepática sea el caso de la hepatitis crónica activa y la cirrosis biliar primaria, que son enfermedades con probable base inmunológica (38, 278, 300).

Esta asociación ha sido postulada por Rebora (249, 250), Seehafer (277), Powell (243) y Strauss (305), mientras que autores como Mobacken (212), Scully (272) o Katz (159) no opinan de la misma forma.

Según sus respectivos autores, los datos obtenidos en los estudios realizados no son suficientes para demostrar que la asociación entre liquen y alteración hepática es algo más que un hecho casual.

Esta línea de investigación queda abierta, ya que la posibilidad de asociación de liquen y enfermedad hepática autoinmune es un dato muy interesante en la propia investigación de la etiopatogenia del liquen.

Diabetes Mellitus

En 1966 Grinspan (121) ya habló de esta asociación y se llamaría "Síndrome de Grinspan" (123) a la clásica tríada: liquen plano, diabetes mellitus e hipertensión.

Desde esa fecha se han hecho numerosos estudios como los de Jolly (150), Powell (244) y Howell y Rick (142) en los que se encuentra en los pacientes con liquen plano oral una alteración en la tolerancia a los carbohidratos que no ha sido posible correlacionar con la duración y distribución de las lesiones del liquen (225). Más recientemente, Hornstein (141), Lundström (197) y Nigam (225) también postulan esta asociación.

Sallay y cols (263), estudiando complejos inmunes circulantes, vieron que la positividad era mayor en el grupo con liquen plano oral y diabetes que en el grupo sin diabetes, no encontrando positividad en los pacientes con diabetes únicamente. Estos autores sostienen la teoría de que los inmunocomplejos circulantes se deben al liquen en sí y la diabetes tanto como la hipertensión contribuye al desarrollo de las lesiones erosivas del liquen.

Exceptuando trabajos como los de Christiensen (71), la gran mayoría revelan una relación no meramente casual entre liquen y alteración en la tolerancia a los carbohidratos, lo cual resulta una hipótesis interesante ya que la diabetes insulino-dependiente se considera asociada a procesos inmunológicos (44, 103, 222), como el liquen plano.

Liquen y Presión Arterial

Como ya dijimos anteriormente, el Síndrome de Grinspan incluía la asociación liquen-hipertensión. En 1949, Lynch (200) observó en su estudio sobre 67 pacientes que el liquen cutáneo estaba asociado con frecuencia a

hipertensión arterial. Después se publicaron otros trabajos en el mismo sentido (121, 142).

Actualmente y después de los estudios de Christensen y cols. en 1977 (70), se descarta una asociación no meramente casual entre liquen e hipertensión arterial.

Otras Asociaciones

Se ha postulado la asociación del liquen plano con numerosas entidades, siendo lo más interesante el que, en su mayoría, tienen un sustrato autoinmune, lo cual podría ser otro dato más en la línea de considerar una base inmunitaria en la etiopatogenia del liquen.

Se ha relacionado al liquen con: la colitis ulcerosa (209, 310, 343), miastenia gravis (13, 209, 310), lupus eritematoso (146), psoriasis (59, 65), síndrome de Sjögren (35), enfermedad de "injerto contra huésped" (266, 267, 317), diversas inmunodeficiencias (269, 310), alopecia areata y vitiligo (309, 310), timoma (13, 309), urolitiasis (126), policitemia vera (32), déficits vitamínicos (321), y anormalidades hematológicas (67).

Recientemente se ha observado una evidencia epidemiológica entre liquen y dos de estas enfermedades: alopecia areata y colitis ulcerosa (124).

1.5. Etiopatogenia

Como ya hemos mencionado la etiopatogenia del liquen permanece como una incógnita. Desde 1869, que se hiciera la primera descripción de la enfermedad, se han postulado innumerables teorías sobre su causa, no habiéndose podido probar ninguna de manera satisfactoria.

Actualmente, está suficientemente demostrado que el inicio de la enfermedad se sitúa en la zona basal del epitelio, siendo secundarios los procesos que se dan en el conectivo subyacente. También sabemos que aunque se desconoce el estímulo, el determinante antigénico que lo pone en marcha, este proceso está mediado por una respuesta inmunitaria, principalmente de tipo celular.

Hay una serie de factores, como determinados medicamentos y enfermedades sistémicas, algunos materiales de uso odontológico y fundamentalmente factores psicológicos, que tienen un papel más o menos demostrable en el curso de la enfermedad.

Factores Psicológicos

La mayoría de los autores están de acuerdo en que los factores psicológicos, emocionales, y el estrés, juegan un importante papel en la evolución del liquen plano oral.

En la primera comunicación sobre liquen plano oral que hizo Erasmus Wilson en 1869 (338) señaló que la mayoría de sus 50 pacientes presentados eran "altamente histéricos". En su libro "Medicina Bucal", Burket (49) afirma que esta enfermedad tiende a desarrollarse en individuos que ocupan puestos de responsabilidad y que viven rodeados de un ambiente de tensión y estrés; e incluso, afirma "que el liquen plano es más frecuente en los grupos raciales caracterizados por respuestas emocionales violentas".

La experiencia clínica demuestra que las exacerbaciones del liquen oral, sobre todo los brotes erosivos, suelen coincidir con algún episodio que produzca mucha angustia o preocupación al paciente, independientemente de que el hecho sea importante desde un punto de vista objetivo. Da la impresión de que estos sujetos, además de las lesiones de liquen, tienen en común una cierta tendencia a la angustia y la depresión (10, 18, 39, 85, 109, 120, 282).

Shklar (282) observa además, que mientras el liquen afecta a personas "normales" o claramente neuróticas, no lo hace a pacientes sicóticos, lo cual hablaría en favor de la teoría que considera el liquen como enfermedad psicosomática.

La forma y cantidad en la que los estímulos emocionales pueden afectar a cada sujeto es algo difícil de medir, pero el significado psicológico de la cavidad oral está frecuentemente subestimado y quizás, por ser el primer órgano de relación en el desarrollo del ser humano, tenga una especial importancia dentro de la medicina psicosomática (39, 99).

La literatura científica de los últimos 15-20 años está llena de referencias sobre investigaciones experimentales que demuestran cómo los estímulos emocionales, ya psicosociales o psicobiológicos, pueden influenciar los sistemas nerviosos vegetativo y de relación con el sistema neuroendocrino (74, 230). El estudio de la compleja interacción entre estos sistemas conduce al desarrollo en 1980 de una nueva disciplina, la psiconeuroinmunología (5). Los datos que resultan de los experimentos hechos en animales y en el hombre nos permiten actualmente considerar el sistema inmunitario como "el tercer mediador", después del nervioso y endocrino, en la interrelación entre el individuo y los estímulos externos (230). Las neurohormonas (endorfinas, ACTH, hormona tirotrópica...) son los vehículos a través de los cuales, puede el sistema nervioso mediar en la respuesta inmune (105, 107).

El liquen plano es una entidad cuyo estudio podría encuadrarse dentro de la dermatología psicosomática y la neuroinmunología cutánea (5, 230) dado su posible carácter autoinmune y la importancia que toman los factores emocionales en su curso y desarrollo. Quizá las pautas del conocimiento de su patogenia, corren por esta vía.

Teoría Microbiana

En 1933 Jacob y Helmbold (145) aislaron bacilos gramnegativos en pacientes con liquen plano cutáneo, pero estos resultados no se confirmaron posteriormente en estudios realizados por otros autores (241). Asimismo

otros investigadores detectaron espiroquetas en secciones de tejido congelado (183) o cuerpos semejantes a bacterias en estudios de microscopía electrónica (48), pero todos los trabajos posteriores tratando de encontrar bacterias u otros microorganismos han resultado infructuosos (104, 247).

En 1957, Tyresson y Moberger (315) sugerían que el liquen plano se debería a la degeneración del estrato basal y que este proceso era secundario a una infección vírica; esta teoría ganó aceptación, pero a finales de los sesenta se abandonó, ya que la microscopía electrónica y los estudios de aislamiento viral no fueron capaces de probar la existencia de virus (104, 247, 265).

Hábito tabáquico

Los pacientes con liquen plano no fuman más que los controles, según un estudio de Neumann y cols. (224) en 1977, lo cual contradice la posible relación postulada por Kovesi y Banóczy (168). Se ha comprobado que los pacientes con liquen plano fumadores tienen con más frecuencia formas clínicas en placa (314).

Respecto a las personas que mastican tabaco y bétel, parece que tienen más probabilidades de desarrollar un liquen plano (72, 235).

No se puede considerar al tabaco como factor etiológico, pero sí quizás como irritante de la mucosa afectada por el liquen en las formas atrófi-

cas y erosivas y, por lo tanto, como colaborador en la posible malignación de éste (224).

Fármacos, Materiales Odontológicos y Otras Sustancias

Algunas erupciones cutaneomucosas presentan rasgos clinicopatológicos muy equiparables al liquen, por lo que se conocen con el término genérico de reacciones liquenoides (12).

Este tipo de reacciones pueden ser inducidas por determinados tipos de **fármacos** como:

antimicrobianos:

Dapsona

PAS

Estreptomina

Tetraciclina

Penicilina

antiparasitarios:

Cloroquina

Hidroxicloroquina

Quineurina

antihipertensivos:

Clorotiacida

Hidroclorotiacida

Metildopa

Captopril

Propranolol

Oxprenolol

Labelalol

Furosemida

Espironolactona

antiartríticos como las sales de oro

AINES (antiinflamatorios no esteroideos)

hipoglucemiantes del tipo de las sulfonil ureas.

Y además, yoduros, penicilamina, cinaricina y otros fármacos que se irán añadiendo en el futuro (98, 128, 201, 233, 270, 325, 337).

Aunque son prácticamente indistinguibles del liquen plano, parece ser que las reacciones liquenoides en la mucosa oral tienen algo de predilección por el suelo de la boca, paladar y mucosa alveolar (132).

Respecto a los datos histológicos, algunos autores hablaban de la presencia de eosinófilos en el infiltrado de las reacciones liquenoides (339), pero estudios recientes no parecen confirmarlo (101) y es una buena anamnesis lo que realmente nos va a dar el diagnóstico diferencial.

Hay que destacar que algunos fármacos que pueden provocar reacciones liquenoides como los AINE, sulfonilureas o antihipertensivos, son de uso muy frecuente y por períodos muy largos de tiempo, lo cual nos puede inducir a error, al tomar como liquen lo que es una reacción liquenoide mantenida en el tiempo; e incluso el clásico Síndrome de Grinspan con su tríada de liquen, diabetes e hipertensión, según algunos autores no sería más

que una reacción liquenoide al uso de antidiabéticos y antihipertensivos (177, 242).

También se han descrito erupciones liquenoides por el manejo de **reveladores fotográficos** cromógenos, derivados de la parafenildiamina (75, 76, 163, 210).

Otro caso de reacción liquenoide se produce con los **metales de restauración odontológica**. Según algunos autores, los pacientes con liquen plano tendrían mayor sensibilidad a este tipo de metales que la población general (94, 41), sobre todo en lo que respecta al mercurio (211), siendo tan evidente en algunos, que al retirarse las restauraciones de amalgama en contacto con mucosa afectada por liquen, ésta curaba (100, 186). Al intentar diferenciar las lesiones liquenoides observadas en contacto con restauraciones de amalgama de los que no tenían ninguna relación, por medio de estudios inmunológicos, no se ha podido establecer ninguna diferencia (42). También se ha observado que los metales sufren más corrosión en las bocas afectadas de liquen, sobre todo en su forma erosiva, respecto a un grupo control (198).

Se propuso el término "Lesiones blancas inducidas por electrogalvanismo" para lesiones como leucoplasia y liquen con esta presunta etiología (27).

Lacy (176) sugiere que, así como sucede con el llamado "liquen plano idiopático" (o sin causa conocida), el inducido por drogas o por causas concretas podría ser una amplificación de un liquen preexistente o una pre-

disposición a él. También en esa línea, su opinión es que la aparición de las formas idiopáticas o clásicas estaría precipitada por un factor desconocido en pacientes predispuestos.

Factores Genéticos

Actualmente se acepta que la base familiar del liquen plano es más importante de lo que se creía hace unos años (53, 165). Saffron (261) en 1940, aporta el estudio de 60 casos familiares de liquen siendo ésta la serie más larga. El grupo familiar más amplio descrito fue de seis miembros de una misma familia: la madre y cinco de sus hijos, pero ninguno de ellos tenía lesiones orales (298). Se han descrito casos de liquen plano en gemelos (111).

Los estudios inmunogenéticos son todavía escasos y no muy concluyentes (270). El antígeno HLA del tipo HLA-A₃ se encontró en el 54% de un grupo de 57 pacientes comparado con el grupo control que era de 29,7%, pero no ha podido ser demostrado en casos de liquen plano familiar (165, 191). Se ha comunicado una asociación entre liquen plano familiar y HLA-B7 (63), y en personas con liquen plano que no eran diabéticos, una frecuencia significativamente aumentada de HLA-A28 (125). Recientemente se ha señalado asociación entre HLA DR1 y DQW 1 sobre todo en las formas diseminadas del LP (245).

Factores Inmunológicos

En 1972, Black (36), a poco de cumplirse cien años de la primera comunicación sobre el líquen, hace una revisión sobre la etiopatogenia, y solamente hace mención a los factores inmunológicos añadiendo que no se posee en ese momento ningún soporte científico para afirmar que jueguen un papel importante en el mecanismo de producción del líquen.

Sólo cinco años más tarde, el mismo autor vuelve a revisar el tema, adquiriendo entonces la teoría inmunitaria una importancia mucho mayor (37) ya que por una parte, se habían comunicado una serie de casos de asociación del líquen con enfermedades ya conocidas como ligados a la inmunidad: miastenia gravis y colitis ulcerosa (209), alopecia areata y vitíligo (309, 310), y por otra parte se publican los estudios de inmunofluorescencia directa de Baart de la Faille-Kuyper y Abell (2, 17), y se reconoce la evidencia de que el infiltrado yuxtaepitelial está compuesto principalmente por linfocitos T (330).

A partir de este momento, nadie duda ya del compromiso inmunológico y la investigación sobre la causa del líquen plano abarca los distintos aspectos de la inmunología.

CARACTERÍSTICAS DEL INFILTRADO INFLAMATORIO

En 1976, Walker (330) afirmaba que el infiltrado inflamatorio estaba compuesto principalmente por ~~linfocitos T~~ pero identificándolos por exclu-

sión. Los mismos resultados obtiene Regezi (253) en 1979 por medio de la técnica de formación de rosetas con eritrocitos de carnero tratados con AET, pero añade que así como no observa linfocitos B en el infiltrado, tampoco macrófagos.

Dockrell y Greenspan (82) usan técnicas histoenzimológicas que les permiten distinguir los linfocitos T de los B por la capacidad de los primeros de ser ANAE+ (contener fosfatasa ácida, β glucuronidasa, esterasa no específica y N-acetil glucosaminidasa) y afirman que la banda de infiltrado subepitelial está densamente ocupada por linfocitos T y escasos B, con gran número de macrófagos dispuestos entre ellos.

En 1988 en la Universidad de Helsinki y con el mismo método, llegan a idénticas conclusiones: que un **80% de las células del infiltrado mononuclear del liquen plano son linfocitos T** y un 5% son células plasmáticas, en oposición a lo que ocurre en el lupus eritematoso en el que sólo el 50% de las células son ANAE+ y se encuentran células plasmáticas en gran cantidad (167).

Actualmente y con las técnicas de anticuerpos monoclonales se ha constatado este hecho y se ha podido además, distinguir los distintos subtipos de linfocitos T.

Exceptuando autores como Becker y Löning (31, 189) cuyas observaciones demuestran un predominio de linfocitos T del tipo supresor/citotóxico (CD₈) tanto en epitelio como en corion, la mayoría de los autores está de acuerdo en que los linfocitos cooperadores/inductores (CD₄), son los que

predominan y la relación entre ambos subtipos: CD₄/CD₈ varía de 2,1/1 a 2,5/1 (155, 205, 40, 202).

No obstante, en algunos estudios parecen observarse más cantidad de CD₈ en epitelio respecto a CD₄ (107, 162), sobre todo en fases tempranas y cerca de la unión epitelio-coriónica, lo cual podría ser causa directa de la degeneración de los queratinocitos basales, que sería seguido de despegamiento del epitelio y erosión (189).

En el caso del trabajo de Matthews (205), que encuentra un predominio de células CD₄, pone en duda que éstas correspondan en su totalidad a linfocitos cooperadores/inductores ya que tienen un aspecto dendrítico y según su opinión, podrían ser catalogadas como células de Langerhans.

Jungell y cols. (155), con microscopía electrónica pudieron ver como los linfocitos CD₄ se encuentran frecuentemente agrupados en pequeños racimos, más profundos en la banda de infiltrado inflamatorio y en algunos casos en contacto con células plasmáticas, mientras que los CD₈, aun siendo menos numerosos, están situados en la zona del infiltrado más cercana al epitelio y dentro de éste a menudo en contacto con macrófagos. Por todo ello, concluyen que mientras las células CD₄ pueden estar involucradas en el proceso de síntesis de inmunoglobulinas por las células B, las CD₈ lo estarían, junto con los macrófagos tisulares, en el proceso patogénico local, en relación con las alteraciones de la zona basal (155).

Se hace poca mención en la literatura a las diferencias entre la forma erosiva y reticular del líquen plano oral respecto a los tipos de linfocitos encontrados y cuando se hace, no se constatan diferencias (162).

Por otra parte, los distintos hallazgos de los autores respecto a los fenotipos celulares de las células inmunocompetentes en líquen plano oral, podrían ser debidos a las distintas fases evolutivas de la enfermedad (332, 40). Según de Panfilis (78) los linfocitos CD₄ junto con los macrófagos predominarían en estadíos precoces, mientras que los CD₈ lo harían en los avanzados.

Respecto al papel que los linfocitos desempeñan en el líquen plano, se ha intentado comprobar si son activos o son "espectadores inocentes" del proceso patogénico de esta enfermedad. Los marcadores de **activación** comienzan a ser expresados por los linfocitos cuando han pasado la interfase G₀/G₁ en el ciclo celular.

Kilpi (162), usando el anticuerpo Tac, halla que sólo una mínima fracción de linfocitos está activada, pero el uso combinado de una serie de marcadores (I_a, T₈, 4F₂) proporciona la comprobación de la participación activa de la inmunidad celular en los mecanismos patogénicos del líquen plano oral. Un aspecto importante es la situación de las células CD₈ y 4F₂ positivas, debajo del epitelio. Este concepto sería compatible con el papel de los linfocitos citotóxicos activados en relación con el daño a las células basales que produce la licuefacción-degeneración de las mismas.

Por otra parte parece que los linfocitos CD₄ activados segregarían interleukinas que activarían a su vez a los CD₈ que expresarían su citotoxicidad contra los queratinocitos, una citotoxicidad que sería reforzada por la presencia de HLA-DR en la membrana de los mismos (40), que a su vez podría ser debida al estímulo que provoca en ellos el γ -interferón posiblemente secretado también por los linfocitos CD₄ (202, 323).

Malmström y cols. (202) han estudiado la activación linfocítica en liquen plano oral tanto respecto a la serie B como a la T. Respecto a la primera, hallan una baja cantidad de linfocitos activados, lo cual está en consonancia con los hallazgos con inmunofluorescencia directa, que demuestran depósitos de fibrina y C₃ en la zona de la membrana basal y sólo ocasionalmente presencia de inmunoglobulinas (23, 178, 273). A pesar de ello, una alta proporción está activada en relación a la cantidad total, siendo desconocido hasta ahora el papel que este hecho puede representar.

Respecto a la serie T, encuentran que son las células predominantes en el infiltrado inflamatorio, siendo mayor la cantidad de T cooperadores/inductores, lo cual junto al hallazgo de células accesorias T₆ (CD₁) o I_a positivas, es compatible con la hipótesis de un proceso de activación celular guiado por las células T. Este hecho está en concordancia con los anteriores estudios respecto al predominio de células I_a positivas in situ en lesiones de liquen plano oral (31, 162, 296). A pesar de que, además de los linfocitos T, haya otra serie de células como los linfocitos B, monocitos, macrófagos, células dendríticas y algunas "células residentes" que también pueden expresar I_a,

para Malmström y cols. no es óbice para afirmar que la mayoría son linfocitos T, I_a positivos, presumiblemente activados.

Respecto a las **Células de Langerhans** (cLs) las primeras investigaciones que se hicieron sobre su presencia en las lesiones de liquen plano oral, demostraban que se encontraban en mayor cantidad que en mucosa oral normal y que se situaban, sobre todo, en epitelio y en zona de unión, pudiéndose ver ocasionalmente las prolongaciones dendríticas atravesando la membrana basal. Todo esto, junto con el hallazgo de linfocitos adyacentes (peripolesis), servía para afirmar que estas células tendrían un papel en la patogénesis del liquen plano oral; los linfocitos serían las células efectoras después de recibir información de las cLs estimuladas (31, 205, 254).

Más recientemente y en la misma línea hay otros estudios que también encuentran significativamente más células dendríticas (CD₁+ y HLA DR+) en liquen plano que en mucosa normal o afecta de otras queratosis no específicas (40, 237).

Pero actualmente, la mayoría de los autores está de acuerdo en afirmar que no hay ninguna diferencia entre la mucosa normal y la mucosa en el caso de liquen plano, respecto a la cantidad de cLs (CD₁+). Lo que sí existe es un aumento significativo en cuanto a la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase II (I_a = HLADR, HLADQ, HLADP) en estas células en el liquen plano oral, en comparación a mucosa sana (69, 96, 296, 331).

Los macrófagos están también presentes en el liquen oral en cantidades significativamente mayores que en mucosa sana (153) y representan el $6,8 \pm 2\%$ de todas las células inflamatorias presentes en la lesión de liquen (323).

Parece ser que asumen una función fagocítica, especialmente cuando se agrupan, con frecuencia en contacto con linfocitos CD₈ (155), en la interfase epitelio-corion donde las células basales diana son dañadas por las células citotóxicas. Probablemente estén también involucrados en el procesamiento del antígeno (206, 254).

Los mastocitos que se encuentran en la zona profunda del infiltrado contienen gránulos y con microscopía electrónica se observa que tienen cambios estructurales compatibles con el proceso de degranulación. Esto sugiere que los mastocitos participan en el reclutamiento de linfocitos en el infiltrado submucoso (153).

Las células epiteliales en circunstancias normales no expresan HLADR. Algunos autores han observado que sí lo hacen en lesiones de liquen mientras que no se ha observado que expresen HLADQ (40, 69, 254), lo cual hace pensar que los queratinocitos juegan un papel en la complicada trama inmunológica que subyace en el liquen plano.

Jontell y cols. (152), al comparar la cantidad de queratinocitos que expresaban HLADR en liquen respecto a la candidiasis oral, observó que este

fenómeno era mucho más intenso en esta última añadiéndose además la expresión de HLADQ, y que todo ello estaba en relación directa con la infiltración epitelial de linfocitos T, que era mucho más intensa en el caso de la candidiasis.

Asimismo se ha comprobado que en el liquen plano, los queratinocitos que expresan HLADR son los que corresponden topográficamente a unas zonas de mayor densidad linfocítica en el infiltrado, y quizá este hecho esté en relación con una producción de γ -interferón por los linfocitos (95).

DEPÓSITOS INMUNES

Se han hecho muchos estudios sobre los depósitos inmunes en lesiones de liquen plano, que generalmente no han podido demostrar un patrón específico y constante.

El hallazgo que se encuentra con más frecuencia es el depósito de **fibrinógeno** a nivel de la zona de la membrana basal (23, 73, 115, 178, 234, 273).

De **las inmunoglobulinas**, la más observada es la IgM, seguida de la IgG y la IgA que se encuentran sólo ocasionalmente, tanto a nivel de membrana basal y corion superficial como de cuerpos coloides, pero con porcentajes y patrones de distribución muy variados según los distintos autores (23, 73, 115, 178).

Estos datos no representan probablemente más que exudación y depósito no específico de proteínas plasmáticas en los alrededores del tejido dañado, más que verdaderos autoanticuerpos (2, 270, 318).

No obstante, cabría considerar que la presencia de Ig estuviera implicada en la génesis de algunos de los sustratos lesionales del liquen plano, tales como los cuerpos coloides. Estas estructuras eosinofílicas, indican un proceso degenerativo celular previo, en el que se originarían antígenos con capacidad de despertar una respuesta autoinmune que perpetuaría la lesión liquenoide (23). Para Baart de la Faille-Kuyper (17), la presencia de ANA (anticuerpos antinucleares) en el suero de estos pacientes, sería indicativa de la existencia del proceso autoinmune antes referido.

Respecto al complemento, su presencia es inconstante; algunos autores han encontrado la fracción C₃ en zona de membrana basal (273, 318) o C₄ y C_{3c} en cuerpos coloides (17, 73), mientras que otros como Bagán o Laskaris, no han detectado complemento en ninguna localización (23, 178).

OTROS HALLAZGOS RELACIONADOS CON LA ETIOLOGÍA

AUTOINMUNE

Enfermedad "injerto contra huésped". A pesar de la histocompatibilidad, se observa frecuentemente una reacción de "injerto contra huésped", después del trasplante de médula ósea. El daño principal se produce en piel

y mucosas, tracto gastrointestinal e hígado. La particularidad de este cuadro, es que puede simular algunas enfermedades dermatológicas incluido el liquen plano. Estas lesiones en su forma crónica son similares clínica e histológicamente al liquen plano, lo cual es otro dato más que permite considerar esta enfermedad como trastorno ligado a la inmunidad (268, 270).

La causa de este proceso parece estar en los linfocitos T del donante, que actuarían contra las células de Langerhans del huésped por medio de los linfocitos T citotóxicos (CD_8) por expresar estas células, moléculas I_A tipo HLADR. Los queratinocitos serían dañados al principio como "espectadores inocentes" y, como a lo largo del proceso expresan estas mismas moléculas, acabarían siéndolo directamente (14, 46, 233).

Scully (271) en 1982 investiga los niveles de la microglobulina β_2 , que es una proteína de bajo peso molecular, componente de los antígenos HLA y que es secretada por los linfocitos activados. La concentración de β_2m en suero está aumentada en varios desórdenes con base inmunológica pero Scully no encuentra distintos niveles de ella en los 20 pacientes con liquen plano estudiados respecto a los controles.

Respecto a inmunoglobulinas circulantes, Sklavounou y cols. (295) encuentran un aumento de IgG y unos niveles de IgA disminuidos en suero de pacientes con liquen plano oral, no encontrando diferencias de IgM y C_3 con el grupo control. Si estos hallazgos son causa o consecuencia en el

mecanismo patogénico del liquen plano, para los autores queda por determinar.

También Lundström (199) halla unos niveles de IgG aumentados en 10 pacientes con liquen pero ninguna diferencia en lo que se refiere a IgA e IgM. Y además observa que un 27% de 30 pacientes estudiados tiene autoanticuerpos (factor reumatoide, ac. antinucleares, mitocondrias, glomérulo renal y músculo liso) frente al 9% del grupo control. Pero otros autores como Suttleworth (287) un año más tarde no encuentra autoanticuerpos ni niveles de IgG significativamente altos.

Sallay (263) en 1989 encuentra que los Inmunocomplejos circulantes hallados en suero de pacientes con liquen plano, pueden ser atribuidos al liquen per sé y no a otros factores como diabetes, hipertensión o edad.

Se ha observado en pacientes con liquen plano que los linfocitos circulantes tienen cierta toxicidad contra las células epiteliales singénicas de mucosa oral (292). El mismo autor en un estudio posterior, constata, por otra parte, que la función supresora de los linfocitos T circulantes es normal en personas afectas de liquen (293).

TEORÍA PATOGENICA

Como se puede deducir de los datos antes presentados, no parece que haya hoy en día ninguna duda de que en la patogenia del liquen plano está implicada una respuesta inmune de tipo celular principalmente con una interacción linfocito-epitelio, que culmina en la degeneración del estrato basal de este último.

Hay actualmente dos hipótesis que resumen las distintas opiniones sobre el mecanismo patogénico del liquen. La primera se basa en que las alteraciones de los queratinocitos, son el resultado de acontecimientos desconocidos que resultan en una alteración antigénica de esas células, estimulándose de este modo una respuesta inmune. O por el contrario la segunda hipótesis postula que una reacción inmune primaria causaría alteración y degeneración de las células epiteliales basales (40, 260).

En relación con la primera hipótesis, Olsen (227, 228) halló un antígeno que llamó LPSA (antígeno específico de liquen plano) en el 80% de los casos de liquen plano cutáneo, pero Bagán y cols. (22), usando como sustrato tejido autólogo, heterólogo y alogénico, no pudieron constatar la presencia de ningún antígeno específico en los 20 casos de liquen oral estudiados de igual manera que Camisa (52) usando suero autólogo.

Según Scully (270) y siguiendo la línea de la teoría patogénica expresada por Lacy (176), este antígeno podría producirse o revelarse por los distintos factores como drogas, fármacos, etc. y entonces ser procesado por

los macrófagos y/o células de Langerhans, que a su vez pasarían información a los linfocitos T. Éstos, se transformarían en activos y citotóxicos contra los queratinocitos, produciendo daño en la región de células basales que incluiría licuefacción celular. Posteriormente, y como consecuencia del daño tisular, habría una superposición de inmunocomplejos in situ.

1.6. Anatomía Patológica

Estudio Microscópico

El Centro Colaborador de la OMS para el estudio de lesiones orales precancerosas (342) ha definido diversas características histopatológicas del liquen; entre ellas señala la existencia de un estrato queratinizado, que puede ser orto o paraqueratinizado. En aquellos lugares donde la queratinización existe en condiciones fisiológicas, ese estrato aparece engrosado en casos de liquen; por el contrario, donde no es normal encontrar queratinización, ésta aparecerá pero de manera discreta. La apariencia típica de dientes de sierra de la unión epitelio-coriónica, tan frecuente en los líquenes dermatológicos, no se suele observar en el caso de presentación oral. **El aumento de grosor** del epitelio es muy variable, llegando en muchos casos a observarse atrofia. Los cuerpos de Civatte, estructuras acidófilas, redondeadas o lobuladas que a veces contienen núcleos picnóticos o fragmentos nucleares, suelen estar presentes en la región del estrato celular basal.

Los cambios en el estrato de células basales, a menudo incluyen **licuefacción-degeneración**, y puede haber una estrecha banda de material eosinófilo en la posición de la membrana basal. Hay una zona muy bien definida de infiltración celular confinada a la parte superficial del tejido conectivo (lámina propia) y este **infiltrado** consiste principalmente en **linfocitos** excepto en la vecindad de una erosión.

Shklar y Meyer (284) describieron en 1961, **tres criterios** para el diagnóstico del liquen plano oral: a) Presencia de para o hiperqueratosis, b) Degeneración hidrópica del estrato germinativo, y c) Un infiltrado inflamatorio crónico en banda adyacente al epitelio.

En 1968, **Andreasen** (9) hizo un estudio sobre 97 muestras de pacientes de liquen plano oral observando **que el infiltrado inflamatorio subepitelial era la única característica que pudo encontrar en el 100% de los casos.**

Grinspan (120), en 1977, resume la histopatología del liquen plano bucal como sigue: "En cualquiera de sus formas, se destaca la intensa degeneración hidrópica-vacuolar del citoplasma de las células basales, el denso infiltrado celular inflamatorio difuso linfoplasmocitario que contacta con la capa basal y la desaparición por sectores de la membrana basal PAS positiva".

De acuerdo con los trabajos de El Labban y Kramer y de Griffin y cols. (88, 89, 90, 119) los cuerpos coloides, también llamados cuerpos de Civatte, cuerpos hialinos o cuerpos fibrilares, están a menudo presentes en el epitelio, sobre todo en la capa espinosa y basal, apareciendo como glóbulos

redondos eosinofílicos que probablemente representen células epiteliales degeneradas o remanentes de células epiteliales fagocitadas, y que son visualmente IgM positivos, diástasa resistentes y PAS positivos.

Debido a la degeneración del estrato de células basales, las células espinosas parecen "caer" directamente en el tejido conectivo existiendo una delgada capa de material eosinofílico entre ambos estratos. Abbey y Shklar (1), como Sarkany y Gaylarde (265) y anteriormente Thyresson y Morberger (315), proponen que la patosis básica parece ser la degeneración de las capas profundas del epitelio, y no como en un principio se creyó, que las primeras alteraciones se producirían en el tejido conectivo, siendo las epiteliales secundarios a este proceso.

Según Lynch (201), la principal característica diagnóstica que el liquen comparte con otras reacciones liquenoides, es el daño a la capa de células basales, incluyendo la vacuolización y muerte celular. El cambio vacuolar (licuefacción-degeneración) está caracterizado por la presencia de vacuolas intracelulares, edema, separación de las células basales entre sí y de la lámina propia. Es frecuente a este nivel la formación de "lágrimas" dando lugar a la posibilidad de una lesión vesículo-bullosa formada por medio de este mecanismo. La muerte celular se efectúa por "apoptosis" dando lugar a los llamados cuerpos de Civatte. La apoptosis evoca una reacción inflamatoria pequeña comparada con la muerte celular por necrosis.

Respecto a las diferencias histopatológicas que podemos encontrar según el tipo clínico de liquen, Shklar (282) hace la siguiente descripción:

El tipo papular (no erosivo, reticular) se caracteriza por una hiper o paraqueratosis, infiltración del corion superficial por una banda de linfocitos y degeneración hidrópica o licuefacción-degeneración del estrato germinativo del epitelio. La hiperqueratosis o paraqueratosis puede ser extensa y el estrato córneo puede mostrar un considerable aumento de grosor. La paraqueratosis se encuentra con más frecuencia que la ortoqueratosis aunque se pueden observar áreas alternantes de ambos tipos de queratinización. La configuración en dientes de sierra de las prolongaciones epiteliales se encuentra raramente. Tampoco es frecuente la acantosis; de hecho, el epitelio suele ser delgado.

En el tipo erosivo o ulcerativo, la degeneración hidrópica del estrato germinativo es una característica notable; las células basales son gradualmente destruidas y el epitelio se vuelve delgado y atrófico. Microscópicamente las lesiones bullosas o vesiculares son del tipo subepitelial. Se desarrollan como resultado de un edema en la unión corioepitelial que es consecuencia de la degeneración hidrópica del estrato germinativo. La banda de células linfocíticas en el corion superficial se ve normalmente antes de haberse roto la bulla; una vez que ésta se ha roto, lo que suele ocurrir muy rápidamente, el patrón inflamatorio tiene una apariencia menos característica. Los estadios tempranos del desarrollo de una ampolla de liquen se pueden observar muy claramente en los márgenes de una ampolla rota: la degeneración hidrópica severa, el edema subsiguiente y el despegamiento epitelial.

En las lesiones atróficas el epitelio es muy delgado y no hay papilas: la unión corio-epitelial se asemeja más a una línea recta y no hay prolon-

gaciones epiteliales. Hay una pequeña queratinización en la superficie y el estrato córneo se mezcla con el estrato espinoso. La capa de células basales presenta la típica degeneración hidrópica y en el corion superficial encontramos la clásica banda linfocitaria. En los casos en los que esta forma de liquen se presente en el dorso de la lengua, no encontraremos papilas fungiformes y filiformes. Con mínimos traumatismos, este epitelio atrófico puede dar lugar a erosiones al desprenderse el epitelio; muchas veces la frontera entre atrófico y erosivo no es muy clara.

Los cambios microscópicos responsables de la apariencia clínica de las estrías de Wickham consisten en un engrosamiento focal del estrato granular. En el estudio de Summerly y Jones (306) se encontró que la apariencia clínica de estas estrías está producida probablemente por una hiperplasia epitelial; el estudio de Andreasen (9) está de acuerdo con ello pero además, afirma que la queratinización del estrato superficial juega igual papel en la apariencia clínica de esas estrías y de las pápulas.

Los hallazgos de Andreasen (9), que únicamente estudia en sus trabajos las lesiones orales reticulares, tienen gran similitud con los realizados por Ellis (91) sobre liquen cutáneo. Sólo respecto a la paraqueratosis había una diferencia significativa: mientras que este tipo de queratinización Andreasen la encontró en el 86% de los casos orales, Ellis sólo la encontró en un 12%. Andreasen, además, intentó hallar diferencias histopatológicas entre los

líquenes de mucosa oral que además se acompañaban de lesiones cutáneas y los que no, no pudiendo hallar ninguna diferencia significativa.

Recientemente, Heggie y cols (133) proponen el uso de un método cuantitativo en el diagnóstico histológico del liquen comparando la mucosa yugal normal con la afectada por liquen.

La clínica de las lesiones bucales y cutáneas puede ser muy diferente entre sí, sin embargo la histología es suficiente como para reconocer que se trata de la misma enfermedad (43). A pesar de ello, existen ciertas diferencias sistemopatológicas entre el liquen plano de la mucosa oral y el de la piel.

Las diferencias encontradas son las siguientes:

- A. Es mucho más frecuente que se ulceren las lesiones bucales del liquen plano que las de la piel.
- B. En el epitelio de la mucosa oral es raro encontrar acantosis (233, 184, 29).
- C. En las lesiones cutáneas se produce frecuentemente un engrosamiento del estrato granuloso. En la mucosa oral normalmente no hay estrato granuloso; cuando se produce la lesión lo único que se puede apreciar son células granulosas en pequeño número.
- D. La infiltración linfocitaria es la responsable de la aparición de la imagen en "dientes de sierra" por aplanamiento de las papilas y aumento de los conos (43); esta es una disposición frecuente en piel pero no en mucosa oral (43, 282, 342).

E. Por último, un signo patognomónico del liquen plano de piel es la aparición de hiperqueratosis, que es raro en la mucosa oral (43, 342). En las lesiones orales es más frecuente la paraqueratosis (43, 184, 233) aunque ocasionalmente pueden observarse ambas. Todas estas diferencias pueden atribuirse a la diferente disposición y composición de la piel y mucosa oral en estado de salud. Cuando reaccionan ante el liquen plano cada epitelio lo hace según sus características.

Estudio Ultraestructural

Los primeros trabajos realizados por Hashimoto (130) señalaron fenómenos de disrupción de la membrana basal asociados a la migración de elementos inflamatorios, degeneración hidrópica de las células basales así como la existencia de haces de tonofilamentos de grosor aumentado a nivel del estrato espinoso. Asimismo, Pullon (247) refiere fenómenos de condensación y disrupción de la lámina basal, incremento del grosor de los tonofilamentos y presencia de lagunas intracelulares rellenas de material proteináceo con disociación celular y pérdida de desmosomas.

Shklar y Cois (285) han demostrado cómo los cambios morfológicos iniciales del liquen plano consisten en una ampliación del espacio extracelular asociado a cambios acantósicos con degeneración y desaparición de las uniones desmosómicas y de los tonofilamentos dependientes de ellos. Las células epiteliales acantolíticas adoptan una morfología periférica dotada

de numerosos microvillis que aparecen como flotando en lagunas intercelulares.

Bagan y Cols (26) estudian recientemente 10 casos de líquen plano, encontrando que a nivel epitelial las alteraciones se centraban fundamentalmente en la presencia de una serie de cambios morfológicos evidenciables sobre todo a nivel de la capa basal, en los queratinocitos basales, así como también en el estrato espinoso principalmente en las regiones más profundas e inferiores del mismo. Los hallazgos variaban en intensidad; en ocasiones se trataba únicamente de una reducción del número de tonofilamentos intracitoplasmáticos o de una modificación en la disposición y en la densidad de los mismos; otras veces, por el contrario, existía una gran pérdida de orgánulos intracitoplasmáticos con evidentes signos degenerativos manteniéndose los haces de tonofilamentos, que mostraban una menor densidad electrónica aunque ocupaba extensas zonas de superficie citoplasmática. En ocasiones pudieron observar la existencia de una degeneración citoplasmática que, a veces, ocupaba un alto porcentaje de la superficie celular, dando lugar a unas células en anillo de sello. A nivel del espacio intercelular, existía asimismo un incremento notable de las hendiduras asociado a una reducción en el número de desmosomas. Este incremento del área intersticial era, sobre todo, evidente a nivel de las porciones más basales del epitelio, de forma que en vecindad a la lámina basal existían áreas intercelulares de carácter lacunar, resultado de la pérdida de cohesión y de la disociación celular existente. Estas imágenes ampollares se observan también frecuentemente con microscopía óptica.

El estudio de Tyldesley y Appleton (319) sobre el epitelio oral en casos de liquen plano, observa espacios vacuolares en las células del estrato espinoso e incluso vacuolización del núcleo. En algunas células encuentran dos tipos de estructura: el primer tipo consiste en una condensación de partículas como ribosomas y el segundo, una membrana elíptica con densidad electrónica rodeando una zona de relativa transparencia electrónica. En las células del estrato granuloso encuentra espacios vacuolares rodeando el área nuclear como en el estrato espinoso. No encuentra bacterias más que en la superficie del tejido, que en ningún caso penetran en el epitelio.

Respecto a la lámina basal, Bagan (26) observa imágenes locales de reduplicación, siendo otras veces la fragmentación o incluso disolución de los hemidesmosomas de anclaje el cambio constatable, dando lugar a las fisuras subepiteliales haciendo que las células basales aparezcan distanciadas o separadas de la lámina basal.

Tyldesley (319) y Hashimoto (130) observan roturas y interrupciones de la lámina basal, no encontrando imágenes de reduplicación como Bagan o como Jhonson y Fry (149) en el caso de lesiones cutáneas.

Tyldesley observó zonas de material amorfo en estrecha relación con la membrana basal, que parecen similares a las estructuras descritas por Pullon (247) como condensaciones de la misma membrana.

A nivel del conectivo subepitelial hay una gran cantidad de células de hábito predominante linfocítico que mostraban con frecuencia núcleos

indentados, junto a células de carácter histiocitario activado, reconocible por la presencia de abundantes gránulos densos intracitoplasmáticos de tipo lisosomal y por la presencia de cuerpos residuales (26).

Estas células inflamatorias atravesaban en ocasiones la unión epitelio-estrómică hasta llegar al epitelio donde se pueden ver linfocitos, macrófagos (26, 319) y elementos dotados de atributos propios de la célula de Langerhans (gránulos de Birbeck) en íntima aposición a los queratinocitos.

La presencia de estas células linfoides intraepiteliales estaba asociada a fenómenos de involución celular de los elementos epiteliales, expresados por degeneración balonzante mitocondrial, microvesiculación del retículo endoplásmico o disgregación de las cubiertas membranosas (26).

Otro aspecto interesante es la naturaleza y formación de los cuerpos coloides. Su formación y transporte fue inicialmente descrito por Sabouraud (259).

Griffin y cols (119) hicieron un estudio en 1980 sobre estos cuerpos concluyendo que son normalmente IgM positivos, están localizados en la unión corio-epitelial y, ocasionalmente dentro del epitelio, en el liquen plano tienden a aparecer en agrupaciones, raramente son mayores que las células basales, son PAS positivos, diastasa resistentes y los autores les consideran macrófagos conteniendo restos de células epiteliales fagocitadas.

Estas consideraciones están en consonancia con las hechas por El-Laban y Kramer (90).

Los estudios con Microscopía Óptica, habían identificado los cuerpos coloides como algunas células epiteliales fagocitadas. Algo del material epitelial fagocitado puede ser liberado en la lámina propia; sin embargo, combinando los estudios de Microscopía Óptica y Electrónica, se identificaron los cuerpos coloides como algunas células epiteliales fagocitadas. Algo del material epitelial fagocitado puede ser liberado en la lámina propia y bajo el microscopio óptico ser identificado como material eosinófilo.

La causa de la invasión macrofágica no es muy conocida. Pullon (247) sugirió que la ruptura de los puentes intercelulares puede dar lugar a la degeneración hídrica de las células basales y El-Labban y Kramer (90) observaron que esta ruptura permitía un paso fácil a los macrófagos hacia el epitelio. Y por otra parte Hashimoto y cols. (130) pensaron que esta degeneración del estrato basal era debida a la invasión masiva de células inflamatorias.

Eady y Cowen (86) describieron por primera vez un tipo celular que, a su juicio, sería precursor de los cuerpos coloides y que denominaron "células mitad y mitad". Se trata de elementos con citoplasma rico en orgánulos pero con escasos tonofilamentos en una de las porciones celulares, mientras que en la otra porción existen gran número de haces de tonofilamentos con densidad y disposición similar a la señalada en los cuerpos de Civatte. Estas células mitad y mitad, al poseer gran cantidad de retículo endoplásmico rugoso, mitocondrias y ribosomas, expresarían una gran actividad metabólica

de síntesis proteica, que daría lugar a la aparición de abundantes tonofilamentos en la otra mitad celular, a partir de la cual se originarían los cuerpos de Civatte.

1.7. Diagnóstico Diferencial

Clínicamente, el problema de un diagnóstico diferencial no se nos plantea, cuando el liquen aparece como una lesión "típica", con las estrías de Wickham características, en cuyo caso se puede hacer un diagnóstico fácil "de visu".

Cuando las lesiones orales no son tan características, con frecuencia se puede establecer el diagnóstico histológico fácilmente, pero hay casos en los que no es así. Como ya vimos, Andreasen (9), después del estudio microscópico de 97 casos de liquen, concluía que la única característica presente en todos los casos era el infiltrado inflamatorio en banda. También observó que las lesiones consideradas "no erosivas" tenían una morfología anatomopatológica más típica que las "erosivas" (liquen bulloso, erosivo, atrófico).

El diagnóstico diferencial del liquen generalmente se debe hacer con la leucoplasia, carcinoma de células escamosas, eritema multiforme, pénfigo, penfigoide de Lever, candidiasis, lupus eritematoso discoide, sífilis nevus esponjoso blanco, mordiscatio buccarum y quizá podríamos añadir también el psoriasis (85, 120, 242).

Ocasionalmente, pacientes con una ulceración oral severa, o casos de gingivitis descamativa, plantean problemas de diagnóstico al faltar epitelio y carecer de caracteres clínicos e histopatológicos típicos aunque sean verdaderos líquenes, como apunta Sampson (264). En estos casos, las pruebas de inmunofluorescencia pueden ser muy útiles.

A la hora de tomar una biopsia de un posible liquen plano, es conveniente evitar la línea interdientaria de las mejillas pues en esta región la imagen microscópica puede estar modificada por una ligera hiperqueratosis debida a la fricción (49).

Leucoplasia

La leucoplasia es la lesión con la que suele ser más común plantearse el diagnóstico diferencial pues se confunde a menudo con el liquen (62), e incluso se dan casos de coexistencia de las dos lesiones (6, 47, 336).

La leucoplasia fue definida por la OMS en 1978 (342) como una mancha blanca que no puede ser caracterizada ni clínica ni anatomopatológicamente como ninguna otra enfermedad. Esta definición por exclusión de leucoplasia quizá complique en algunos casos el diagnóstico diferencial con las otras lesiones blancas de la mucosa oral.

El hacer un diagnóstico diferencial entre leucoplasia y liquen bucal, sobre todo se plantea en el caso de la presentación clínica del liquen "en placas", en el cual es más difícil reconocer las estrías de Wickham que son

las que dan a la lesión un aspecto menos homogéneo, característico de la leucoplasia y que va a diferenciar las dos lesiones (120, 302).

Respecto a su topografía, en el caso del asiento en la mucosa yugal, la leucoplasia suele estar situada más cercana a la zona comisural que el liquen, el cual generalmente lo hace en el tercio posterior (19).

En la localización lingual, mientras que la leucoplasia borra siempre las papilas linguales, el liquen no suele hacerlo (49, 120).

La colonización por candidas se ha demostrado en un 7-39% de las biopsias de leucoplasia. Pero también se ha observado en el liquen con cifras que oscilan entre un 17 y 25% (131, 328).

Histológicamente, se diferencian dada la ausencia de degeneración hidrópica de la capa basal en la leucoplasia y de infiltrado inflamatorio subepitelial, datos característicos del liquen plano, aunque en ocasiones la leucoplasia sobre todo de tipo displásico puede tener también un infiltrado inflamatorio (22). Se pueden dar casos de difícil diagnóstico cuando ninguna de las dos lesiones exhibe suficientes caracteres propios, y entonces pueden tener una histología parecida (172, 173).

Keszler y Cabrini (161) opinan que las leucoplasias que no muestran atipia pueden tener algunas características similares a las del liquen plano, como acantosis e hiperqueratosis; por ello proponen un método de diagnóstico histométrico, más objetivo que la observación microscópica de los caracteres clásicamente descritos de ambas entidades. En este sentido observaron que el número total de núcleos por área (densidad nuclear) es ma-

yor en la leucoplasia que en el liquen plano y esto se hace aún más evidente si además consideramos el grosor del epitelio.

La distinción entre ambas entidades es importante, sobre todo teniendo en cuenta que aunque las dos están consideradas como potencialmente malignizables, está demostrado que este potencial es altamente mayor en la leucoplasia (342).

El diagnóstico diferencial (120) entre el liquen que Grinspan denomina leucoplasiforme y la verdadera leucoplasia secundaria a un liquen (Grinspan describe como fruto de su propia experiencia, que se puede desarrollar una leucoplasia secundaria a un liquen) suele ser clínicamente dificultoso. Existen sin embargo algunos detalles útiles; en la lengua por ejemplo, si las papilas se conservan, se trata de un liquen, ya que la leucoplasia siempre las hace desaparecer. En otras ocasiones se observa una descamación motivada por el desprendimiento de laminillas córneas en el liquen, lo que no ocurre en la leucoplasia.

Candidiasis

La candidiasis, sobre todo asentada en zona retrocomisural y lengua, plantea muchas veces el diagnóstico diferencial clínico. Tiene sin embargo una histología característica y desde un punto de vista clínico, parte de la lesión desaparece al frotarla con una gasa. El diagnóstico se hace más complicado si se ha infectado secundariamente un liquen (28, 120).

En estudios recientes, como el de Vincent y cols. (328) se demuestra una candidiasis oral en 25 de los 100 pacientes con liquen estudiados, que a su vez constituían el 31% de los pacientes sintomáticos de su muestra.

Recientemente, Hatchuel (131) obtiene porcentajes menores de liquen con candidiasis: 17%, añadiendo que no parece estar relacionado con la ulceración o no de las lesiones de liquen.

Mordiscatio Buccarum

Cuando hay una lesión de este tipo en la mucosa yugal, se plantea el diagnóstico diferencial con liquen, pero el aspecto clínico del mordiscatio buccarum es opalino, con un cierto edema y no blanco con dibujos de encaje (120).

Casos en los que al mordisqueo de la mejilla se añade leucoedema, pueden fácilmente confundirse y se necesita una biopsia. El hecho de que la blancura del leucoedema pueda desaparecer completamente estirando la mucosa bucal, aporta una prueba que nos ayuda en el diagnóstico diferencial.

Ejemplos poco frecuentes de línea alba pueden imitar al liquen plano. Algunos pacientes succionan sus mejillas poniendo la mucosa en estrecho contacto con los dientes y esto puede producir un patrón que recuerde las estrías de Wickham (341, 28).

Nevus Esponjoso Blanco

No es de gran interés ya que usualmente el nevus esponjoso blanco se manifiesta en el nacimiento o en el final de la pubertad, mientras que el 98% de las lesiones de liquen plano ocurren en pacientes de más de 30 años de edad (28, 299, 341).

Sífilis Secundaria

Ciertas placas en la mucosa bucal, propias del secundarismo sífilítico, pueden confundirse con manchas blancas aisladas de liquen. Las lesiones cutáneas, tan diferentes, casi constantes en la sífilis, el relato del accidente primario y del posible contacto infectante, la serología siempre positiva en el secundarismo sífilítico y el hallazgo del treponema en las placas mucosas, definen el diagnóstico (43).

Eritema Multiforme

Clinicamente el eritema multiforme es un episodio agudo y tiene una particular aptitud por afectar los labios, que se cargan de costras hemáticas. Además las típicas lesiones de piel en forma de escarapelo o "tarjeta de tiro al blanco", cuando están presentes, simplifican el diagnóstico (43, 120).

Histológicamente en el eritema multiforme (282) hay una severa degeneración de todo el epitelio.

Pénfigo

El liquen erosivo se debe diferenciar del pénfigo vulgar ya que éste es una grave enfermedad con un importante compromiso sistémico cuyo diagnóstico precoz facilita mucho el tratamiento.

Normalmente, la implicación sistémica y las lesiones cutáneas en forma de ampollas, hacen fácil el diagnóstico clínico (43), pero en casos tempranos de pénfigo, la primera manifestación puede ser bucal y no estar presentes aún las lesiones cutáneas; en ese caso la histología nos demuestra la ampolla acantolítica del pénfigo a diferencia de la subepitelial del liquen (282).

Es de destacar la posibilidad del pénfigo de presentarse como una Gingivitis Descamativa Crónica (93), de igual manera que el liquen plano o el penfigoide benigno.

Penfigoide

Los líquenes erosivos son a veces muy difíciles de separar clínicamente del penfigoide benigno de las mucosas de Lever. Esta lesión afecta simultáneamente la boca y la conjuntiva; en esta última produce llamativas sinequias que semejan un párpado extra y que permiten un diagnóstico fácil (43).

Si no existen elementos típicos de liquen o lesiones oculares o cutáneas cicatriciales típicas del penfigoide, el diagnóstico diferencial es imposible de realizar clínicamente (120) e incluso en algunas ocasiones el histológico también, ya que ambas condiciones poseen un gran infiltrado en el corion y desaparición del epitelio en algunas zonas.

Según Shklar (282), en los casos en que sólo se ha tomado como material de biopsia el techo de la ampolla, el diagnóstico de la lesión presenta alguna dificultad. En ambas entidades la ampolla es subepitelial pero en el penfigoide, el epitelio se ha separado totalmente del conectivo subyacente y no se ve la degeneración hidrópica de la capa basal; este estrato está indemne. En el liquen, cuando se ha llegado a desarrollar la bulla, la degeneración hidrópica ha sido muy extensa y el estrato basal aparece irregular y pobremente demarcado, las células basales no se pueden diferenciar claramente.

Se han comunicado casos de coexistencia de ambas lesiones: la entidad llamada "liquen plano penfigoide", (7, 214).

Lupus Eritematoso

Los distintos autores están de acuerdo en que el liquen plano oral es la condición más importante en relación con el diagnóstico diferencial del lupus eritematoso discoide oral (275, 284, 286, 342).

Los casos típicos de esta entidad se caracterizan clínicamente por la presencia de las siguientes características: pápulas blancas, eritema central, una zona de estrías blancas bordeando la zona central y telangiectasias

periféricas; pero las lesiones atípicas pueden tener una distribución más irregular de las estrías blancas y simular las estrías de Wickham que se observan en el liquen plano (276).

En el caso de lesiones labiales, el lupus llega a la piel: es el "signo de invasión cutánea"; además el labio suele aparecer engrosado. En el liquen, se desdibuja la separación entre la piel y la semimucosa por las estrías de Wickham que invaden la piel, pero lo hace solamente por medio de algunos trayectos rectilíneos e irregulares y el labio presenta un color violáceo muy característico, además de presentarse más bien atrófico, que hipertrófico (120).

El diagnóstico histopatológico del lupus oral discoide se puede hacer fácilmente en los casos típicos, pero en otros casos es difícil diferenciarlo del liquen y tanto los criterios de Lever (184) como los de la OMS (342) no tienen valor suficiente ya que no se han hecho test de prueba suficientemente extensos (276).

Así pues, Schiødt y Pindborg (274, 276) proponen unos criterios histopatológicos válidos para hacer un diagnóstico diferencial de estas dos entidades, tanto en casos típicos como atípicos. Después de analizar un gran número de variables en una extensa colección de casos proponen las siguientes características diagnósticas para el lupus eritematoso discoide oral: hiperqueratosis con acúmulos queratóticos (plugs), atrofia de las papilas, infiltrado inflamatorio profundo, edema en la lámina propia y una gruesa banda de depósitos PAS+ en la zona yuxtaepitelial.

Gingivitis Descamativa Crónica

Ya comentamos que esta es una presentación clínica de varias enfermedades dentro de la Patología Oral, siendo las más destacadas el pénfigoide benigno de las mucosas, liquen plano y pénfigo vulgar por orden de frecuencia. No es fácil el diagnóstico diferencial ya que es difícil tomar una buena muestra de biopsia precisamente por esa facilidad que tiene el epitelio para descamarse al menor contacto; por ello, muchas veces se hace necesario recurrir a técnicas de inmunofluorescencia para establecer el diagnóstico diferencial (33, 93, 179, 258, 294, 312).

"Reticular Mandibular Gingival Ridges"

Recientemente, Giunta (112) ha publicado un estudio describiendo cinco casos de una patología hasta ahora inédita de la encía llamada: "reticular mandibular gingival ridges". Ocurre en la edad media de la vida, macroscópicamente se manifiesta con arrugas bilaterales en la encía insertada mandibular recordando las rugosidades palatinas y con un patrón reticular que puede ser confundido con liquen plano. Microscópicamente, están formadas por tejido fibroso con vasos que representan un infiltrado mínimo a su alrededor y el epitelio podemos observar que tiene extensión de sus papilas. De etiología desconocida, esta entidad no parece cambiar, es inocua y no requiere tratamiento.

Psoriasis

El psoriasis es excepcional en la boca, pero en su localización yugal puede presentar características liquenoides; Grinspan (120) ha observado con vistas al diagnóstico diferencial que cada brote de psoriasis dérmico coincidía con el recrudescimiento de las lesiones orales.

Diagnóstico Diferencial por métodos de Inmunofluorescencia directa

Actualmente en caso de duda, se puede recurrir a los métodos de inmunofluorescencia para poder llegar a un mejor diagnóstico en Patología Oral. Así como para el liquen plano los patrones de inmunofluorescencia directa son "característicos" pero no diagnósticos, para otras entidades sí que son diagnósticos, con lo cual nos van a permitir diagnosticar líquenes en algunos casos por exclusión (276).

En el libro de Lynch (201) encontramos un cuadro con los patrones tisulares de inmunofluorescencia directa en distintas patologías. (TABLA 1).

PANEL DIAGNÓSTICO POR INMUNOFLORESCENCIA DIRECTA

Lesión	Patrón de tinción	Antisueros				
		IgG	IgA	IgM	C ₁	Fibrinógeno
Liquen plano	Globular	+/-	+/-	+	-	+
	LPS/ZMB	-	-	-	+	++
	EIC	-	-	-	-	-
Pénfigo	Globular	-	-	-	-	-
	ZMB	-	-	-	+/-	-
	EIC	++	+/-	+/-	++	-
Membrana Mucosa Penfigoide	Globular	-	-	-	+/-	-
	ZMB	++	+/-	+/-	+	+/-
	EIC	-	-	-	-	-
Eritema Multiforme	Globular	-	-	+/-	-	-
	ZMB	-	-	-	+	+/-
	EIC	-	-	-	-	-
Lupus Eritematoso	Globular	+	+/-	+	++	++
	ZMB	-	-	-	-	++
	EIC	+	+/-	+	++	-

Globular: tinción globular en zona de membrana basal y tejido conectivo subyacente. En el caso de liquen plano y lupus eritematoso, estas estructuras corresponden a cuerpos de Civatte.

LPS/ZMB: tinción fluorescente lineal de lámina propia superficial (LPS) y zona de membrana basal (ZMB).

EIC: espacios intercelulares del epitelio.

Reacción positiva en < 10% de lesiones: -

Reacción positiva en 10-24% de lesiones: +/-

Reacción positiva en 25-50% de lesiones: +

Reacción positiva en 51-100% de lesiones: ++

Basado en datos de Daniels T.E. y Quadra White C. (1981),

Laskaris G., Sklavounou A. y Angelopoulos A. (1982),

Laskaris G. y Angelopoulos A. (1981)

Schiø dt M., Holmstrup P., Dabelsteen E. y Ullman S. (1981).

TABLA 1

1.8. Evolución-Malignización

Evolución

El liquen es una enfermedad crónica que cursa con períodos de exacerbación y remisión, estando los primeros relacionados frecuentemente con períodos de ansiedad, preocupación o desequilibrio emocional (23), siendo la forma hipertrófica de piel y el liquen oral, las formas clínicas de duración más prolongada superando a veces los 20 años e incluso dando la impresión de una absoluta cronicidad e "incurabilidad" (108).

Según Andreasen (10), respecto a las lesiones orales, el 41% de las lesiones reticulares cura espontáneamente, el 12% de las atróficas y el 7% de las lesiones en forma de placa pero ninguna de las erosivas cura por sí sola. El pronóstico de la variedad erosiva del liquen oral es mala en cuanto a la desaparición completa de la enfermedad; en la serie presentada por Altman y Perry (6), el 25% de los pacientes curaron totalmente al cabo de 11 años mientras que en el 75% restante no ocurrió así, después de 15 años.

En la serie de Silverman de 570 pacientes, se siguió la evolución una media de 5-6 años: un 39% de ellos curó espontáneamente y sólo el 25% de los restantes se encontraba totalmente libre de lesiones durante la toma de medicación (288).

Thorn y cols. (314) en 1988 publican un estudio sobre 611 pacientes con liquen plano oral. De ellos, el 17% curó con el tratamiento instaurado y ello estaba en relación con la presencia inicial de lesiones papulares, no encontrándose ningún otro factor predictivo de remisión total. También observa-

ron que la forma atrófica era más frecuente en mayores de 60 años, mientras que el tipo placa era más constante en el tiempo y estaba en relación con el tabaco, y que la forma ulcerada remitía con más facilidad que las demás formas clínicas con el tratamiento oportuno.

Malignización

Durante mucho tiempo, se tuvo casi como axiomático que el liquen no degeneraba nunca. Esta idea está en franca revisión y el Centro Colaborador de la OMS para el estudio del precáncer oral incluye el liquen plano oral en su forma atrófico-erosiva en las lesiones precancerosas, aunque no establece la frecuencia de malignización (342).

Hay gran diversidad de opiniones entre los distintos autores respecto a la frecuencia de transformación maligna del liquen, como se puede observar en la siguiente tabla del artículo de revisión de Marder en 1982 (203) pero hay acuerdo sobre que es la forma atrófica la que tiene más posibilidades de malignizarse y el dorso de la lengua el sitio de elección (236).

Frecuencia de malignización del líquen oral según distintos autores

Autor-año	nº de casos de líquen oral	n. de casos transformados	Frecuencia de transformación (%)
Zegarelli y Zegarelli (personal communic) 1982	475	11	2.3
Vas'kovskaia y cols. (326)	725	29	4.0
Holmstrup y Pindborg 1979 (137)	740	2	0.3
Silverman y Griffith 1974 (290)	200	5	2.5
Fulling (106) 1973	225	1	0.4
Kovesi y Bánoczy 1973 (168)	326	1	0.3
Shklar (282) 1972	600	3	0.5
Cawson (56) 1973	138	1	0.7
Abramova (3) 1968	436	5	1.1
Janner y cols. (147) 1967	207	6	2.9
Grinspan y cols. (122) 1966	114	8	7.0
Altman y Perry 1961 (6)	128	1	0.8
Warin (333) 1960	53	5	9.4
Sugar y Bánoczy 1959 (106)	36	1	2.8
Dechaume y cols. 1957 (106)	50	5	10.0
Scheurmann (106) 1939	310	2	0.6
Montgomery y Culver 1929 (106)	17	1	5.9
Williger (106) 1924	20	2	10.0

TABLA 2

Estudios más recientes como el de Murti (218), Thorn (314) y Silverman (288), encuentran porcentajes de 0,3%, 1,5% y de 1,2% respectivamente. En la actualidad se siguen comunicando casos de transformaciones malignas de liquen (24, 156, 158, 160, 185, 239, 322).

Hay desacuerdo sobre el rigor de los datos presentados en la literatura; así Krutchoff (174), tras revisar 223 casos que habían sido publicados anteriormente, no halló más que 15 casos que pudieran ser comprobados rigurosamente. Stillman (304) encontró 112 casos y Marder (203) 101 casos suficientemente documentados.

La cuestión que se plantea es tratar de dilucidar si es la misma lesión de liquen per sé la que sufre una transformación maligna como evolución espontánea a largo plazo, o si es la atrofia epitelial que se produce, la que deja la mucosa oral más vulnerable a los factores carcinogénicos (218, 239). Recientemente se investiga la presencia del virus del papiloma humano (HPV) en mucosa oral afectada por liquen plano y la relación que este hecho puede tener con el posible potencial premaligno del liquen (154).

Displasia Liquenoide

En 1984 se publicó un estudio (77) sobre la presencia de displasia epitelial en 100 casos de liquen plano oral, observándose que un 25% de ellos presentaban displasia leve o moderada, sin que se pudiera relacionar con edad, sexo o forma clínica de liquen. El año siguiente, en la Universidad de Harvard, se hizo otro estudio similar sobre el mismo número de casos y

se comparó con cien muestras de lesiones inflamatorias inespecíficas como grupo control, siendo los resultados los siguientes: displasia leve en el 57% de los casos, moderada en el 9% y severa en un 2% mientras que en el grupo control las cifras fueron 32%, 10% y 0% respectivamente. Los autores concluyen que el hallazgo de displasia severa en el liquen plano a diferencia del grupo control, sí es indicativo de potencial de malignización (226). Así mismo, estudios autorradiográficos revelan una apariencia "preneoplásica" de esta entidad (143).

Por el contrario, Krutchkoff (175) propone el término "displasia liquenoide" como una entidad distinta del liquen plano y de las estomatitis liquenoides. Esta displasia liquenoide sería la que podría malignizarse, siendo los casos publicados en la literatura simples errores de diagnóstico respecto a la lesión en su momento inicial. Así, esas alteraciones iniciales serían lesiones rojas o blancas displásicas en ese momento pero que "imitan" las características clínicas e histológicas del liquen plano oral (190).

1.9. Tratamiento

Al ser desconocida actualmente la etiología del liquen plano, no existe tratamiento curativo, tan solo disponemos de tratamientos sintomáticos que empleamos de manera más o menos empírica. Es importante señalar que generalmente las formas reticulares, no requieren tratamiento.

Glucocorticoides

Los corticoides a dosis farmacológicas son potentes inhibidores de la respuesta inflamatoria; esta acción es inespecífica e independiente del estímulo inicial que origina el proceso. La supresión de la inflamación y de sus consecuencias, son lo que les han convertido en agentes terapéuticos tan importantes, habiéndose utilizado desde hace tiempo para tratar enfermedades de la mucosa oral (57, 217).

Los glucocorticoides más usados son: el acetónido de triamcinolona, valerato de betametasona, prednisona y fluocinolona. Se utilizan por vía oral, como inyecciones intralesionales y por vía tópica. Para ayudar a superar las dificultades de mantener la droga en contacto con los tejidos blandos durante un tiempo suficiente, se suele incorporar un preparado denominado ORABASE, que es una pasta adhesiva que consta de gelatina, pectina y carboximetilcelulosa de sodio en un vehículo de polietileno y gel de aceite mineral (30).

Acetónido de Triamcinolona. Se usa fundamentalmente por vía tópica en ORABASE al 0,3% (cuatro-cinco veces diarias) y en inyecciones intralesionales submucosas: 2-3 ml de solución al 10% (1 cada semana) según la severidad de las lesiones (20, 85, 344).

Valerato de Betametasona. En tabletas para chupar o en aerosoles (55, 320).

Prednisona. En formas erosivas con gran extensión, es el más efectivo utilizado por vía sistémica a dosis de 10 a 50 mg diarios, con espe-

cial vigilancia a los efectos secundarios que pueda producir su uso durante un tiempo prolongado (289).

Se ha intentado comprobar el grado de absorción y los efectos de los buches con soluciones de prednisona (328, 4).

Fluocinolona. Usado por F. Lozada (193), por vía tópica al 0,05% con unos resultados muy favorables y sin producir supresión adrenal en períodos de hasta 3 semanas (238).

Derivados de la Vitamina A o Retinoides

El ácido retinoico (Vitamina A ácida) y su derivado sintético, el etretinato, se usan por vía tópica (al 0,1% en ORABASE) y por vía sistémica en el tratamiento del liquen plano.

Parece ser que los retinoides actúan sobre procesos básicos como el crecimiento y diferenciación celular, la inflamación y los mecanismos inmunitarios.

Los efectos desfavorables son los típicos de la hipervitaminosis A crónica, incluyendo sobre todo las anomalías de la función hepática y elevación de los triglicéridos plasmáticos, además de ser potentes agentes teratógenos.

Para Ferguson (97), los beneficios de estos preparados serían mínimos, no compensando los efectos secundarios. Los siete pacientes tratados por Zegarelli (346) con ac. retinoico por vía tópica (al 0,1%, cuatro apli-

caciones/día) eran del tipo reticular y mejoraron significativamente, pero recidivaron en un período de tiempo muy corto.

Tanto Regezi (255) como Camisa y Allen (51), Gustina (113) y Conklin (61) coinciden en afirmar los beneficios del isotretinoíno en el tratamiento del liquen plano, pero quizá siendo más efectiva en lesiones reticulares que erosivas y no ofreciendo ventajas claras respecto al uso de corticoides.

Estudios recientes revelan al acitretin (principal metabolito del etretinate) como una terapia efectiva en casos severos de liquen plano (181).

Griseofulvina

La griseofulvina es un agente antifúngico que actúa sobre determinados tipos de dermatofitos. La vía de administración puede ser oral y parenteral y tras la administración se distribuye por todo el cuerpo depositándose en la capa basal de los epitelios. El mecanismo de acción no es aún bien conocido, aunque se cree que podría prevenir la descamación de los estratos queratinizados epiteliales evitando así las erosiones y descamaciones.

Se ha ensayado este fármaco en el tratamiento del liquen plano con cierto éxito (16), pero en el estudio de Bagán y cols. (21) en 1985 sobre siete pacientes tratados con 500 mg dos veces al día durante dos meses y medio, no se encontró mejoría en ninguno de ellos e incluso empeoraron cuatro de ellos.

Inmunosupresores

La azatioprina es un fármaco inmunosupresor que interfiere el metabolismo de los ácidos nucleicos en pasos necesarios para la proliferación de aquellas células que han sido estimuladas antigénicamente.

En todos los casos esta droga se asocia a prednisona, pudiendo con ello disminuir la dosis necesaria de ésta y así reducir el riesgo de efectos no deseados (194).

El Interferón humano fibroblástico se ha revelado como posible-mente útil en lesiones premalignas incluido el liquen plano (323). La inhibición selectiva de la producción de interferón se puede producir con ciclosporina. En el estudio de Eisen con seis pacientes de liquen plano resistentes a otros tratamientos, mejoraron con enjuagues orales de ciclosporina tres veces al día durante 8 semanas, siendo la dosis total diaria de 1.500 mg (87). Después de 15 días con una dosis de 3 mg/Kg/día, Mozzanica y cols. (215) observan un importante descenso en el número de células T, de células CD₂₈ + y de células presentadoras de antígenos (CD₁ + y CD_{4b} +).

Otros Tratamientos

Tal (308), en 1986 publicó el caso de un paciente con liquen plano oral que no había respondido a los tratamientos convencionales. El tratamiento consistió en la eliminación de las lesiones mediante criocirugía. La temperatura empleada fue de -81°C en ciclos que variaron de 10 segundos a 1 mi-

nuto. Los tejidos congelados se necrosaron después de cinco o siete días y la epitelización fue completa a los 10-20 días. La lesión no volvió a recidivar.

Horch, Gerlach y Schaeffer (140) en 1986 realizaron distintas experiencias utilizando el láser de CO₂ en el tratamiento de lesiones premalignas de la cavidad oral y entre ellas trataron siete casos de liquen plano. En 37 meses de seguimiento, las recurrencias fueron del 22%.

En esta línea, Vedtofte y cols. (327) en 1987 trataron distintos tipos de lesiones precancerosas de la mucosa oral con tratamiento quirúrgico convencional, mediante excisión. En el grupo de liquen plano, no hubo ninguna recurrencia.

El liquen plano muestra su mayor incidencia alrededor de los cincuenta años, etapa en la cual el tratamiento periodontal y protético es de gran importancia. La irritación añadida que puede provocar la placa bacteriana y la inflamación periodontal, son factores que pueden interferir la mejoría del liquen plano. Así mismo se recomienda siempre que sea posible, un tratamiento con prótesis fija y no removible (92, 139).

2. OBJETIVOS

Como se puede apreciar por todo lo anteriormente expuesto, quedan aún muchas lagunas en el conocimiento del liquen plano ya que desconocemos lo más importante para poder tratarlo, que es su causa.

Al ser un proceso de una enorme cronicidad cuando afecta a la mucosa oral y con una sintomatología muy florida, con mucha frecuencia resulta muy invalidante para el enfermo y un reto para nosotros su manejo, ya que los corticoides, que son el tratamiento paliativo fundamental, tienen importantes inconvenientes por sus efectos secundarios.

Todo ello y además su potencial de malignización, que actualmente queda fuera de toda duda, nos parece suficiente motivo para intentar aportar nuestro trabajo para su mejor conocimiento.

Hemos establecido los siguientes objetivos:

1. Analizar las posibles relaciones clinicopatológicas de dependencia entre los dos tipos clínicos principales del liquen oral: el tipo reticular (liquen blanco) y el atrófico-erosivo (liquen rojo).
2. Tratar de relacionar la extensión de las lesiones con los aspectos clínicos de cada enfermo así como las posibles variaciones individuales del proceso inflamatorio.
3. Investigar las particularidades del grupo de pacientes que presentan concomitantemente Gingivitis Descamativa Crónica y Liquen Oral.
4. Estudiar la anatomía patológica de las distintas formas de liquen con vistas a relacionar los cuadros morfológicos de cada uno de ellos con sus aspectos clinicoevolutivos.

5. Por medio de métodos de inmunohistoquímica trataremos de establecer las relaciones que puedan existir entre la presencia en el infiltrado inflamatorio de las distintas subpoblaciones linfocíticas, macrófagos y células de Langerhans, con el tipo clínico, extensión de las lesiones y tiempo de evolución de las mismas.
6. Aceptado el liquen plano como lesión cancerizable, nos proponemos estudiar en nuestra serie de pacientes, los aspectos histopatológicos que apunten a una posible evolución maligna del proceso.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. MATERIAL

En el presente trabajo se han estudiado 55 pacientes afectos de liquen plano oral. Han sido vistos en el Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid, durante el período comprendido entre Enero de 1987 y Mayo de 1991.

Para ser incluidos en el estudio, todos los pacientes tenían que reunir unos criterios mínimos que definen al liquen plano (282, 9, 342), que son los siguientes:

Criterio clínico

- Presencia de estrías de Wickham en cualquier zona de la mucosa oral.

Criterios histológicos

- Degeneración hidrópica de la zona basal.
- Infiltrado inflamatorio yuxtaepitelial en banda de predominio linfocítico.

Hemos excluido a los pacientes que no presentaban estos tres parámetros aunque el diagnóstico pudiera ser compatible con liquen plano.

En todos los pacientes se realizó un estudio clínico siguiendo una metodología que expondremos en el apartado correspondiente.

En 51 pacientes se realizó una biopsia para diagnóstico y estudio anatomopatológico. No se realizó en cuatro de ellos puesto que ya se les había efectuado en otro centro y aportaban el informe correspondiente.

De las 51 muestras biópsicas, se eligieron 24 para estudio inmunohistoquímico, perteneciendo la mitad a pacientes con tipo clínico atrófico y/o erosivo y la otra mitad a tipo clínico reticular.

Con los datos obtenidos, se realizó un estudio estadístico que se detallará más adelante.

3.2. MÉTODO

3.2.A. METODOLOGÍA CLÍNICA

A cada paciente se le realizó una historia clínica basada en el formulario recomendado por la OMS en su "Guía para epidemiología y diagnóstico de las condiciones y enfermedades de la mucosa oral" (171) y modificado por nosotros.

Las historias se numeraron del 1 al 55 según el orden de recepción de los enfermos. Se empezó anotando la filiación del paciente: nombre, sexo, edad y profesión.

Mediante una anamnesis cuidadosa averiguamos:

El tiempo de evolución, que lo consignamos en años. Contabilizamos el tiempo transcurrido desde que el individuo es consciente de padecer las lesiones.

La sintomatología, que graduamos como sigue:

Nula

Leve: molestias inespecíficas como rugosidad, etc.

Moderada: escozor o ardor sobre todo con comidas.

Intensa: dolor.

Existencia de antecedentes personales y familiares de interés.

Si el paciente estaba sometido a algún tratamiento medicamentoso.

Existencia de algún factor psicológico. Preguntamos sobre posibles episodios estresantes que pudieran tener relación con la mejoría o em-

peoramiento de las lesiones, como muerte o enfermedad de algún familiar, problemas laborales, etc. y también sobre la personalidad del paciente: tendencia a la depresión, angustia, etc.

Y finalmente reseñamos **el consumo de tabaco**.

En la exploración constatamos:

El **tipo clínico**: diferenciamos tres tipos clínicos, haciendo 4 grupos de la siguiente forma:

Liquen reticular

Liquen erosivo

Liquen atrófico

Liquen atrófico-erosivo.

Considerando liquen reticular el que no tenía lesiones erosivas ni atróficas. Tanto el tipo clínico atrófico como el erosivo podían o no, tener a su vez lesiones reticulares.

Al realizar el análisis estadístico de los datos, solamente consideramos dos tipos clínicos: el blanco (reticular) y el rojo (atrófico-erosivo).

La **extensión de las lesiones**. Hicimos una clasificación en tres grados:

Grado 1: lesión localizada unilateral.

Grado 2: lesiones bilaterales no extensas.

Grado 3: lesiones bilaterales extensas.

La existencia o no de **Gingivitis Descamativa**. Esta se presenta como una encía roja, brillante, con un epitelio fino que se descama con facilidad y que suele observarse en zonas dentadas.

La existencia o no de **lesiones dermatológicas** de liquen. También se preguntó a los pacientes por antecedentes de este tipo de lesiones.

Los pacientes **portadores de prótesis** y si ésta era metálica o de resina.

Se realizaron fotografías de las lesiones con una cámara Nikon FG dotada de un objetivo Medical-Nikkor de 120 mm. F₄ y utilizando película Kodachrome 64 para diapositivas.

3.2.B. METODOLOGÍA ANATOMOPATOLÓGICA

Para proceder a esta fase del estudio, se hicieron biopsias por excisión de zona lesional en 51 pacientes. Se eligieron las zonas que pudieran ser más representativas, como zonas con erosión o atrofia en los líquenes tipificados como erosivos o atróficos y zona con estrías de Wickham en los líquenes reticulares (345). Siempre que fue posible, se eligió la mucosa yugal como sitio de toma.

Se realizaron anestésicas tronculares según la diferente localización, para así evitar que la inyección cercana al sitio de biopsia pudiera distorsionar su estudio (219). Se utilizó como anestesia clorhidrato de lidocaína al 2% con norepinefrina 1:50.000 (Xilonibsa 2%, Inibsa, Barcelona).

Se realizó la excisión con hojas desechables de bisturí nº 15 de Beard-Parker (Aesculap Nerke AG, Tuttlingen RFA) abarcando zona lesional y sana. Posteriormente se suturó con seda de 4/0 (Marín Lorca, Murcia) que fue retirada una semana después.

En los casos en los que se iba a realizar estudio de inmunohistoquímica, el material obtenido en la biopsia fue dividido en dos partes. El material destinado al estudio anatomopatológico fue fijado en formaldehído al 10% e incluido en parafina mediante un proceso automático. Posteriormente, los bloques fueron cortados con un microtomo histológico convencional en secciones de 6 micras de grosor. Los cortes fueron teñidos con la técnica de hematoxilina-eosina habitual y ocasionalmente, se realizó tinción con PAS,

trícromo de Masson y azul de toluidina (11) como técnicas histológicas adicionales.

Se utilizó un microscopio OLIMPUS BH₂ para la observación y estudio de las preparaciones y se hicieron fotografías con un microscopio OLIMPUS VANOX-T AH₂ usando película Ektachrome 400/27°.

Tanto estas técnicas como las de inmunohistoquímica, se hicieron en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid (Prof. J. Sanz Esponera).

Las muestras se valoraron a tres niveles: epitelio, zona basal y corion.

En el epitelio prestamos atención a:

La morfología de la unión epitellocoriónica si aparecía en forma papilar o plana.

La presencia de paraqueratosis.

El espesor epitelial: se hizo la medición del número de capas. En los casos de morfología papilar, se realizó desde la zona adyacente al límite superior de una papila conjuntiva.

La presencia de acantosis.

La presencia de granulosis que se valoró como moderada o intensa.

La presencia de cuerpos de Civatte y su topografía. Para ello, se dividió el epitelio en tres zonas: profunda (P), media (M) y superficial (S).

La **vacuolización nuclear, citoplasmática e intersticial**, que se graduaron como leve, media e intensa. Se valoró su topografía: zona profunda, media y superficial.

El número de **mitosis por campo**, haciendo la media de los valores hallados en 5 campos cogidos al azar en cada preparación.

La presencia de **displasia epitelial**. De los criterios dados por la OMS (342) para caracterizar la displasia epitelial, nos hemos basado principalmente en cuatro aspectos:

Desordenación de los estratos epiteliales.

Límite epitelio coriónico desorganizado.

Atipias cariocitoplasmáticas.

Número de mitosis aumentado.

Hemos graduado la displasia en leve, moderada y severa en relación a la intensidad con que se presentaron los caracteres antes mencionados.

En la **zona basal** observamos:

La **degeneración hidrópica y desestructuración** del estrato epitelial basal, clasificándola en leve, media e intensa.

El **desflecamiento** de la membrana basal graduándolo en presencia o ausencia. Denominamos apolillamiento cuando era tan intenso el desflecamiento que daba esa imagen de membrana basal "apolillada".

El **despegamiento** del epitelio. Valoramos la presencia o no de este hecho denominándolo ampolla cuando la extensión del despegamiento era suficientemente grande.

En el **corion** analizamos:

La **profundidad del infiltrado en banda**; para hacer la medición, se incorporó al microscopio un ocular Nikon Kellner de 10 aumentos. En los casos de unión epitelio coriónica papilar efectuamos la medición a nivel medio de las papilas.

La **densidad linfocítica** la evaluamos en tres grados, teniendo en cuenta que el infiltrado está compuesto principalmente por linfocitos, esta densidad en la práctica corresponde a la densidad del infiltrado.

La **presencia de histiocitos** se evaluó también en tres grados.

La presencia de **otras células** en el infiltrado.

La presencia de **neoangiogénesis** que clasificamos en leve, moderada e intensa.

3.2.C. METODOLOGÍA INMUNOHISTOQUÍMICA

La mitad de cada muestra biopsica de los veinticuatro casos escogidos para estudio inmunohistoquímico, fue inmediatamente congelada en nitrógeno líquido y almacenada en un arcón a -80°C , para ser procesada en los diez días siguientes con técnicas de inmunoperoxidasa (68, 220, 279).

Desde principios de los años setenta se han introducido nuevas técnicas de objetivación de antígenos en los tejidos, basadas en la posibilidad de unir químicamente un anticuerpo a una enzima.

Los anticuerpos necesarios para ello se obtienen por medio de hibridomas, cuya técnica de producción fue descubierta de 1975 por Kohler y Milstein (166) y la búsqueda de la enzima ideal se prolongó hasta 1966, año en el que Nakano y Pierce (221) utilizaron con éxito la peroxidasa de rábano.

Como es bien conocido, los antígenos reaccionan con los anticuerpos, que a su vez tienen determinantes antigénicos que les permiten actuar como antígenos para reaccionar con otros anticuerpos: así se pueden formar cadenas casi ilimitadas de antígenos y anticuerpos. El marcaje del último anticuerpo con una enzima como la peroxidasa, que tenga la propiedad de inducir una reacción coloreada en un sustrato determinado como la diaminobencidina (DAB), permite la identificación de los antígenos contenidos en las células y tejidos (231, 297).

La peroxidasa, con su sustrato específico, el peróxido de hidrógeno, reacciona en una primera fase formando un complejo que seguidamente interacciona con el cromógeno 3-3'diaminobencidina (DAB, tetracloruro de

3-3'diaminobencidina), quedando esta última en estado oxidado. Las moléculas de DAB, una vez oxidadas, presentan una serie de radicales libres que reaccionan entre sí para formar polímeros insolubles de color marrón oscuro (polímeros de indamina y fenacina). Estos compuestos resisten a los solventes de los lípidos, por lo que es posible realizar preparaciones microscópicas permanentes (279).

Desde el descubrimiento de la técnica de producción de hibridomas en 1975, los anticuerpos monoclonales han sido usados en varias ramas de la medicina y se han producido cientos de ellos, que reaccionan con diferentes tipos de linfocitos. La proliferación de nombres provoca cierta confusión, ya que muchos anticuerpos a los que se les ha dado distinto nombre reaccionan con el mismo antígeno. Con el fin de clarificar los términos, se han agrupado los anticuerpos que reconocen antígenos similares en grupos, llamados "clusters of differentiation" (CD) o grupos de diferenciación (68).

Así, y refiriéndonos únicamente a los utilizados en este trabajo:

TIPOS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES UTILIZADOS EN
ESTE TRABAJO

<u>Grupos de diferenciación (CD)</u>	<u>Anticuerpo utilizado</u>	<u>Especificidad</u>
CD ₁	T ₆	Timocitos corticales y cels de Langerhans
CD ₂	T ₁₁	Receptor para eritrocitos de carnero presente en todas las células T.
CD ₃	T ₃	Linfocitos T maduros
CD ₄	T ₄	Linfocitos T cooperadores/inductores
CD ₈	T ₈	Linfocitos T supresores/citotóxicos
CD _{11c}	P ₁₅₀	Monocitos, macrófagos, granulocitos y células B
	Leu 7	Linfocitos grandes granulares incluyendo un tipo de "natural Killer"
	Ia	Linfocitos B, monocitos, macrófagos, células de Langerhans y linfocitos T activados

(68, 257)

Los anticuerpos usados, fueron producidos por Dako Corporation, Santa Bárbara, California.

TABLA 3

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA UTILIZADA (Inmunoperoxidasa)

Las piezas fueron cortadas en secciones de 5-6 micras con un criostato a -30°C y montado sobre portas, habiéndose dejado 15 minutos el material en el criostato antes de cortarlo.

Se deja secar al aire 30-60 minutos.

Es fijado con acetona fría durante 10 minutos.

Se deja secar al aire 5 minutos.

Se introduce en cloroformo 20 minutos.

Secado 2-3 minutos al aire.

Incubado con el anticuerpo primario en cámara húmeda un tiempo no menor de 30-45 minutos. Las diluciones utilizadas para los anticuerpos fueron las siguientes: T₃ 1/10; T₄ 1/10; T₆ 1/100; T₈ 1/25; T₁₁ 1/75; Ia 1/100; Leu 7 1/5 y P₁₅₀ 1/20 (dilución con TRIS).

Lavado con TRIS PH 7,6; secado alrededor del corte.

Incubado con el suero puente (RAM: rabbit anti mouse, DAKO P-161 marcado con peroxidasa) a dilución 1/50 en una solución de TRIS (2 partes) más suero humano normal (1 parte).

Lavado con TRIS PH 7,6; secado alrededor del corte.

Revelado con diaminobencidina + H₂O₂ al 3% un máximo de 10 minutos.

Lavado con TRIS.

Se contrasta con hematoxilina 15 minutos.

Lavado con agua corriente.

Se deshidrata mediante paso por alcoholes de graduación creciente.

Se monta en bálsamo utilizando como solvente intermedio el xilol. Las preparaciones son archivables de forma permanente

Hicimos los **contajes** en cada preparación en cinco campos elegidos al azar tanto en epitelio como en corion, para posteriormente hallar la media. Los contajes de células teñidas se hicieron por el mismo observador en todos los casos, con un microscopio OLIMPUS BH₂ provisto de monitor Sony KX-14 CP₁ con adaptador Sony CCD, correspondiendo el campo observado en el monitor a un área de 140 x 120 micras de la preparación. Los campos se tomaron con la membrana basal como límite tanto en los contajes de epitelio como de corion. (229) .

3.2.D. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Estadística descriptiva

Para las variables cuantitativas se ha calculado la media, desviación típica, tamaño, error standard y valores mínimo y máximo.

De las variables cualitativas, se ha calculado la frecuencia absoluta y porcentaje.

Estadística analítica

Se ha comprobado el ajuste a una distribución gaussiana a través del Test de Kolmogorov Smirnov.

En las variables cuantitativas, si seguían una distribución normal, se ha utilizado el test de la t de Student o si el número de muestras era mayor de dos, el análisis de la varianza para un factor.

En caso contrario, se ha utilizado el test de Mann-Whitney, o el test de Kruskal-Wellis si la muestra era mayor de dos.

Para las variables cualitativas, se ha utilizado el test de Chi² (o chi-cuadrado) aplicando la corrección de Yates cuando ésta era necesaria o bien la prueba exacta de Fisher.

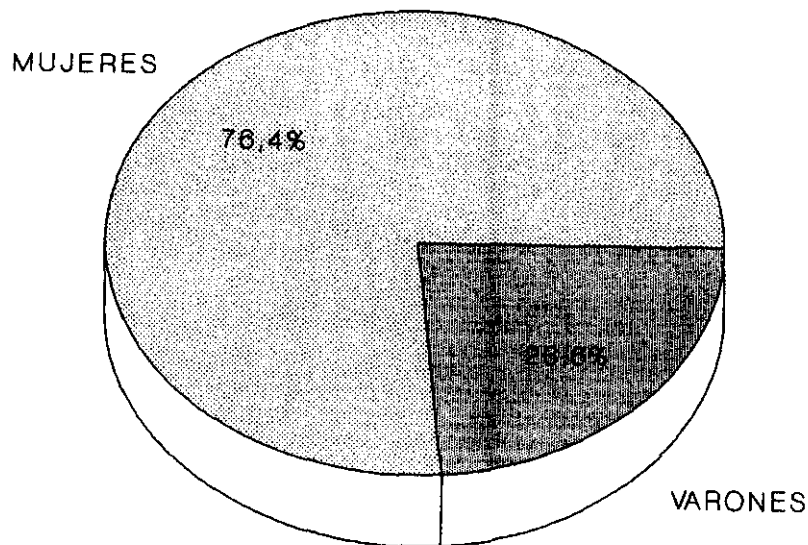
4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.A. RESULTADOS CLÍNICOS

Sexo

En nuestro estudio, hubo un predominio claro del sexo femenino, próximo a la proporción 3:1 ya que de los 55 individuos estudiados 13 son varones y 42 mujeres, lo que representa el 23.6 y 76.4% respectivamente.



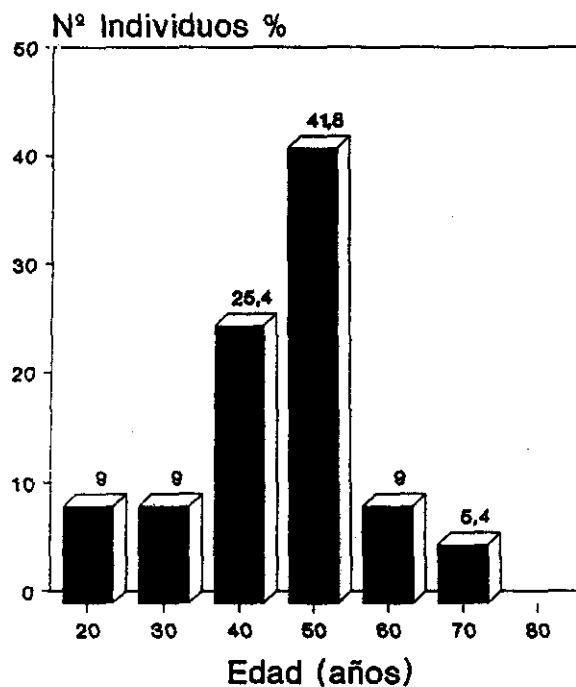
Edad

La media de edad fue de 50.6 años con una desv. tip. de 12.6, siendo la edad mínima de 22 y la máxima de 78.

La máxima incidencia la encontramos más entre 51 y 60 años; en ese grupo estaría comprendido un 41.8% de la muestra.

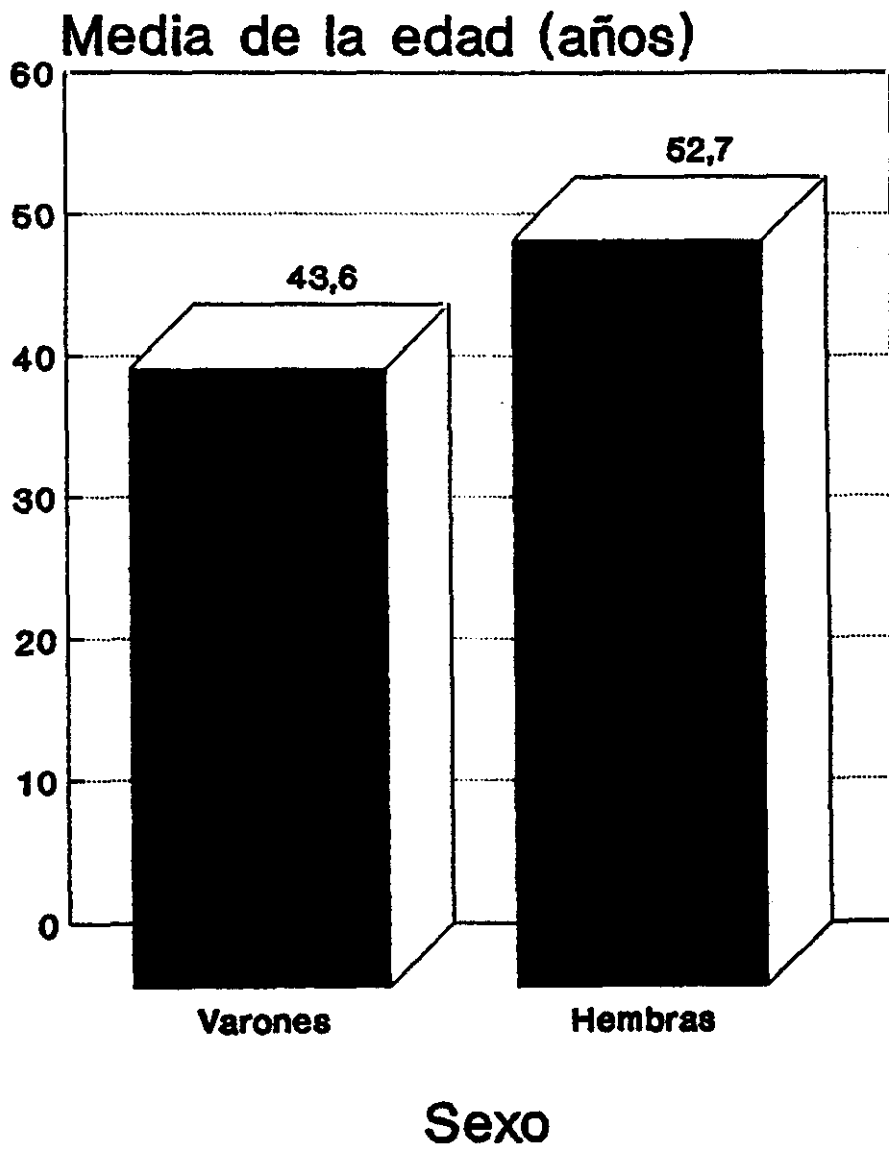
Edad en años	Nº de individuos nº 55	Porcentaje
de 21 a 30	5	9%
de 31 a 40	5	9%
de 41 a 50	14	25.4%
de 51 - 60	23	41.8%
de 61 - 70	5	9%
de + de 71	3	5.4%

TABLA 3



La media de edad en el grupo de varones resultó de 43.6, mientras que la del grupo de las mujeres fue superior: 52.7 años.

EDAD MEDIA SEGÚN SEXO



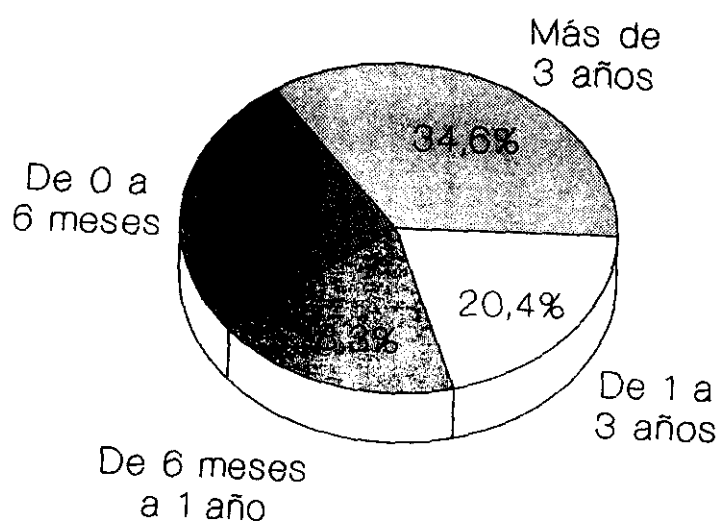
Tiempo de Evolución

La media del tiempo de evolución fue de 3.4 años con una desviación típica de 3.8, un mínimo de 0.25 (3 meses) y máximo de 15 años. La muestra fue de 49 ya que 6 individuos no pudieron precisar el tiempo que llevaban sus lesiones en cavidad oral.

Encontramos 13 individuos con un tiempo de evolución de 6 meses o menos (26.5%), 9 entre 7 meses y 1 año (18.3%), 10 entre 1,1 y 3 años (20.4) y 17 con más de 3 años de evolución (34.6%).

Tiempo de evolución (años)	Porcentaje de individuos n = 49
0 - 0,5	26.5%
0,6 - 1	18.3%
1,1 - 3	20.4%
+ de 3	34.6%

TABLA 4

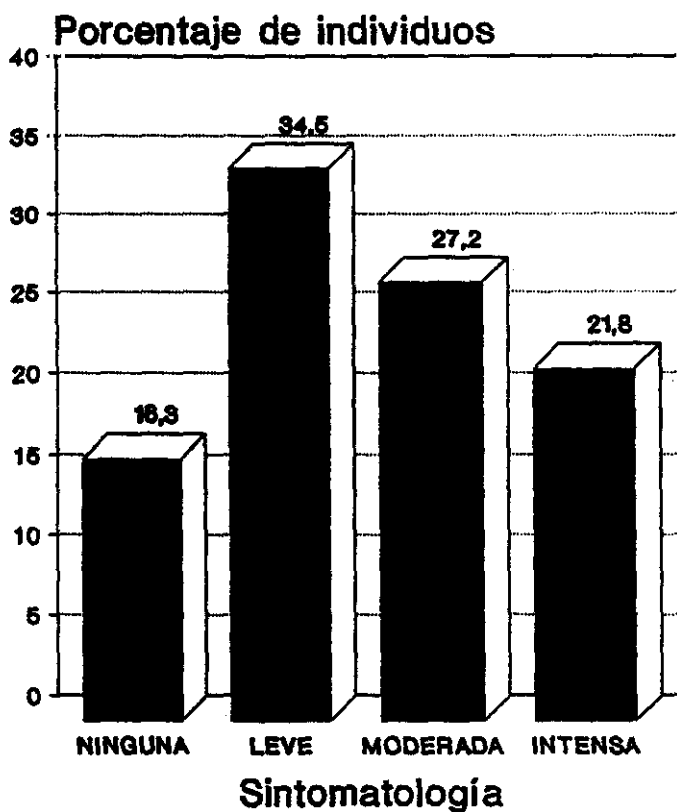


Sintomatología

Encontramos 9 pacientes que no sentían ninguna molestia, 19 que notaban molestias inespecíficas (sint. leve), 15 que tenían escozor o ardor sobre todo con las comidas (sint. moderada) y 12 que sentían dolor (sint. intensa).

Sintomatología	Nº Individuos	Porcentaje n = 55
Ninguna	9	16.3%
Leve	19	34.5%
Moderada	15	27.2%
Intensa	12	21.8%

TABLA 5



Antecedentes personales y familiares

Respecto a los antecedentes personales reseñamos que un 72.8% de la muestra, no tenía, ni había tenido ninguna alteración sistémica de interés (40 individuos) mientras que el 27.2% restante (15 individuos) relató en la anamnesis la siguiente patología:

Un paciente era hipertenso (1.8%).

Un paciente tenía hiperglucemia y estaba controlado con antidiabéticos orales (1.8%).

Seis pacientes habían tenido algún tipo de hepatopatía: 4 habían tenido hepatitis y 2 enfermedad hepática sin filiar (10.9%).

Siete pacientes padecían algún tipo de enfermedad posiblemente relacionada con el sistema inmune (12.7%) como se cita a continuación:

Un paciente tenía "Enfermedad de Sjögren".

Tres pacientes tenían psoriasis.

Dos pacientes tenían urticaria crónica sin filiar.

Un paciente tenía espondilitis anquilopoyética.

Es importante mencionar que preguntados los pacientes por antecedentes familiares de liquen plano, ninguno recordó la existencia de algún caso en su familia.

Relación con la aplicación de fármacos

De los 55 pacientes estudiados, **46 (83.6%) no recordaban haber tomado ningún medicamento. Los 9 restantes (16.3%) habían sido tratados con:**

antibióticos, dos pacientes

antidiabéticos orales, un paciente

digitálicos, un paciente

cinaricina, un paciente

vitamina B, un paciente

hipolipemiantes, un paciente

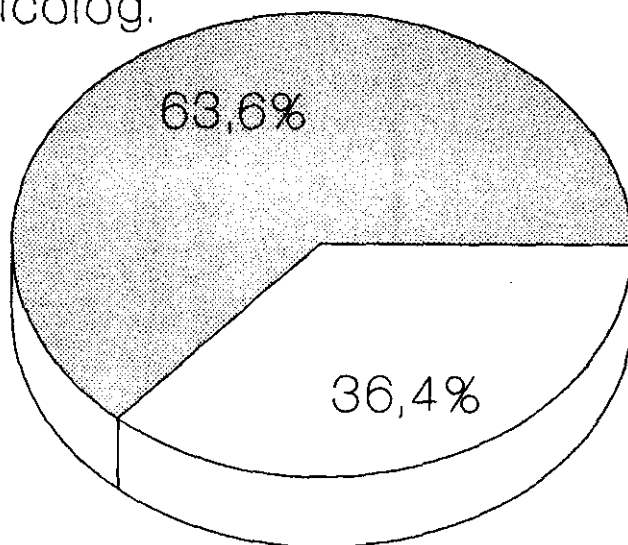
antidepresivos, un paciente

antiinflamatorios no estereodeos (AINE), un paciente

Factor Sicológico

Del total, había 20 individuos (36.4%) en los que no se pudo constatar ningún factor psicológico o emocional que pudiera relacionarse en el tiempo con el líquen plano oral. Del resto había 22 (40%) que se consideraban muy nerviosos, angustiados, o deprimidos, sin que hubiese nada en concreto que lo motivara, y por último en 13 pacientes (23,6%) se pudo relacionar su alteración emocional con algún hecho concreto como la muerte o enfermedad de un familiar, problemas laborales, familiares, etc...

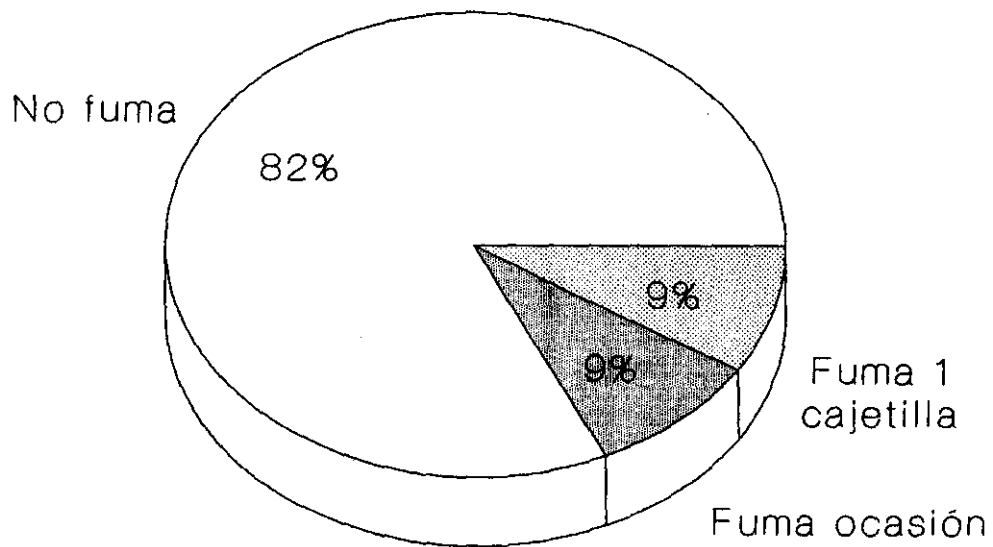
Si factor
psicológ.



No factor
psicológ.

Relación con el hábito tabáquico

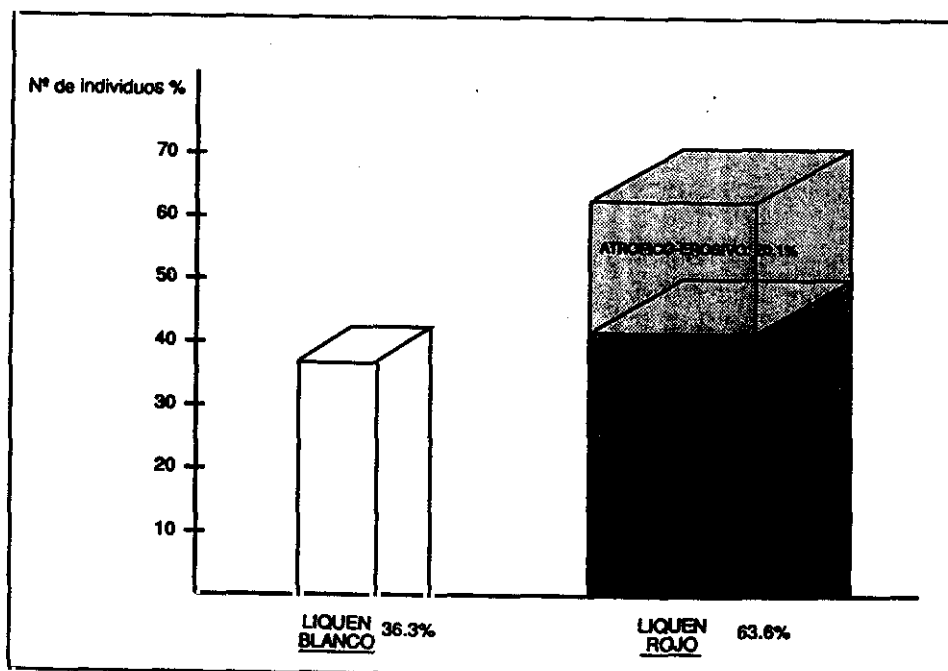
El **82% (44 individuos) no fumaba** por lo menos hacía 1 año y de los otros 10 (18%), la mitad eran fumadores de 1 cajetilla o más diaria, mientras que los 5 restantes sólo fumaba ocasionalmente.



Tipo Clínico

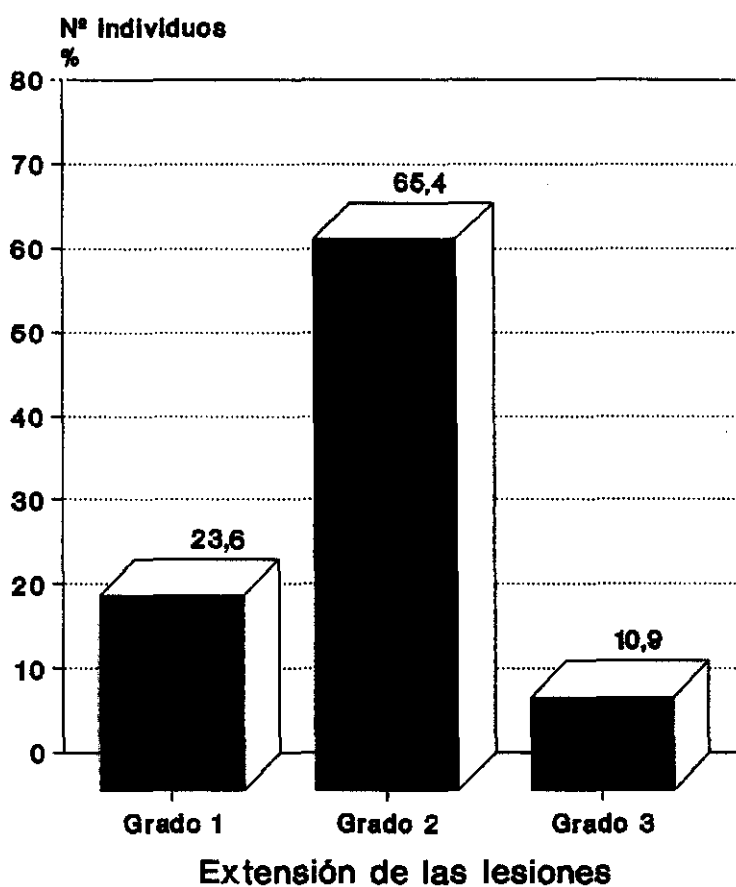
Veinte individuos presentaban líquen exclusivamente reticular (36.3%) (fig 1-4, 10, 12, 16) mientras que 14 tenían lesiones atróficas (25.4%), 10 erosivas (18.1%) (Fig. 5-9, 15) y 11 con lesiones atróficas y erosivas (20%).

Como ya hemos comentado, sólo se va a considerar dos tipos clínicos: blanco y rojo, englobándose en el rojo el atrófico, erosivo y atrófico-erosivo. De esta manera nos encontramos con 20 líquenes blancos (36.3%) y casi con el doble de rojos: 35 (63.6%).



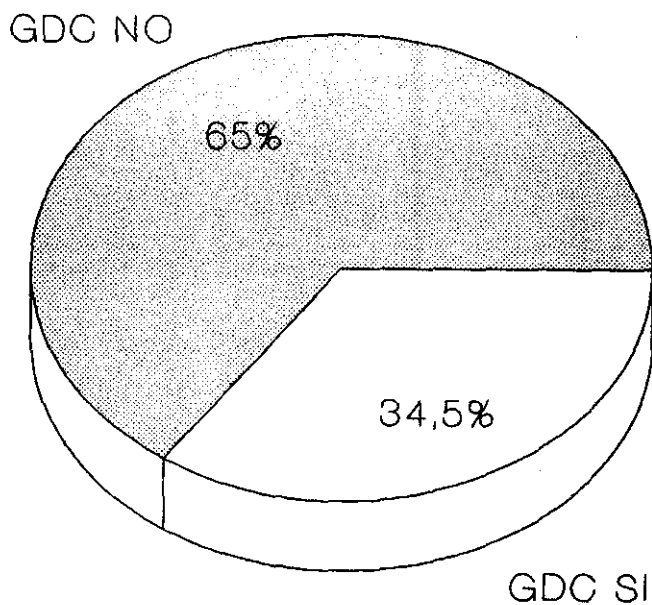
Extensión de la lesiones

Encontramos 13 pacientes con extensión 1 (localizada) que representaban el 23.6 de la muestra, con extensión 2 (lesión bilateral no extensa) 36 pacientes, que representó la mayoría con un 65.4%, y con extensión 3 (bilateral y extensa) sólo 6 individuos, que sólo eran el 10.9%. Se valoró la extensión de las lesiones en el momento de efectuar la exploración.



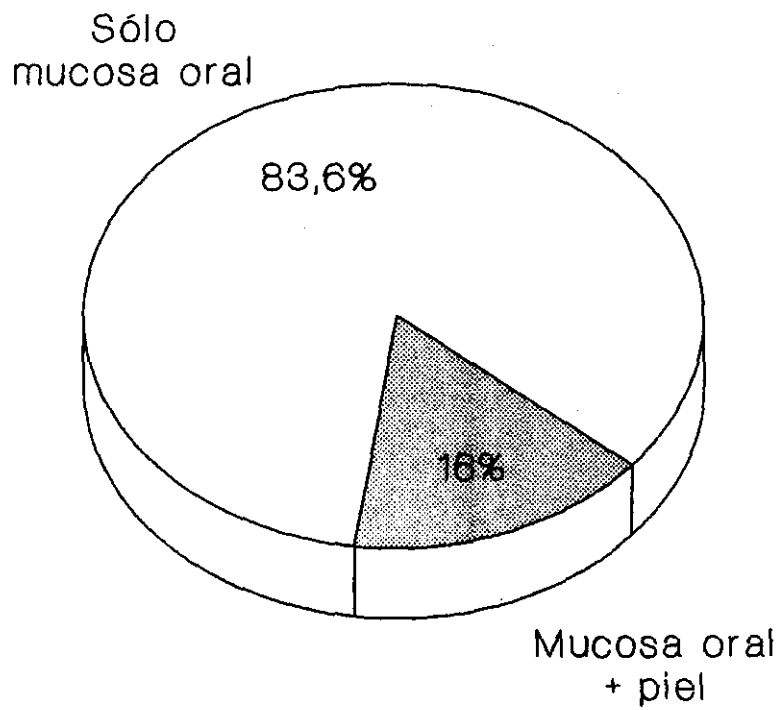
Presencia de Gingivitis Descamativa Crónica (G.D.C.)

Del total de 55 pacientes, observamos G.D.C. (Fig. 13, 14) en 19 de ellos, lo que es un 34.5% y no lo observamos en 35 que supone un 65.4%. Lógicamente todos los pacientes con gingivitis descamativa crónica, tenían liquen rojo.



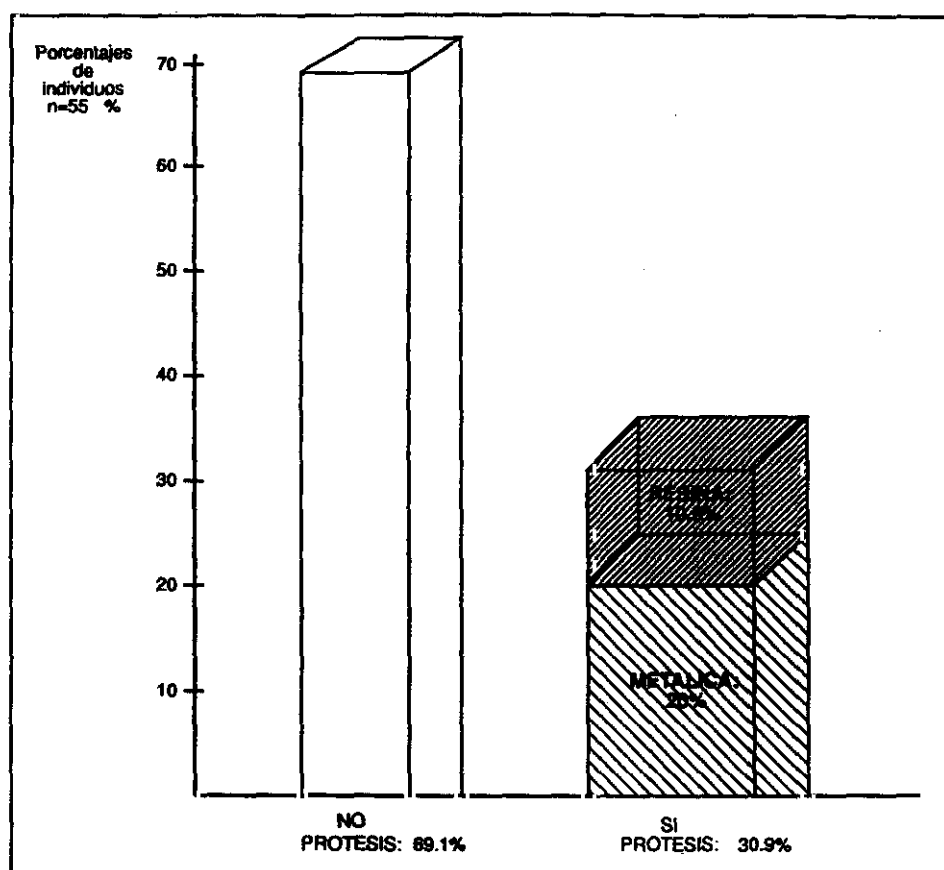
Lesiones Dermatológicas

Tan sólo un 16,4% de los 55 pacientes (un total de 9) tenían o habían tenido lesiones en piel, mientras que los restantes 46 (83,6%) no lo reseñaron.



Portadores de prótesis

Sólo 17 del total eran portadores de algún tipo de prótesis: 30.9%, y de ellos, sólo 11 portaban prótesis metálicas (ya fija o removible), lo que supone un 20% y los 6 restantes la llevaban de resina: 10.9%.



4.1.B. RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Hallazgos en epitelio

De las 51 muestras estudiadas, una de ellas no tenía epitelio (corresponde a una biopsia de mucosa yugal en un liquen atrófico-erosivo), con lo cual estudiaremos el epitelio de **50 casos**. De ellos, 39 corresponden a mucosa yugal (78,4%), 10 a mucosa gingival (16.6%) y uno a mucosa lingual (1,9%).

Únicamente en esta parte del trabajo vamos a diferenciar los datos obtenidos según procedan de una y otra zona de la mucosa oral, ya que fisiológicamente existen variaciones en la morfología y disposición del epitelio de las distintas regiones de la cavidad bucal.

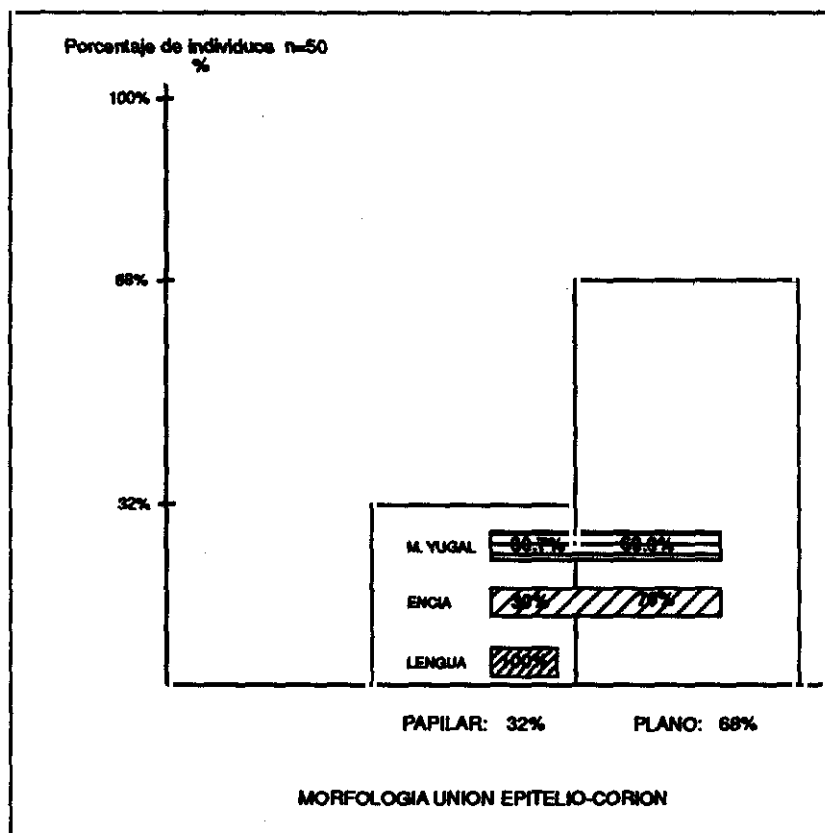
Morfología de la unión epitelio - coriónica Forma papilar o plana

Se observó la forma papilar (Fig. 18, 19) en 16 casos (32%) mientras que la plana (Fig. 17) en prácticamente el doble: 34 casos (68%).

Era papilar en 12 casos de mucosa yugal, en 3 de mucosa gingival y en el único caso de mucosa lingual, mientras que era plana en 27 muestras de mucosa yugal y en 7 gingivales.

Si tomamos únicamente los casos de mucosa yugal (39 casos), un 69.3% exhibían una forma plana mientras que era papilar el restante 30.7%. En el caso de la encía (10 casos) encontramos porcentajes parecidos ya que un 70% eran papilares (7 casos) y un 30% planas (3 casos).

Sólo en dos de la muestras estudiadas, ambas gingivales, hemos podido observar los "dientes de sierra; imagen exagerada de la forma papilar.



Paraqueratosis

De las 50 muestras observadas, 26 presentaban paraqueratosis (52%). Tanto las que pertenecían a mucosa yugal como a encía la presentaban en igual proporción y también la observamos en la muestra de lengua.

Espesor epitelial: número de capas

La media fue de 17.4 capas con un desv. tip. de 5.5 y siendo la cifra mínima de 7 capas y la máxima de 33. La media, si sólo tomamos las muestras de mucosa yugal, fue de 18. La de las gingivales de 13.8, mientras que en la mucosa lingual se contabilizaron 33 capas.

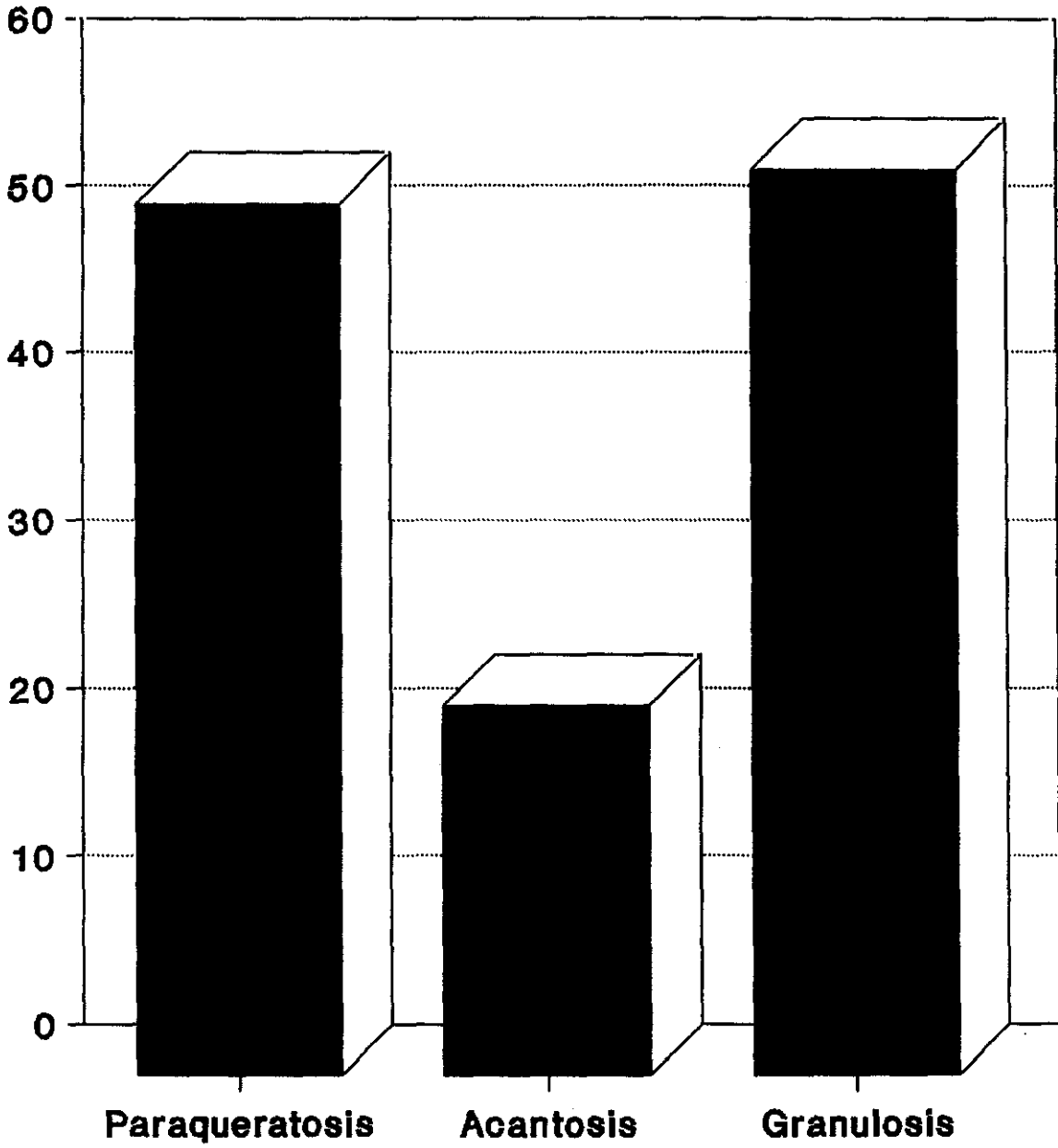
Presencia de acantosis

Se observó acantosis en 11 casos (22%) del total. Nueve que correspondían a mucosa yugal, uno a encía y el otro a mucosa lingual.

Presencia de granulosis

En 27 muestras del total (54%) hallamos granulosis (Fig. 21), moderada en todos los casos excepto en dos en que era intensa. De las muestras de mucosa yugal, 21 tenían granulosis (53.8%) y de las de encía, 5 (50%). También la observamos en el único caso estudiado de mucosa lingual.

**Porcentaje de
muestras n=50**



Presencia de cuerpos de Civatte

Vimos cuerpos Civatte (o coloides o hialinos o de Saboureaud) (Fig. 19, 20) en 30 casos, lo que supone un 60%. En las muestras de mucosa yugal los hallamos en 23 del total de 39 lo que supone un 58% y en encía en 6 de las 10 muestras (60%) y también tenía cuerpos coloides la de lengua.

Respecto a la **topografía**, si dividimos el epitelio en tres estratos: profundo (P), medio (M) y superficial (S) nos encontramos con la siguiente tabla:

TOPOGRAFÍA CUERPOS DE CIVATTE

Estrato	Número de casos	% del total (30)
P	17	56.6
M	2	6.6
S	0	0
PS	7	23.3
PM	4	13.3

TABLA 6

Como vemos, fundamentalmente se sitúan en el estrato profundo, en todos los casos (28) menos en dos, en los que no los encontramos más que a nivel del estrato medio. En cuatro casos encontramos cuerpos coloides en el estrato profundo y medio y en 7 ocasiones en profundo y superficial.

Vacuollización

Estudiamos la vacuollización existente en las 50 muestras de nuestro estudio a tres niveles: vacuollización nuclear (VN), vacuollización citoplasmática (VC) y vacuollización intersticial (VI). La clasificamos asimismo cuantitativamente en tres grados: leve, medio, intenso. Y, como hicimos anteriormente, la topografía la nombramos como P, M, S refiriéndonos a los estratos profundo, medio y superficial, siendo PM, PS, MS y PMS combinaciones de lo anterior (profundo-medio, profundo-superficial, medio-superficial y profundo-medio-superficial).

Vacuolización nuclear

Sólo encontramos vacuolización nuclear (Fig. 25, 26) en 5 casos de los 50 siendo intensa en 1 caso y leve en los otros cuatro estando situada preferentemente en estrato profundo aunque en un caso se extendía también al medio y en otro caso incluso al estrato superficial.

<u>Presencia</u>	<u>nº casos</u>	<u>% (total 50)</u>
SI	5	10
NO	45	90

<u>Grado</u>	<u>nº casos</u>	<u>% (total 5)</u>
Leve	4	80
Medio	0	0
Intenso	1	20

<u>Topografía</u>	<u>nº casos</u>	<u>% (total 5)</u>
P	3	60
M	0	0
S	0	0
PM	1	20
PS	0	0
MS	0	0
PMS	1	20

TABLA 7

Vacuolización citoplasmática

Observamos vacuolización citoplasmática en todas las muestras,

siendo intensa en 10 ocasiones, media en 4 y leve en los restantes.

Topográficamente, la encontramos siempre en estrato profundo extendiéndose en 2 casos al estrato medio y en otros 2 al superficial. En 6 ocasiones se presentaba en todo el espesor epitelial.

Hay que destacar que en 9 ocasiones pudimos observar como una imagen de "seudocoilocitosis" (Fig. 33) debido a la intensidad de la vacuolización en estrato superficial, como queda expresado en la tabla siguiente:

<u>Presencia</u>	<u>nº casos</u>	<u>% (total 50)</u>
SI	50	100
NO	0	0

<u>Grado</u>	<u>nº casos</u>	<u>% (total 50)</u>
Leve	36	72
Medio	4	8
Intenso	10	20

<u>Topografía</u>	<u>nº casos</u>	<u>% (total 50)</u>
P	38	76
M	0	0
S	0	0
PM	2	4
PS	4	8
MS	0	0
PMS	6	12

TABLA 8

Vacualización Intersticial

Observamos vacuolización intersticial en todos los casos menos 3 (6%), siendo intensa en 9 casos, media en 11 y leve en los 27 restantes.

Se observaba casi exclusivamente en estrato profundo excepto en 2 casos que además se extendía al medio y en otros dos en que se presentaba en todo el epitelio.

<u>Presencia</u>	<u>nº casos</u>	<u>% (total 50)</u>
SI	47	94
NO	3	6

<u>Grado</u>	<u>nº casos</u>	<u>% (total 47)</u>
Leve	27	57,4
Medio	11	23,4
Intenso	9	19,1

<u>Topografía</u>	<u>nº casos</u>	<u>% (total 47)</u>
P	43	91,4
M	0	0
S	0	0
PM	2	4,2
PS	0	0
MS	0	0
PMS	2	4,2

TABLA 9

Número de mitosis

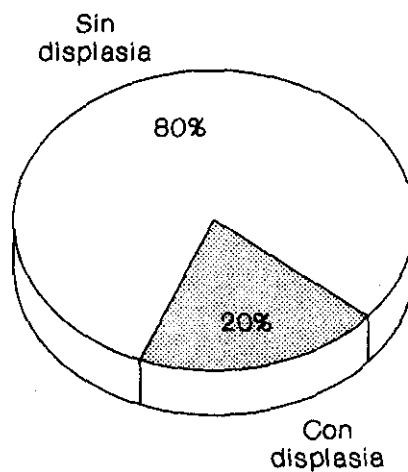
El recuento del número de mitosis, se realizó en cinco campos cogidos al azar en cada una de la biopsias encontrando un valor medio de 1.4 con una desviación típica de 0.7, siendo el valor mínimo menos de 1 y el máximo de 5.

Presencia de displasia epitelial

Hemos hallado signos de displasia epitelial (Fig. 23, 24) en 10 casos de los 50 estudiados, lo que representa un **porcentaje del 20%**.

De estos 10, 5 casos son evaluados como **displasia moderada** mientras que los otros 5 los consideramos como **displasia leve**, no habiendo encontrado **ningún caso de displasia severa**.

Es interesante destacar que 9 de los 10 casos con displasia, pertenecían al tipo clínico rojo (atrófico-erosivo), que la edad media de estos 10 pacientes era de 51.9 años y el tiempo de evolución de 2.1. años.



Hallazgos en zona basal

En la zona basal es donde más se evidencian las alteraciones que definen el liquen plano. Nosotros nos hemos fijado principalmente en tres aspectos: la desestructuración que existe en el estrato de células basales (principalmente degeneración hidrópica de éstas) (Fig. 27), el desflecamiento de la membrana basal y el despegamiento epitelial, los cuales hemos estimado que resumen de alguna manera la patología que sufre esta zona (Fig 29, 30).

Degeneración hidrópica y desestructuración del estrato basal

Observamos dicha degeneración en todos los casos (total 50), pero de distinto grado: leve en 22 casos (44%), medio en 9 (18%) e intenso en 19 casos (38%).

Degeneración	nº casos	% (total 50)
Leve	22	44
Medio	9	18
Intenso	19	38

TABLA 10

Desflecamiento membrana basal

Del total de 50 muestras, había desflecamiento de la membrana basal (Fig. 27) en 41 (82%) de las cuales en 9 podríamos decir que había "apolillamiento" de la membrana basal.

Desflecamiento	nº casos	% (total 50)
No	9	18
Si	32	64
Apolillamiento	9	18

TABLA 11

Despegamiento del epitelo

Había despegamiento (Fig. 28) en 31 casos (62%) del total, llegando a ser en algunos casos verdaderas ampollas por su extensión (8 de ellos) y siendo pequeños despegamientos aislados en el resto.

Hallazgos en corion

Estudiamos 51 muestras y el 100% de ellas tenían un infiltrado inflamatorio vuxtáepitelial en banda y fundamentalmente compuesto por linfocitos.

Espesor del Infiltrado

La media fue de 465.4 micras con una desviación típica de 434.4, siendo la mínima medida de 120 y la máxima de 2000 micras.

Densidad Linfocítica

El infiltrado estaba compuesto principalmente por linfocitos, con lo cual es prácticamente igual decir densidad del infiltrado que densidad de linfocitos.

Hicimos una clasificación en grados 1, 2 y 3 de menor a mayor densidad. Encontramos que un 21% eran densidad 3, un 37.2% densidad 2 y un 41% densidad 1.

Densidad linfocítica	nº casos	% (total 51)
1	21	41.1
2	19	37.2
3	11	21.5

TABLA 12

Presencia de histiocitos

En la totalidad de las muestras estudiadas encontramos histiocitos.

Según la cantidad, clasificamos los casos en grados 1, 2 y 3 siendo 1 correspondiente a los casos en los que observamos entre 0 y 5 células por campo, 2 cuando eran entre 5 y 10, y 3 cuando excedían este número. De esta manera sólo 1 caso era del grado 3, 20 casos (39.2%) los encuadramos en el 2 y los 30 casos restantes (58.8%) en el 1.

Histiocitos/campo	nº casos	% (total 51)
1	30	58.8
2	20	39.2
3	1	1.9

TABLA 13

Presencia de otras células

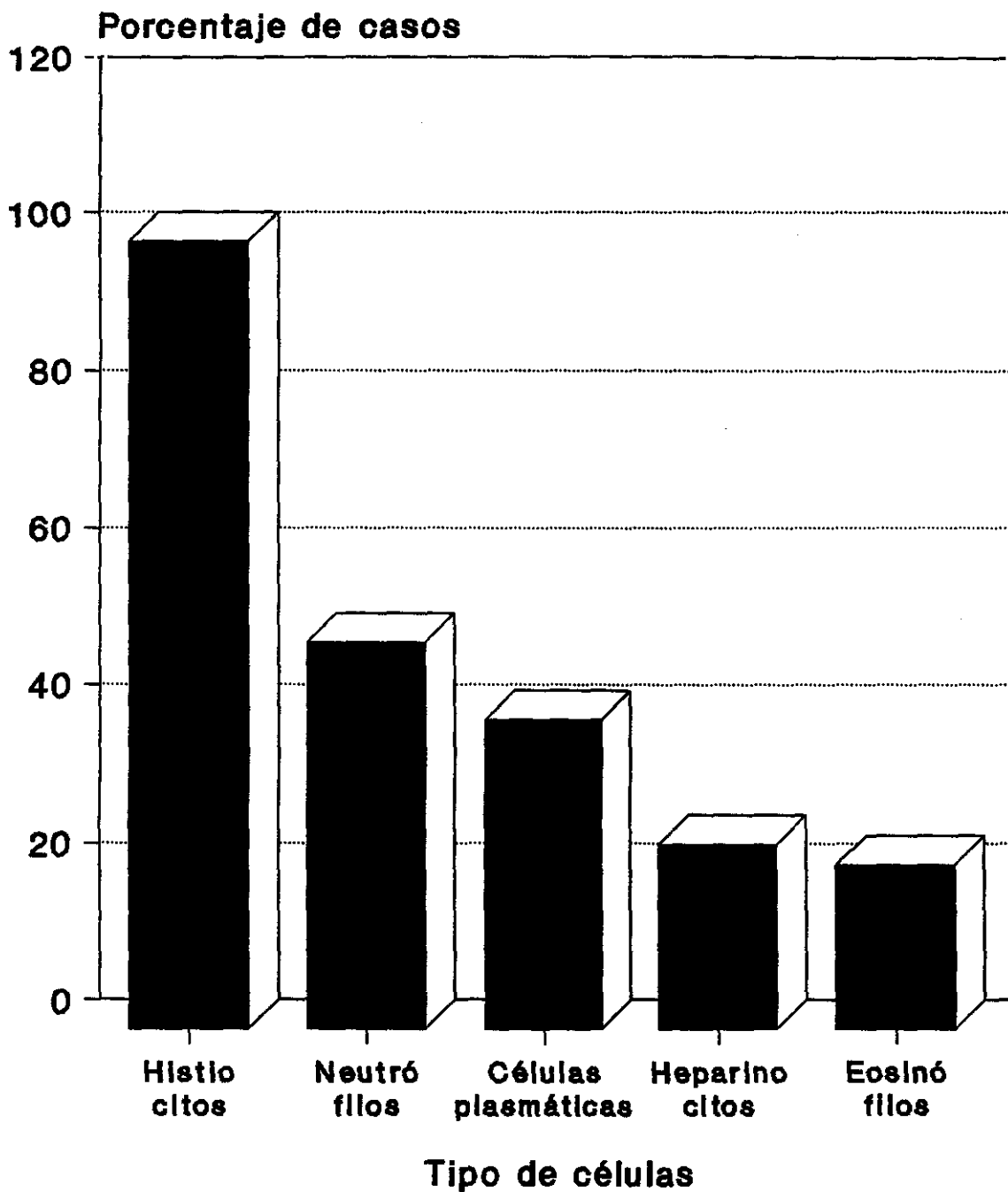
Encontramos células plasmáticas en 20 casos del total (51) lo cual representaba un 39.2%, con la peculiaridad de que frecuentemente se encontraban en zonas profundas del corion.

Había neutrófilos en casi la mitad del total de las muestras: en 25 casos, lo que representa un 49%.

Eosinófilos vimos en 11 muestras, representando un 21% del total.

Y, por último, en 12 casos (23.5%) hallamos heparinocitos (o células cebadas o mastocitos) (Fig. 34).

**PRESENCIA DE OTRAS CÉLULAS EN EL INFILTRADO
LINFOCÍTICO EPITELIAL**



Neoangiogénesis

En 24 muestras (46.9%) observamos la presencia de neoangiogénesis. Siendo escasa en 17 ocasiones, moderada en 4 e intensa en 3 casos.

Neoangiogénesis	n° casos	% (total 51)
Escasa	17	33.3
Moderada	4	7.8
Intensa	3	5.8

TABLA 14

Salivoductitis

En cuatro biopsias encontramos glándulas salivales intrínsecas o alguno de sus conductos secretores; el estudio histopatológico de estas estructuras demuestra una participación en el proceso inflamatorio adyacente que es de análoga intensidad y naturaleza (Fig. 31, 32).

En todos estos casos, tanto a nivel del epitelio como en el tejido conectivo del estroma glandular, se produce una infiltración por las células inflamatorias que reproduce idénticamente el cuadro patológico del caso (Fig. 43). Esta situación se ha producido en los cuatro casos en los que casualmente hemos encontrado glándulas salivales o sus conductos en la toma biopsica, lo cual no ocurrió más que en ese limitado número de casos.

4.1.C. Resultados de Inmunohistoquímica

Hemos estudiado 24 casos con anticuerpos monoclonales, (técnica de peroxidasa) para analizar los subtipos de linfocitos, células de Langerhans y macrófagos existentes y su distribución tanto en el epitelio como en corion.

Se aplicaron los siguientes anticuerpos monoclonales:

CD₁ (T₀) para observar células de Langerhans (Fig 41, 42)

CD₂ (T₁₁) como marcador de células T

CD₃ (T₂) igualmente como marcador de células T (Fig. 35)

CD₄ (T₄) como marcador de linfocitos cooperadores/inductores
(Fig. 37, 38)

CD₈ (T₈) para observar linfocitos citotóxicos/supresores (Fig. 39, 40)

CD₁₁ (P₁₀₀) para macrófagos (Fig. 44)

Leu7 como marcador de células "natural killer" (Fig. 45)

I_a como marcador de activación celular (Fig. 46, 47)

Los resultados obtenidos se expresan en la tabla siguiente.

Las cifras que se exponen a continuación son el valor medio de las mediciones del número de células teñidas en cada uno de los 5 campos escogidos al azar, tanto en el caso del epitelio como del corion y en cada uno de los casos.

El tamaño de la muestra, como se puede observar, en ningún caso es de 24. El motivo es que algunas preparaciones no resultaron suficientemente valorables para efectuar una correcta medición.

RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA

	MEDIA	DESV. TÍPICA	TAMAÑO	ERR. EST.	MIN.	MAX.
CD ₁ (T ₉) CORION	26.2	12.7	15	3.2	6.2	50
CD ₁ (T ₉) EPITELIO	27.6	15.3	15	3.9	2.8	66
CD ₂ (T ₁₁) CORION	74.9	36	13	10	3	136
CD ₂ (T ₁₁) EPITELIO	11.3	11	12	3.2	0.6	31
CD ₃ (T ₉) CORION	66.6	41.7	12	12	17.6	164
CD ₃ (T ₉) EPITELIO	4.8	3.9	12	1.1	0	11.4
CD ₄ (T ₄) CORION	97.2	32.4	14	8.6	44	154
CD ₄ (T ₄) EPITELIO	15.5	11	14	2.9	1	40.8
CD ₈ (T ₉) CORION	66	17	12	4.9	32.6	92
CD ₈ (T ₉) EPITELIO	5.3	3.2	12	0.9	1	10.2
CD _{11c} (P ₁₉) CORION	57.5	28	13	7.7	17.4	99
CD _{11c} (P ₁₉) EPITELIO	9.6	11.3	13	3.1	0	34
Leu 7 CORION	15.8	16.6	12	4.8	0	48
Leu 7 EPITELIO	2.4	5.8	12	1.6	0	20.6
I _a CORION	99.9	26.4	16	6.6	57	148
I _a EPITELIO	23.6	16.3	16	4	1.4	70

CD ₄ /CD ₈ CORION (media) 1.4 CD ₄ /CD ₈ EPITELIO (media) 2.9
--

TABLA 15

4.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

4.2.A. VARIABLES CLÍNICAS

Al intentar relacionar las distintas **variables clínicas entre sí**, nos encontramos:

El tipo clínico se relaciona significativamente con la edad. La edad media de los individuos con liquen blanco fue de 45.3 (\pm 13.8) y la de los que presentaban liquen rojo de 53.1 (\pm 11.3). Realizando la composición entre las dos medias mediante la prueba "t de student", las diferencias fueron estadísticamente significativas: $t = 2.2171$ $p = 0.03$ lo cual quiere decir que en cuanto mayor es la edad de un paciente con liquen, mayor es la probabilidad de que la forma clínica de éste sea atrófico-erosiva (liquen rojo).

Respecto al tipo clínico y la extensión de las lesiones, si consideramos sólo dos grupos de extensión agrupando el grado dos y el tres, tenemos que el liquen rojo, se relaciona con la extensión dos-tres con una **probabilidad exacta de 0.002**, es decir que es más extenso el liquen oral en su forma atrófico-erosiva que en la reticular.

Prueba exacta de Fisher

	Extensión 1	Extensión dos-tres
Blanco	9	9
Rojo	4	33

TABLA 16

Al relacionar el tipo clínico con el uso de prótesis ya sean de metal o resina, nos hemos encontrado que el liquen rojo se relaciona con el uso de prótesis metálica con una $p = 0.03$.

Prueba exacta de Fisher

	Resina	Metal
Blanco	9	9
Rojo	4	33

TABLA 17

Vimos que la existencia de lesiones de liquen en piel estaba relacionada con un tiempo de evolución más largo.

La media del tiempo de evolución en los individuos con lesiones en piel era de 6,3 ($\pm 5,3$) mientras que era de 2,7 ($\pm 3,1$) en los que no tenían. Esta diferencia es significativa $P < 0.05$ al aplicarle la prueba de Mann-Whitney.

También se puede observar que la media del tiempo de evolución en los individuos con alteraciones hepáticas era de 1,9 ($\pm 3,5$) mientras que era de 4,3 ($\pm 4,2$) en los que no presentaban o habían presentado ninguna hepatopatía y que esta diferencia era significativa $P < 0.05$, si aplicamos también la prueba de Mann-Whitney.

No fuimos capaces de relacionar de una forma estadísticamente significativa el tipo clínico con otras variables como el sexo, tiempo de evolución, presencia de lesiones dermatológicas, factor psicológico o antecedentes personales, aunque: a) respecto a los factores psicológicos, en un 45% de los pacientes que tenían liquen blanco o reticular no podía apreciarse la existencia de ningún factor psicológico mientras que esto sólo pasaba en un 31.4% de los pacientes con liquen rojo y b) sólo un 6.2% de los pacientes con liquen blanco tenían alteración hepática frente a un 17.8% del otro grupo.

No pudimos demostrar relación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución y la extensión de las lesiones, factor psicológico, presencia de prótesis o de gingivitis descamativa crónica (G.D.C.).

La presencia o no de G.D.C. no parecía tener ninguna relación significativa con el resto de las variables clínicas a pesar de que: a) respecto al sexo, había más porcentaje de mujeres (84.4%) entre los pacientes que sí presentaban G.D.C. que en el total (76.3%), b) que la extensión de las lesiones de grado tres lo encontramos en un 21% de los pacientes con G.D.C. y solamente en el 10.9% del total y c) de los seis pacientes portadores de prótesis (con DGC), cinco de ellos la llevaban metálica, lo que supone un porcentaje de 83.3 mientras que en el total, ese porcentaje era del 64.7.

4.2.B. VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS

Al intentar relacionar las distintas variables anatomopatológicas entre sí nos encontramos:

Respecto a la displasia epitelial, resultó que era significativa ($P < 0.05$) la diferencia entre el número de mitosis por campo en el epitelio de los pacientes que tenían displasia respecto a los que no la presentaban, siendo la media en el primer grupo de 2.1 (± 1.4) y en el segundo de 1.3 (± 0.5).

Respecto a profundidad del infiltrado y el nº de capas de epitelio resultó que se relacionaban significativamente ($P < 0.05$) con un coeficiente de relación = -0.34, de manera que cuanto más profundidad tiene el infiltrado inflamatorio, menor espesor tiene el epitelio.

Respecto al infiltrado, nos interesaba ver si había alguna relación entre la profundidad y la densidad del mismo. Observamos que la densidad influía significativamente $P < 0.05$ en el espesor, y que esa influencia estaba entre el 1 y el 3 (grados de densidad) pero no fuimos capaces de detectarlo entre 1 y 2 y 2 y 3 aunque las medias eran distintas. Lo cual quiere decir que los casos que presentan una densidad linfocítica mayor, también presentan una mayor profundidad en el infiltrado.

VARIABLE 1	VARIABLE 2	DIFERENCIA	TAMAÑO 1	TAMAÑO 2	F	Niv. Sig.
UNO	DOS	- 225.9148	21	19	1.4876	NO
UNO	TRES	- 394.7186	21	19	3.2864	P < 0.05
DOS	TRES	- 168.8038	19	19	0.58006	NO

TABLA 18

No pudimos demostrar una relación significativa entre la profundidad y densidad del infiltrado inflamatorio, la vacuolización del epitelio y las alteraciones en la zona basal.

Tampoco logramos encontrar relación entre la existencia de displasia epitelial y otra variable histopatológica excepto la antes mencionada del número de mitosis por campo.

4.2.C. RELACIÓN ENTRE VARIABLES CLÍNICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS

Tipo clínico - Nº capas del epitelio

Al comparar las medias del número de capas del epitelio (espesor) entre líquenes blancos 21.4 (\pm 5.5) y rojos 15.3 (\pm 4.3) resultó significativa $P < 0.001$, siendo mayor el número de capas en los líquenes de tipo reticular.

Tipo clínico - Despegamiento

Al intentar relacionar el tipo clínico con el despegamiento epitelial, el resultado fue casi significativo $P < 0.1$, siendo más frecuente encontrarlo en los líquenes rojos.

Tipo clínico - Profundidad del infiltrado

La diferencia entre la media de espesor en el liquen blanco 323.5 (\pm 205.8) y el liquen rojo 536.4 (\pm 499.8) es significativa con $P < 0.05$, de manera que el liquen rojo tiene un infiltrado más profundo que el reticular.

Tipo clínico - Profundidad/Densidad Infiltrado

La diferencia de medias entre los espesores de infiltrado en líquenes rojos con densidad 1: 307.2 (\pm 162.7) y los que tienen densidad 2-3: 695.8 (\pm 577.3) resultó significativa $P < 0.05$, y resultó casi significativo $P < 0.1$ si no agrupábamos los niveles 2 y 3 de densidad.

Tipo clínico - Densidad del infiltrado

Resultó **casi significativo** $P < 0.1$ el comparar la densidad con el tipo clínico (tipo clínico rojo con más densidad).

Tipo clínico - Presencia de neutrófilos

Al buscar si había una asociación estadísticamente significativa entre la **presencia de neutrófilos** y el tipo clínico se encontró que ésta lo era $P < 0.05$ en el caso del **liquen rojo**.

No fuimos capaces de demostrar ninguna relación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución o la extensión de las lesiones y la profundidad o densidad del infiltrado inflamatorio.

Tampoco lo conseguimos entre las alteraciones en la zona basal y vacuolización del epitelio y el tipo clínico, extensión de las lesiones o tiempo de evolución. Es interesante reseñar que respecto al despegamiento epitelial, las cifras que encontramos fueron muy similares en ambos tipos clínicos no hallando despegamiento en 7 de ellos en liquen blanco (36%) ni en 12 de los rojos (37.5%), encontrándolo en 10 casos de liquen blanco (52.6%) y en 13 de los rojos (40.6%) y observándose ampolla en 2 casos de liquen blanco (10.5%) y en 7 de los rojos (21.8%).

	Nº casos	%
Despegamiento NO	7	36.8
Despegamiento Sí	10	52.6
Ampolla	2	10.5
<u>Liquen Blanco: total 19 casos</u>		

	Nº casos	%
Despegamiento NO	12	37.5
Despegamiento Sí	13	52.6
Ampolla	7	10.5
<u>Liquen Rojo: total 32 casos</u>		

TABLA 19

No fuimos capaces de demostrar ninguna diferencia significativa respecto a las variables clínicas de los pacientes que presentaban displasia epitelial con los que no la presentaban, aunque de los diez casos con displasia, nueve de ellos fueron del tipo clínico rojo y sólo uno de ellos reticulares.

Había neoangiogénesis en un 64% de los casos de liquen rojo y era de grado intenso en un 9.3% de ellos, mientras que en los líquenes reticulares sólo la hallamos en un 37% no siendo intensa en ningún caso, aunque estas cifras no fueron estadísticamente significativas.

4.2.D. VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS

Al intentar relacionar las distintas cifras de linfocitos, células de Langerhans y macrófagos en epitelio y corion con las variables tanto clínicas como anatomopatológicas, obtuvimos los siguientes resultados:

Cantidad de células CD_4^+ (T_4) en epitelio con Tiempo de Evolución

Pudimos observar que se relacionaban con un coeficiente = -0.54 ($P < 0.05$) de manera que hay menos linfocitos cooperadores/inductores, cuando aumenta el tiempo de evolución.

Cantidad de células CD_1^+ (T_8) en corion con Tiempo de Evolución

Pudimos observar que se relacionaban con un coeficiente = -0.56 ($P < 0.05$) de manera que hay menos células de Langerhans (T_8) en corion cuando aumenta el tiempo de evolución.

Cantidad de células CD_{11c}^+ (P_{150}) en corion con Tiempo de Evolución

También los macrófagos (P_{150}) en corion están en relación inversa con el tiempo de evolución: coef. relación -0.6 ($P < 0.05$).

No fuimos capaces de encontrar relación estadísticamente significativa entre el tipo clínico, tiempo de evolución y extensión de las lesiones y la cantidad de linfocitos sin distinción de subtipo CD_2^+ (T_{11}); CD_3^+ (T_3), los linfocitos CD_4^+ (T_4), los CD_8^+ (T_8), las células de Langerhans CD_1^+ (T_8),

los macrófagos $CD_{11}+$ (P_{100}), las células "natural killer" ($Leu 7^+$), tanto en epitelio como en corion a excepción de las CD_4 , CD_{11} y CD_1 , antes mencionados con el tiempo de evolución.

Tampoco lo conseguimos en el caso del marcador de activación I_A (HLADR), ni del ratio CD_4/CD_8 .

5. DISCUSIÓN

5.1. DISCUSIÓN DE LOS DATOS DE ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

5.1.A. DISCUSIÓN CLÍNICA

Sexo

El liquen plano es una enfermedad que se presenta con más frecuencia en las mujeres; la mayoría de los autores presentan mayor número de casos referidos al sexo femenino.

En nuestro trabajo hemos obtenido un 76.3% de casos en hembras y un 23.6% en varones. En el estudio de Vincent (328), sobre 100 casos, un 76% eran mujeres, mientras que en la serie de Neumann-Jensen (224) lo eran un 68% de los 611 casos revisados. Resultados parecidos encuentran autores como Silverman (288), 67% sobre 570 individuos, y Thorn (314), en cuyo trabajo, aproximadamente dos tercios de los pacientes eran mujeres. En España, Bagán y cols. obtienen porcentajes de 63-67% para las mujeres.

Shklar (282), Waldrom (329) y Dusek (85) afirman que, según su experiencia, el liquen oral no tiene preferencia por uno u otro sexo.

Por último, Grinspan (120) obtiene datos contrarios: un 54.4% eran varones en su serie de 235 individuos, lo mismo que Bouquot y cols. (45) en cuyo estudio sobre lesiones blancas en individuos de 35 años, encuentran que un 52% de individuos afectados de liquen, eran varones.

Aunque parece que la mayoría de los estudios reflejan cifras más elevadas para el sexo femenino, cabría preguntarse si el liquen realmente es más frecuente en mujeres o esto es debido únicamente a que éstas acuden con más frecuencia a consulta médica (262).

Edad

Hemos encontrado en nuestro trabajo una media de edad de 50.6 años, cifra más baja que la hallada por otros autores.

En la serie de Vincent (328), la media de edad se sitúa en los 64.2 años, siendo la cifra más alta de entre las revisadas. Thorn (314), sobre 611 pacientes, halla una cifra de 53 años, mientras que Silverman (288), en 570 individuos afectados de liquen plano oral, encuentra valores medios de edad de 52 años.

De acuerdo con la gran mayoría de estudios sobre liquen plano oral (28, 176, 224), no hallamos los mismos valores en el grupo de uno y otro sexo, siendo de más edad el de las mujeres. Así, para los varones encontramos una media de 43.6 años mientras que ésta fue de 52.7 para las hembras.

Respecto a los períodos de edad de máxima incidencia, nosotros encontramos que el 41.8% de nuestros pacientes tenía entre 51 y 60 años y que el 25.4% entre 41 y 50.

Estas cifras coinciden con las que publica Andreasen (10) en su clásico estudio clínico sobre 115 pacientes de liquen oral y son más altas que las encontradas por Murti (218): 35-55 años y Shklar (282): 20-45 años.

Para Bagán (18), el liquen oral se da con la máxima frecuencia entre los 40 y 70 años pero nosotros hemos encontrado porcentajes bajos (del 9%) tanto en el grupo etario 30-40 como en el de 60-70 años.

Todos los autores coinciden en afirmar que esta enfermedad es muy rara en niños y adolescentes. En nuestro estudio la edad mínima es de 22 años.

Tiempo de Evolución

En el momento de la anamnesis, las lesiones orales de nuestros pacientes tenían un tiempo medio de evolución de 3.4 años.

Todos los autores coinciden en afirmar que las lesiones orales del liquen plano son de una cronicidad mucho mayor que las cutáneas, pero son pocos los estudios en los que se refleje el tiempo de evolución de éstas en el momento del estudio. Tal vez la causa estriba en que no es un dato fácil de precisar ya que, cuando la sintomatología no es muy florida y como la cavidad oral no es fácil de observar, las lesiones pueden pasar mucho tiempo desapercibidas. Así, en seis de nuestros pacientes, no pudimos constatar el tiempo de evolución.

Tompkins (316), en su "Estudio estadístico sobre 41 casos de liquen plano oral" realizado en 1955, encontró una cifra muy parecida a la nuestra aunque algo superior: 4 años.

Altman y Perry (6) clasifican a sus 197 pacientes en tres grupos según el tiempo de evolución en el momento del diagnóstico: un grupo de liquen "temprano" con lesiones de menos de 12 meses de evolución, un grupo de liquen "crónico" de más de 12 meses y un tercero de "liquen recurrente", hallando cifras de 48%, 35% y 16% respectivamente.

Mobacken (212) encuentra un tiempo de evolución en sus 54 pacientes, que oscila entre 0,5 y 26 años con una media de 6. Quizá esta media esté aumentada por ese caso de 26 años, pero carecemos de datos para afirmarlo. También Andreasen (10) describe un caso con lesiones orales durante 25 años.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes, un 34.6%, llevaban más de tres años con sus lesiones bucales siendo el caso más crónico el de un paciente con 15 años de evolución.

Vincent (328) halla cifras más bajas: 1,7 años, en los 100 pacientes de su serie. No queda muy claro en su trabajo si esta cifra se refiere al tiempo de evolución de la enfermedad o al tiempo que las lesiones llevan produciendo sintomatología.

Hay que resaltar que los pacientes que acuden a nuestro servicio y por lo tanto forman parte de este trabajo, suelen llevar largo tiempo con las lesiones orales, sean del tipo que sean, sin diagnosticar ni tratar. Esto es debido en gran parte a que no existe actualmente una coordinación entre la Universidad y los diferentes centros sanitarios donde los pacientes acuden en primera instancia.

Sintomatología

Nueve de nuestros pacientes eran asintomáticos y precisamente seis de ellos, como se dijo anteriormente, no pudieron tampoco precisar el tiempo de evolución de sus lesiones ya que no eran conscientes de su existencia. Los tres restantes sí lo sabían pero no notaban ninguna molestia.

Los pacientes sin sintomatología en nuestro estudio, representan el 16.3% del total, porcentaje muy inferior al encontrado por Thorn (314): un 57% de pacientes sin ninguna sintomatología subjetiva de los 611 estudiados, y también menor que las cifras dadas por Vincent (328): 21%, Lacy (176): 25% y Silverman (288): 25%.

En el estudio de Lacy, sin embargo, un 57% tenían dolor mientras que la mayoría de los pacientes del nuestro tenían molestias inespecíficas (34.5%) o sensación de ardor (27.2%), pero sólo un 21.8% tenía dolor.

Para otros autores, como Shklar (282), Waldrom (329) y Strauss (305), el liquen oral es casi siempre asintomático.

Antecedentes personales y familiares

La mayoría de nuestros pacientes: 72.8% no relató en la anamnesis que padeciera ninguna alteración sistémica, cifra muy similar a la encontrada por Thorn en su estudio (314).

Quince pacientes (27.2%) padecían algún tipo de patología como sigue: un paciente era hipertenso (1.8%), uno tenía hiperglucemia (1.8%), seis tenían algún tipo de hepatopatía (10.9%) y siete padecían enfermedades con una etiología posiblemente relacionada con el sistema inmune (12.7%).

La asociación de liquen con hipertensión ya fue descrita por Lynch (200) en 1949. Posteriormente Grinspan (121) en 1966 y Howell y Rick (142) en 1973 también la postularon, denominándose "Síndrome de Grinspan" a la triada formada por liquen plano, diabetes e hipertensión (123).

En 1977, Christensen (70) realizó un estudio sobre 121 pacientes no encontrando ninguna diferencia significativa, respecto a los valores de presión arterial, entre los pacientes con liquen plano y la población general de edad comparable. Este autor afirma que el estudio de Lynch no era representativo ya que lo hizo sobre hombres de una prisión y que además tenían lesiones cutáneas. Las diferencias con Grinspan y Howell y Rick no sabe a qué atribuir las ya que estos autores no habían publicado sus trabajos en detalle.

El hallazgo por nuestra parte de un solo paciente hipertenso coincide con la afirmación de Christensen de que no son patologías asociadas, pero podía ser de cierto interés el tomar los valores de presión arterial a nuestros pacientes y comparar esos datos con los de la población general.

Respecto a la **alteración en la tolerancia a la glucosa**, exceptuando estudios como el de Christensen (71) en 1977 en el que no halla ningún dato significativo que le permita afirmar que ambas patologías están asociadas, la mayoría de los autores están de acuerdo en postular dicha asociación (142, 150, 197, 225, 244).

Lundström (197) en 1983 observa que un 15% de sus pacientes con liquen, eran diabéticos ya diagnosticados como tales, y que en un 28% de ellos estaba alterada la glucemia.

Hornstein (141) en 1984 encuentra que de 117 individuos afectados de liquen oral, un 30.5% tienen alterados las pruebas de tolerancia a la glucosa mientras que sólo padecen esta alteración un 11.9% del grupo control.

Nigam (225) en 1987 aún encuentra cifras parecidas, pero en pacientes con liquen cutáneo.

Un paciente de nuestro estudio relató tener hiperglucemia, lo que significa un 1.8% del total, cifra muy inferior a las halladas en otros trabajos. Pero para poder comparar nuestros resultados en este sentido con los obtenidos para otros autores, sería interesante hacer las determinaciones analíticas pertinentes.

Quizá nuestros resultados sólo sean comparables a los de Silverman (288), que de 570 pacientes estudiados, 33 habían sido diagnosticados de diabetes anteriormente por su médico. También esta cifra, que representa el 5.7%, es muy superior a la nuestra.

Seis pacientes de nuestra serie (10.9%) relataron en la anamnesis que padecían algún tipo de **hepatopatía**. Dos de ellos, mujeres, no pudieron dar más datos sobre su patología y los cuatro restantes (2 mujeres y 2 varones) habían padecido Hepatitis B pero sólo dos aportaron analítica. En un caso, el HbcAc era positivo y en el otro, lo era el HbsAg, ambos con el resto de parámetros normales.

Desde que en 1978 Rebora (251) presentara un caso de liquen erosivo bucal y cirrosis hepática y tres años más tarde otro en la que coincidían liquen plano y hepatitis crónica activa (249), viene siendo discutida la asociación liquen-enfermedad hepática, sobre todo visto bajo el prisma de que las entidades antes mencionadas, como el liquen, también pueden tener una base inmunológica en su patogenia.

Mobacken (212) en 1984 efectuó un estudio sobre 54 pacientes con liquen plano oral. Se les efectuaron pruebas para descubrir enfermedad inflamatoria hepática crónica utilizando parámetros bioquímicos de función hepática, niveles séricos de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM y autoanticuerpos circulantes contra mitocondrias, músculo liso y núcleo celular. Los resultados mostraron que de los 54 pacientes, uno padecía cirrosis biliar primaria y otro cirrosis criptogénica.

Un año después, Scully, Potts y cols. (272) estudiaron 113 pacientes con el mismo propósito, obteniendo los siguientes resultados: ninguno tenía historia o signos físicos de enfermedad hepática, los análisis de orina no revelaron alteraciones relevantes en ningún paciente, se encontraron anomalías en el test de función hepática de 9 pacientes (7.9%) admitiendo el abuso de alcohol dos de ellos y en el screening sobre anticuerpos, los resultados fueron negativos.

Katz y Pisanti (159), sobre 15 pacientes con liquen erosivo de la mucosa oral, encontraron que la fosfatasa alcalina estaba elevada en uno de ellos, la bilirrubina total en otro, los niveles de IgG estaban ligeramente altos en cinco y la IgM en otros tres. Los restantes tres pacientes tenían la IgA elevada. El HbsAg y anti-HbsAB eran positivos en uno sólo.

Según sus respectivos autores, los datos obtenidos en estos trabajos, no son suficientes para demostrar que la asociación entre liquen y hepatopatía es algo más que mera casualidad.

Pero Reborá (252) critica estos estudios por incorrección en el método, ya que se limitan a buscar la hepatopatía en el momento de aparición del liquen plano.

La explicación patogénica de esta asociación, se fundamenta en que los pacientes con hepatopatías inflamatorias crónicas, generalmente ligadas a virus B, son portadores de anticuerpos dirigidos a epitelios queratinizantes (182). La metaplasia del hepatocito, inducida por el genoma viral, conllevaría la expresión de antígenos propios de queratinocitos basales y la posible aparición de antigenicidad cruzada (102).

No disponemos de suficientes datos sobre todos nuestros pacientes pero nuestros resultados animan a realizar estudios más amplios al respecto.

El hallazgo de siete pacientes con **enfermedades de posible componente autoinmune**, está en consonancia con las numerosas publicaciones sobre diversas asociaciones de esta índole que se han hecho en los últimos años (13, 146, 209, 266, 317, 343).

No es frecuente sin embargo, la asociación con el Síndrome de Sjögren, pero en nuestro país Bermejo y López (35) han publicado recientemente dos casos. El diagnóstico de S. de Sjögren del paciente de nuestra serie, no fue hecho por nosotros ya que aportaba el informe correspondiente.

Tampoco existe mucha literatura que se ocupe de la coexistencia de liquen oral y psoriasis cutánea, pero quizá no es un hecho excesivamente excepcional ya que las dos enfermedades parecen estar de alguna manera

ligadas a la inmunidad, y por otra parte son relativamente frecuentes. No se postula una asociación sino una coexistencia (59, 151, 223).

Altman y Perry (6) en su serie encuentran 4 pacientes con psoriasis. Los 307 individuos estudiados por ellos padecían liquen, tanto cutáneo como mucoso, de manera que no sabemos sin esos 4 con lesiones de psoriasis tenían lesiones orales de liquen o no, ya que no se especifica.

En los tres pacientes de nuestro estudio, las lesiones de psoriasis eran más antiguas que las del liquen oral y no sufrían reagudizaciones al mismo tiempo.

Respecto a la urticaria y la espondilitis anquilopoyética que padecían otros dos de nuestros pacientes, no hemos encontrado referencias bibliográficas de coexistencia con liquen plano.

Ningún paciente, al preguntar sobre ello, recordaba que algún miembro de su familia padeciese o hubiese padecido liquen plano, dato que coincide con estudios de una amplia casuística como el de Silverman (288), donde ninguno de sus 570 pacientes recordaba tampoco algún antecedente familiar.

No es frecuente encontrar datos en la literatura sobre la base familiar de esta enfermedad desde los trabajos de Saffron (261) y Sodaify (298). Altman y Perry (6) en su estudio sobre 307 pacientes con liquen, encuentran en 4 de ellos una historia familiar de enfermedad: en cada uno de los 4 pacientes había un miembro de su familia afectado. Recientemente se están realizando varios trabajos de inmunogenética de los cuales parece despren-

derse la idea de que la base genética del liquen plano es más importante de lo que se creía hace unos años (63, 125, 245).

Relación con drogas o fármacos

Algunos fármacos pueden inducir una "reacción liquenoide", cuadro que en nada difiere del liquen plano excepto en que remite cuando finaliza la toma del fármaco (12).

Curiosamente, fue en la II Guerra Mundial cuando se hicieron numerosas publicaciones sobre erupciones liquenoides debidas a los fármacos contra la malaria que eran consumidos en gran cantidad por los soldados (270).

Nueve de los pacientes estudiados por nosotros estaban tomando algún fármaco en el momento de la exploración, lo que supone un 16.3% de la muestra, cifra muy baja comparada a la que encuentran Potts y cols. (242) de un 53% de la serie de 225 pacientes estudiados por ellos. La causa de esta diferencia no la podemos precisar pero llama la atención el que en el grupo control con el que compararon sus resultados hay un 44% de personas que también estaba tomando algún fármaco.

De nuestros nueve pacientes, cinco tomaban algún medicamento descrito como posible inductor de reacciones liquenoides (201, 270). Así, antibióticos (2 pacientes), antidiabéticos orales (1 paciente), cinaricina (1 paciente) y antiinflamatorios no esteroideos (1 paciente).

Los dos pacientes que tomaban antibióticos, lo hacían desde pocos días antes del momento de la visita mientras que el tiempo de evolución de

sus lesiones de liquen era mucho mayor, de manera que no encontramos que pudiera tener ninguna relación.

El paciente tratado con antidiabéticos orales, lo estaba hacía mucho tiempo y las lesiones de liquen estaban presentes desde más de 3 años así que no se puede precisar si existe o no relación y por lo tanto, si este caso podría tratarse de una reacción liquenoide o un liquen verdadero. Hay autores que respecto a casos similares postulan si el clásico Síndrome de Grinspan no sería más que una reacción liquenoide al uso de fármacos antihiper-tensivos y antidiabéticos (242, 177).

Respecto a los dos pacientes restantes, uno de ellos tratado con cinaricina y otro con AINE, pensamos que este hecho no está muy relacionado con el liquen ya que ambos toman los fármacos respectivos con intervalos de descanso en los cuales no referían haber tenido ninguna mejoría de sus lesiones.

Potts y cols. (242) observaron por el contrario, que un alto porcentaje de sus pacientes, 17%, tomaba antiinflamatorios no esteroideos (AINE) respecto al grupo control, y las lesiones mejoraban notablemente cuando lo dejaban de tomar.

De la misma manera que en nuestro estudio, en el de Thorn (314), no se revela la toma de medicamentos como factor etiológico importante. Tampoco Silverman (288) lo considera significativo aunque un 48% de sus pacientes tomaba algún tipo de fármaco en el momento del estudio.

Factor Psicológico

Es importante destacar que nada menos que en la primera comunicación sobre la enfermedad hecha por Wilson (338) en 1869, ya describe a los 50 individuos presentados, como "altamente histéricos".

La mayoría de los autores coincide en afirmar que con mucha frecuencia se observan personalidades conflictivas e incluso patológicas entre los sujetos afectados de liquen (129, 282, 305), y que los episodios estresantes suelen coincidir o "provocar" las reagudizaciones de la enfermedad (18, 224, 329).

Ya Altman y Perry (6), en el estudio sobre 197 pacientes de liquen hecho en 1961, observaron como un 19% de sus pacientes se consideraban "muy nerviosos", un 54% "moderadamente nerviosos", un 16% "raramente nerviosos" y únicamente el 11% se sentían usualmente relajados.

Hampf (129), sobre 56 pacientes estudiados, encuentra diferencias significativas entre ellos y la población no afecta de liquen, ya que detecta algún tipo de alteración psicológica en 23 de ellos, dándose la circunstancia de que ninguno era consciente de que pudiera padecer ningún trastorno emocional.

Puchalsky y Szlendak (246), tras una batería de test aplicados a sus pacientes, observan que éstos tenían sentimientos exagerados de autoagresividad y de culpa, además de una cierta tendencia a reaccionar con ansiedad neurótica.

Nuestros datos están de acuerdo totalmente con la mayoría de las publicaciones ya que pudimos constatar algún tipo de componente emocio-

nal en 35 pacientes, lo que representa un 63.6% de la muestra. Trece de ellos podían relacionar el empeoramiento de sus lesiones con algún acontecimiento dramático ocurrido, mientras que el resto se consideraban generalmente deprimidos o angustiados.

Allen (8) no encuentra ninguna diferencia entre los 43 pacientes estudiados por él y el grupo control ni en personalidad ni en número de episodios estresantes, mientras que Lowental y Pisanti (192) tampoco las encuentran respecto a personalidad, pero observan que los pacientes que presentaban la variedad erosiva de líquen, habían pasado por sucesos que les habían provocado gran tensión emocional.

Nuestros datos no están comparados con un grupo control, ni estudiados con test de personalidad lo cual nos podría aportar una visión más objetiva y será motivo de posteriores investigaciones.

Relación con el hábito de consumir tabaco

El 81.4% de la muestra estudiada por nosotros no fumaba ni masticaba tabaco, y del 18.5% restante, nada más que la mitad eran fumadores de 20 cigarrillos diarios o más mientras que la mitad restante, sólo fumaba ocasionalmente.

Nuestros resultados son muy similares a los hallados por Lacy (176): de sus 108 pacientes sólo fumaba un 15%.

En los estudios de Neumann-Jensen y cols. (224) sobre 611 pacientes, las cifras de fumadores eran mucho más altas: un 46% de individuos eran fumadores diarios y un 4% fumadores ocasionales. Estos autores ob-

servan que hay una prevalencia significativamente mayor de liquen tipo placa en los fumadores. Nosotros no hemos observado ningún liquen tipo placa ni en fumadores ni en no fumadores.

Entre los 27.599 individuos examinados por Murti y cols. (218) en la India, el liquen tenía una prevalencia de un 10.5% entre las personas que consumían tabaco (1% entre los fumadores, un 5.1% entre los que masticaban tabaco y un 4.4% entre los que tenían los dos hábitos) mientras que ésta era del 0.8% entre los que no consumían.

Exceptuando estos dos trabajos, la mayoría de los autores coinciden en afirmar que el tabaco no parece ser un factor etiológico importante, pero sí causa una irritación sobre la mucosa afectada por un liquen, lo cual puede estar relacionado con la transformación maligna de algunos casos (28, 288, 290).

Tipo clínico

Aunque se puedan encontrar en algunas ocasiones todos los tipos clínicos descritos por Grinspan (120), su clasificación es más bien con fines didácticos que clínicos.

La clasificación de Andreasen (10) es muy completa pero realmente el liquen reticular, papular o en placas son lesiones blancas y poco agresivas, que producen poca sintomatología en el paciente, mientras que la lesión bulesosa y la erosiva podrían englobarse en una sola ya que son fases del mismo proceso, además de que la forma ampollar es muy fugaz en la cavidad oral.

Por ello, es quizá la clasificación de Silverman (288) la más adecuada distinguiendo sólo tres formas: reticular, atrófica y erosiva.

A fines prácticos y con el objetivo de poder compararla con otras variables, hemos reducido en nuestro trabajo los tipos clínicos a dos: el líquen blanco o reticular y el rojo o erosivo/atrófico, prácticamente del mismo modo que propone Burket (49) al distinguir una variedad erosiva y otra no erosiva.

De esta manera, hemos hallado una proporción mucho mayor de líquenes rojos: 63.6% frente a los blancos: 25.4%.

Nuestros datos son muy similares a los de Silverman (288) que encuentra un 68% de líquenes rojos en una muestra de 570 pacientes. Grinspan (122) sobre sus primeros 132 casos de líquen oral, encontró que 72 de ellos eran atípicos (no reticulares) y 60 eran típicos, aunque este autor dentro de los líquenes atípicos también englobaba algún tipo de líquen blanco muy poco frecuente.

En el estudio de Hatchuel (131) sobre 145 casos sólo un 15% eran ulcerados mientras que el 85% restante no lo era, pero no se contabilizan los casos atróficos.

Scully (272) en 113 pacientes sólo encuentra un 25% con lesiones erosivas y Potts (242) un 41% en 225 casos.

Mobacken (212) obtiene cifras muy similares a las nuestras ya que sobre 54 pacientes, 38 tienen lesiones atróficas y/o erosivas (70.3%) y solamente 16 pacientes (29%) tienen lesiones únicamente reticulares. Lundström

(197) encuentra que un 75% de sus pacientes son del tipo atrófico/erosivo mientras que un 25% pertenecen al grupo reticular.

No son comparables los estudios de Murti (218) y Thorn (314) a los nuestros ya que estos autores no diferencian cada caso según el tipo clínico sino que distinguen lesiones, pudiendo cada paciente pertenecer a más de un grupo.

Nuestra opinión es que los porcentajes obtenidos en nuestra serie no revelan la realidad ya que muchos líquenes blancos no producen tanta sintomatología como los rojos, pasando por lo tanto desapercibidos para el paciente. Por ello, es lógico deducir que en nuestro estudio hay menos líquenes blancos de los que existen en realidad ya que han acudido a nuestro servicio menos pacientes con ese tipo clínico.

Extensión de las lesiones

La mayoría de nuestros pacientes presentaban lesiones bilaterales no extensas (que hemos graduado como extensión 2): un porcentaje de 65.4%; sólo el 10% presentaban lesiones extensas en ambos lados (grado 3) y en un 23% encontramos lesiones únicas localizadas.

No hemos encontrado en la bibliografía revisada datos sobre la extensión de las lesiones en cavidad bucal, ni su relación con otras variables clínicas de liquen.

La mayor parte de los autores están de acuerdo en que lo más frecuente son las lesiones bilaterales (299, 43, 108, 49), dato que coincide plenamente con los datos obtenidos por nosotros.

Solamente 24 pacientes de la serie de 200 estudiados por Silverman (290) en 1974, presentaban lesiones localizadas.

Presencia de Gingivitis Descamativa Crónica (G.D.C.)

Esta entidad fue descrita en 1894 por Thomes y Thomes como (312) "una modificación particular de la inflamación crónica de las encías, en la cual en lugar de engrosarse y mostrar irregularidades en la superficie, parece disminuir de tamaño y tomar un aspecto muy rojo, liso y brillante".

Después de numerosos estudios sobre su posible origen, Glickman (114) en 1966 propone que todos los casos de GDC deben ser agrupados principalmente en dos patrones: tipo penfigoide y tipo liquenoide.

Estos hallazgos se confirman en la década de los 80 por medio de trabajos con técnicas de inmunofluorescencia directa (33, 179, 294). Actualmente se considera que la GDC es una expresión clínica del penfigoide benigno, liquen plano y pénfigo vulgar.

Hemos hallado la presencia de GDC en 19 pacientes, lo que supone un 34.5% de la muestra. Potts (242) encuentra 40 pacientes con GDC de un total de 225 (17.8%). No hay datos en la literatura sobre porcentajes de liquen plano con GDC, la mayoría de los trabajos se refieren a porcentajes de liquen plano sobre las GDC presentadas.

Presencia de lesiones cutáneas

Únicamente un 16% de nuestra muestra (9 pacientes) tenían o referían haber padecido lesiones de liquen cutáneo.

Este porcentaje es exactamente igual al que encuentra Vincent (328) en su serie, muy similar al de Silverman (288) que es de un 20% y algo superior que el hallado por Burket (49): un 10% de sus 367 pacientes.

McClatchey (207) observa que un 28% de sus pacientes con liquen oral, exhiben lesiones en piel al mismo tiempo; Lacy (176) publica un porcentaje mayor: un 30%, y Thorn (314) un 32% sobre 262 individuos.

Andreasen (10) y Waldrom (329) son los autores que comunican cifras más altas: 44% y 50% respectivamente.

Estas cifras se refieren todas ellas a porcentaje de lesiones cutáneas en pacientes con liquen oral y están obtenidas, lógicamente, por estomatólogos. Los dermatólogos ven la otra cara de la misma moneda y así García Pérez (108) opina que un 70% de los líquenes (dérmicos) tiene lesiones orales y Nigam (225) sólo encuentra lesiones de mucosa oral en 12 de sus 56 pacientes de liquen cutáneo.

Portadores de prótesis

Ya que la administración de ciertos fármacos puede inducir reacciones de hipersensibilidad con características liquenoides, y que estas reacciones se han descrito también respecto a metales en contacto con la piel, se postula si no serán muchas de las lesiones diagnosticadas como liquen, simples reacciones liquenoides provocadas por los metales de restauración usados en odontología (94).

Bánóczy (27), observa que las microcorrientes galvánicas que se producen en la cavidad oral por la presencia de metales, pueden provocar le-

siones blancas tales como liquen plano y leucoplasia. En 16 pacientes con liquen oral de los 326 estudiados, las lesiones pueden atribuirse a electrogalvanismo y mejoraron ostensiblemente al retirar el material.

Eversole (94) halla que un 21% de los pacientes con liquen tenía una respuesta cutánea positiva a varios metales mientras que sólo la tiene el 8% del grupo control.

En el estudio de Mobacken (211) en 1984, un 16% de los 67 pacientes con liquen estudiados por él reaccionaron al mercurio frente a un 8% del grupo control, y ninguno reaccionó positivamente al paladio.

Un 39% de la serie de Lundström (198) reaccionaría positivamente al efectuarles pruebas alérgicas a metales de uso en odontología.

Por los datos anteriores parece deducirse que las personas afectas de liquen oral tienen un cierto aumento de sensibilidad a los metales. En nuestra serie encontramos que un 20% de los individuos eran portadores de prótesis metálica, pero estos pacientes no tenían en común ninguna otra característica: el tipo clínico, sintomatología, o extensión de las lesiones.

En todos los casos se recomendó prescindir de la prótesis durante 3 semanas, no obteniendo ningún resultado respecto a mejoría de las lesiones. Por otro lado, al instaurar tratamiento, la prótesis no representó obstáculo ninguno en la evolución de la enfermedad.

No hallamos en ningún caso, restauraciones de amalgama en contacto con mucosa lesional (231).

Quizá nuestra muestra sea pequeña y podríamos alargar el período sin prótesis, pero en el estudio realizado, no hemos encontrado que el

uso de prótesis metálica esté especialmente relacionado con la exacerbación o remisión del líquen oral, aunque, como veremos posteriormente sí que lo está con el tipo clínico de líquen.

5.1.B. DISCUSIÓN DE LOS DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Andreasen (9) en su clásico estudio histopatológico sobre 97 casos de liquen plano oral, afirma que solamente la presencia de una **Inflamación crónica subepitelial** es la característica que se puede observar en el **100%** de los casos. Este dato **coincide plenamente con nuestras observaciones** ya que todas las muestras estudiadas por nosotros presentaban este infiltrado que además era en forma de banda y de predominio linfocítico.

Sobre los hallazgos en el epitelio

Respecto a la **morfología de unión** entre el epitelio y el corion, en nuestro trabajo hemos encontrado en la mayoría de los casos una morfología plana: 34 casos que representan un 68%, mientras que solo en 16 tenía forma papilar, lo que supone un 32%.

Estos datos son similares a los hallados en otros estudios como los de Shklar (1, 282), Mc Clatchey (207), Cooke (62), Tyldesley y Appleton (319) y Silverman (290). Todos ellos coinciden en afirmar que la morfología papilar y el aspecto de "dientes de sierra" no se observan con frecuencia en las lesiones orales, aunque representen un dato típico del liquen cutáneo.

Por el contrario, Heyden y cols. (135) opinan que la apariencia de "dientes de sierra" es una característica típica del liquen plano dentro de las lesiones blancas de la mucosa oral.

Heggie (133), comparando mucosa oral normal y afecta de liquen, obtiene los siguientes datos: la profundidad de los cordones epiteliales es de

259 μm (valor medio) en la mucosa con liquen, mientras que es de 545 μm (valor medio) en la normal; así como la altura de las prolongaciones conjuntivas es también mayor en mucosa normal (234 μm) que en liquen (96 μm).

Andreasen (9) observa la imagen de "dientes de sierra" en un 27% de sus casos, cifra muy superior a la obtenida por nosotros ya que sólo lo pudimos ver en dos de las 50 muestras analizadas (4%). Esta diferencia tan marcada puede ser debida simplemente a diferencias subjetivas de criterio ya que los "dientes de sierra" son una exageración de la morfología papilar, encontrada por nosotros en un 32% de los casos.

En condiciones normales, el epitelio de la mucosa yugal presenta una morfología de unión epiteliocoriónica con las papilas más aplanadas mientras que la encía y la mucosa lingual tienden a presentar una forma papilar más marcada (311). En nuestro estudio no hubo diferencias, ya que tanto las muestras de la mucosa yugal como las gingivales eran papilares o planas en igual proporción, siendo papilar la única muestra de mucosa lingual.

Un 52% de los casos presentaban **paraqueratosis** y también en igual proporción las muestras de mucosa yugal que las gingivales. Asimismo la observamos en la muestra de lengua.

Un porcentaje parecido pero algo superior halla McClatchey (207) en su estudio sobre 213 casos de liquen oral: un 60% tiene paraqueratosis y un 17% una mezcla de orto y paraqueratosis.

Kramer (173) también halla cifras similares: 53%, así como Murti (218): 50%. Mientras que Heggie (133) observa que en su estudio la mucosa

oral normal presenta paraqueratosis en un 38% de los casos y la afecta de liquen en un 69%. Este porcentaje tan alto puede deberse a que todos los casos de la serie de Heggie eran de liquen no erosivo, que según Shklar (282) es el que con mayor frecuencia, sobre todo el tipo papilar, presenta este tipo de queratinización.

No hay discrepancias entre los distintos autores sobre que la paraqueratosis es una característica del liquen oral (319, 135, 9, 120) así como la ortoqueratosis lo es del cutáneo (91). Se podría decir, generalizando, que en el liquen de piel, es frecuente un aumento de la queratinización, una hiperortoqueratosis, mientras que en el oral es más bien una alteración de la misma: paraqueratinización.

El espesor epitelial lo medimos por el número de capas y encontramos un valor medio de 17,4 capas lo cual representa, en términos generales, un epitelio más bien delgado (303).

En este aspecto, nuestros hallazgos son muy similares a los de otros autores ya que la mayoría describe al epitelio de los casos de liquen oral como preferentemente delgado y en ocasiones atrófico.

Para Kramer (172, 170), este dato precisamente puede ayudarnos en el diagnóstico diferencial del liquen y la leucoplasia en algunos casos.

Shklar (282) afirma que el epitelio en el liquen plano oral es delgado, Heggie (133) al compararlo con el epitelio oral normal (412 μm), halla valores medios menores para el liquen plano (209 μm).

Andreasen (9) observa que un 44, 3% de sus 97 casos estudiados tiene epitelio atrófico; Mc Clatchey encuentra un 23% (207) y Murti un 73% (218). Andreasen, sin embargo, afirma que en las zonas en las que clínicamente se pueden ver estrías de Wickham, histológicamente se observa una hiperplasia focal.

La presencia de acantosis en nuestro estudio fue observada en 11 casos, lo que supone un porcentaje del 22%. Había acantosis en la muestra de la mucosa lingual y fue más frecuente encontrarla en la mucosa yugal que gingival. Este dato está en relación con que también el valor medio del espesor epitelial fue algo mayor en la mucosa yugal (18) que en la gingival (8, 13, 66) y que el número de capas en la muestra lingual fue de 33.

Nuestro resultado está en consonancia con la opinión de Shklar (282) de que la acantosis no es un dato frecuente en el liquen plano oral y de Kramer (169, 172), para quien la ausencia de acantosis es un dato a favor de un diagnóstico de liquen en un estudio comparativo entre éste y la leucoplasia; aunque este mismo autor encuentre que el 38% de las muestras de liquen plano oral estudiadas por él, tienen acantosis (173).

Para otros autores, como McClatchey (207), es más frecuente la acantosis y publican porcentajes del 57%; para Heyden y cols. (135), ésta se acompaña además de un aumento del tamaño del estrato espinoso.

Observamos **la presencia de granulosis** en 27 casos, algo más de la mitad del total: 54%, sin que hubiera diferencias evidentes entre las mues-

tras de mucosa yugal y gingival y perteneciendo la muestra de mucosa de lengua a las que sí exhibían esta característica.

En el estudio de Kramer (173), un 77% de los casos tienen estrato granuloso. Es un porcentaje bastante superior al encontrado en nuestro estudio, pero deberíamos tener en cuenta que ellos hablan solamente de la existencia de ese estrato, lo que quizá represente una menor intensidad que nuestro concepto de granulosis, y por ello lo encuentran en un número de casos mayor.

Es un hecho aceptado por la mayoría de los autores (85, 120, 201) que la granulosis es una característica muy frecuente en el liquen oral. Incluso Heyden (135) afirma que el amplio estrato granular existente en el liquen oral, nos permite distinguirlo de otras lesiones blancas cuando, ocasionalmente, presenta ortoqueratosis en lugar de paraqueratosis.

Andreasen (9), encuentra estrato granuloso en un 93% de sus pacientes y de igual manera que Summerley y Jones (306), afirma que la apariencia clínica de las estrías de Wickham se corresponde con un aumento del grosor del estrato granular.

Los cuerpos de Civatte son queratinocitos necróticos, resultado de la degeneración hidrópica de las células basales. Se evidencian como estructuras redondas u ovoideas, eosinófilas y PAS positivas (20).

En nuestro estudio, se hallan en 30 casos, lo que representa un 60%. Se observan igualmente en las muestras pertenecientes a mucosa yugal

y gingival y también estaban presentes en el caso perteneciente a mucosa lingual.

Fundamentalmente se sitúan en el estrato profundo del epitelio, pero en 6 ocasiones (20%) lo hicieron en el estrato medio y en 7 (23%) en el superficial.

Andreasen (9) observa cuerpos de Civatte en 83 casos de 97 lo que supone un porcentaje del 85%, cifra superior a la nuestra. Heggie (133) los encuentra en 9 de los 10 casos de liquen no erosivo estudiados por él y además, al comparar con mucosa normal, halla una media de 1 cuerpo coloidal en cada muestra de mucosa sana mientras que en liquen esta media es de 3.

También Heyden (135) y El Laban (88) encuentran estas estructuras en "muchos" casos de liquen oral, en la zona basal y suprabasal.

Griffin y cols. (119), afirman que estas estructuras se encuentran también en otras dermatosis, e incluso en mucosa normal, pero en el caso del liquen tienden a agruparse, hecho que nosotros no hemos constatado.

Hemos encontrado **vacuolización** citoplásmica en la totalidad de los casos, intersticial en el 94% de las muestras y únicamente hallamos vacuolización en el núcleo en 5 casos del total (10%).

En la mayoría de los casos se situaba en el estrato profundo aunque en ocasiones llegaba al estrato medio y, en el caso de la vacuolización citoplásmica, hallamos una imagen de "seudocoilocitosis" en 6 casos (12,5%), ya que ésta era muy intensa en el estrato superficial.

Es aceptado por todos los autores que la degeneración hidrópica del estrato basal es una característica que se presenta en el liquen en la mayoría de las ocasiones, pero la vacuolización en el epitelio no es un tema que haya recibido mucha atención dentro del estudio histopatológico del liquen plano.

Tyldesley y Appleton (319) observaron vacuolización citoplasmática en los tres estratos del epitelio. En el estrato basal, algunas células presentaban una vacuolización intensa en el citoplasma con disrupción del contenido celular. En el estrato espinoso y rodeando al núcleo observaron unos espacios que parecían meterse en las indentaciones que éste forma; además también encuentran vacuolización nuclear en algunas células de este estrato. En un nivel más superficial, en la zona granulosa, observan esas vacuolas en la zona perinuclear.

Kramer (173) obtiene datos muy similares a los hallados por nosotros; un 90% de los casos estudiados por él tenían vacuolización en el estrato espinoso en cualquier grado, y un 40% en un grado "más que leve".

En el estudio ultraestructural que hace Bagan (26) sobre 10 casos de liquen plano oral encuentra degeneración vacuolar citoplasmática con aparición de gran número de vacuolas degenerativas, que en ocasiones llegan a desplazar el núcleo a la periferia dando lugar a unas células con aspecto de "anillo de sello".

Pullon (247), también con m. electrónico observa vacuolización intersticial en todos los estratos, pero el más llamativo es el estrato espinoso

donde los espacios llenos de líquido entre las células dan a menudo apariencia de "células flotantes".

Heggie y cols. (133) por el contrario, sólo observan esta característica en 2 de los 10 casos estudiados por ellos afirmando además que en la mucosa normal las células de los estratos profundo y medio siempre tiene algún grado de vacuolización.

Encontramos que el número de mitosis por campo variaba mucho, siendo de 1,4 el valor medio. En los casos que presentaban displasia epitelial son en los que hallamos mayor número de mitosis pero siendo 5 el número máximo observado por nosotros.

Heggie y cols. (133) miden el número de mitosis x 1000 y hallan valores muy similares en liquen plano que en mucosa sana, mientras que El Laban y Kramer (89), encuentran más células en mitosis en mucosa afectada por liquen que en sana.

Kramer (173) encuentra en un 2% de sus casos un aumento del número de mitosis en estrato basal y espinoso.

El potencial premaligno del liquen plano oral es una cuestión muy controvertida, como ya comentamos ampliamente en relación a un aspecto concreto de este tema: la **presencia de signos de displasia epitelial**; en nuestra serie hemos observado que tales signos existían en mayor o menor medida en 10 de los 50 casos estudiados, lo que supone un 20%. Gradua-

mos 5 de ellos como displasia leve y 5 como moderada, no encontrando ningún caso de grado severo.

En el estudio de Capdevila (102) sobre 84 casos de liquen oral, un 17% tenían displasia "de intensidad media o elevada". Este hecho motiva que una de las conclusiones de este trabajo sea que el liquen plano oral tiene una alta capacidad de malignización.

De Jong (77), en 1984, sobre 100 muestras de liquen oral analizadas, halló cifras de un 25% de casos que presentaban signos de displasia, que valoraron como leve-moderada, no encontrando, como nosotros, ningún caso de displasia severa. En este trabajo se consideró una muestra como displásica cuando presentaba 5 o más caracteres de los 12 estimados por la OMS como típicos de displasia (342).

Odykoya (226) encuentra porcentajes mucho más elevados sobre la misma cantidad de casos estudiados: un 57% presentan características de displasia leve, un 9% de moderado y un 2% de severa. Se valoró como leve si exhibía 1 ó 2 caracteres de los dados por la OMS, moderada cuando se hallaban presentes 3 ó 4 y severa en el caso de presentarse más de cuatro.

Murti y cols. (218), sobre 94 biopsias realizadas encuentran displasia epitelial en un 4%, pero no aportan datos sobre los criterios aplicados para considerar la presencia o no de displasia en una muestra.

Es obvio que la diferencia entre los porcentajes hallados, es debida a los diferentes criterios empleados en cada trabajo y la interpretación subjetiva de los datos (188).

Sería interesante realizar un estudio más objetivo y con una casuística mayor ya que la cifra de 20% hallada por nosotros sugiere una posibilidad respecto al estudio de la capacidad de malignización del liquen.

Otros autores como Krutchkoff (175) y Lovas (190) opinan que todos los casos de liquen plano oral que presentan caracteres de displasia podrían ser casos de "Displasia Liquenoide" una entidad distinta, premaligna per sé, que imita al liquen plano tanto clínica como histológicamente.

Sobre los hallazgos en zona basal

La degeneración hidrópica de las células basales es un signo muy típico de liquen plano y, junto con el infiltrado yuxtaepitelial en banda, permite en la gran mayoría de los casos hacer el diagnóstico. Nosotros lo hemos encontrado en el 100% de los casos ya que era un criterio de inclusión para los casos estudiados en esta serie. No en todas las ocasiones se observa con igual intensidad; nosotros hemos encontrado 19 casos (38%) que presentaban una intensidad máxima, 9 (18%) en que era media y 22 (44%) con intensidad leve.

En este punto coinciden prácticamente todos los autores, en la serie de Kramer (173), un 92% tenían degeneración hidrópica del estrato basal y en un 52% esta degeneración era de un grado "mayor que mínimo". Este mismo autor, al comparar las características histológicas del liquen oral y la leucoplasia, considera que este dato es muy importante a la hora de hacer un diagnóstico diferencial (172, 170).

McClatchey (207) encuentra que la mitad de los casos de su serie presentan tal degeneración del estrato basal que no permite distinguir fácilmente la transición entre el epitelio y el corion, pero afirma que ésta no es una característica diagnóstica del liquen plano.

Como McClatchey, Heggie (133) opina que la degeneración hidrópica y la vacuolización, tanto en el estrato de células basales como en los estratos más superficiales, no son tan características del liquen plano y en su estudio sólo las observa en 2 casos y además en un grado moderado.

No hemos encontrado en la bibliografía consultada referencias a las alteraciones de la membrana basal evidentes con microscopía óptica, denominándolas desflecamiento o apolillamiento, como lo hemos hecho nosotros. Hemos encontrado esa imagen de "desflecamiento" en 41 casos (82%) y la hemos dado el nombre de "apolillamiento" en 9 de ellas por la intensidad con que se observaba.

En estudios ultraestructurales con microscopio electrónico se ha observado imágenes de disrupción y de reduplicación de la membrana basal (26, 90, 247). También El Labban y Kramer (90) encuentran "pequeños fragmentos de lámina densa libres en el tejido conectivo".

Kramer (173), con microscopía óptica, habla de pérdida de fragmentos de membrana basal en un 46% de los casos de la serie estudiada por él.

Hemos observado **despegamiento del epitelio** en 31 casos (62%) en 8 casos siendo verdaderas ampollas subepiteliales por su extensión.

Kramer lo observa en un 65% de sus casos y afirma que es un rasgo importante que distingue al liquen de otras entidades que se presentan clínicamente como un lesión blanca, principalmente la leucoplasia. (173, 172).

Otros autores no lo especifican al hablar de las alteraciones de la zona basal (207, 133, 342).

Clásicamente autores como, Shklar (282) y Andreasen (9) hablan de despegamiento epitelial en las formas ampollares-erosivas del liquen plano.

Los estudios de ultraestructura, como el de Bagan (26) también hablan de esta formación de espacios subepiteliales, de lagunas, por la falta de cohesión intercelular y de la disociación celular existente.

Sobre los hallazgos en corion

La existencia de una banda de infiltrado inflamatorio yuxtaepitelial, principalmente compuesta por linfocitos, es el dato más constante del liquen plano (9) y es quizá patognomónico en el diagnóstico de esta patología.

En este trabajo, la presencia de este infiltrado mononuclear en banda es uno de los criterios de inclusión para el estudio, y por lo tanto está presente en el 100% de los casos.

La profundidad del infiltrado varía entre unos casos y otros, nosotros hemos encontrado variaciones muy amplias ya que el valor mínimo ha sido de 120 micras y el máximo de 2000. La media de las 51 muestras estudiadas fue de 465,4 micras.

Kramer y cols. (170, 173) no dan cifras, pero afirman que mientras que un 94% de sus casos presentaban infiltrado inflamatorio en el corion superficial, y adyacente al epitelio, solamente un 54% lo presentaban en corion profundo.

De igual manera Andreasen (9) halla un 19% de casos con inflamación crónica en estrato profundo y un 100% en estrato superficial del corion, siendo además este dato el único encontrado en el 100% de los 97 pacientes estudiados.

No hemos hallado referencias respecto a medidas de esta banda de infiltrado.

Este infiltrado está compuesto casi en su totalidad por linfocitos, de manera que hablar de **densidad linfocítica** y **densidad del infiltrado** es lo mismo.

Valoramos esta densidad en 3 grados de menor a mayor y encontramos que un 41,1% eran de grado 1, un 37,2% del 2 y sólo un 21,5% eran de grado 3.

McClatchey (207) habla de que la densidad y uniformidad de este infiltrado varía mucho, pero tampoco podemos comparar nuestras cifras, ya que no hemos encontrado en la literatura referencias sobre este dato.

En el 100% de los casos hallamos **histiocitos**, aunque en distinta cantidad según los casos; un 58,8% tenían entre 0 y 5 histiocitos por campo, un 39,2% entre 5 y 10 y sólo en un caso observamos más de 10 (1,9%).

La mayoría de los autores mencionan los histiocitos como presentes en las biopsias de liquen plano pero sin mencionar densidad por campo, variación etc. McClatchey (207) los observa incluso migrando a través de la membrana basal acompañando a los linfocitos hacia el epitelio.

Respecto a las **células plasmáticas**, las observamos en un 39,2% de los casos (20 casos), generalmente situadas en zonas profundas del corion.

Kramer (173) publica porcentajes superiores: en su serie las observa en un 52% de los casos aunque en grado mínimo excepto en el 69% de las ocasiones sin mencionar su localización.

También Shklar (282) menciona su presencia en el infiltrado y Andreasen (9) menciona porcentajes de un 8,2%.

Hemos observado la presencia de **polimorfonucleares neutrófilos** en casi la mitad de nuestros casos, en 25, lo cual representa un 49% respecto al total. También Shklar (282) menciona la presencia de este tipo de leucocitos pero añade que los ha observado en el tipo erosivo. Andreasen (9) menciona su presencia en un 11,3% de sus casos.

El porcentaje de casos en los que observamos **polimorfonucleares de tipo eosinófilo** fue mucho más bajo: un 21%. Solo Heyden (135) menciona su presencia y apunta que los observa en algunos casos.

En 12 casos hemos observado **células cebadas** (23,5%) en el corion. Abbey y Shklar (1) también se refieren a estas células como presentes en el corion de las lesiones de liquen plano, sobre todo en la zona más superficial y no en relación con la mayor cantidad de infiltrado inflamatorio, como afirmaba Hall (127).

Heyden y cols. (135) encuentran mastocitos, junto con otros tipos de células inflamatorias, en la periferia de los vasos del corion profundo pero en zonas perilesionales y no en zonas de liquen. Este hecho, para el autor, podría ser debido a que los cambios vasculares parecen ser importantes en los estadios iniciales de la lesión.

Nosotros no hemos relacionado la presencia de mastocitos con la mayor o menor densidad y/o profundidad del infiltrado.

En el 46,9% de los casos (24 casos) hemos observado **neoangiogénesis**, que en la mayoría de las ocasiones era leve (33,3% - 17 casos), siendo moderado en un 7,8% e intenso en un 5,8% (4 y 3 casos respectivamente).

La única referencia hallada respecto a este dato es en el trabajo de Abbey y Shklar (1) que observan que en el estrato profundo del corion no hay inflamación, pero se pueden observar capilares dilatados.

Un hecho que nos ha llamado especialmente la atención ha sido el hallazgo casual, en todas las muestras que contenían glándulas salivares, por ser suficientemente profundas, de una inflamación alrededor de éstas: **salivo-**

doquitls. Esta infiltración inflamatoria era también de predominio linfocítica y con las mismas características que la observada en el corion, dando la impresión de que también las glándulas salivares están afectas de liquen plano.

En relación con estos hallazgos, Lundström (196) habla de alteraciones en las glándulas salivales de pacientes con liquen plano, y se refiere a ellas comparándolas con las alteraciones en el S. Sjögren, añadiendo que en un 87% de los pacientes la secreción de saliva no estimulada está disminuida, lo mismo que la capacidad tampón en un 40% de los casos.

5.1.C. DISCUSIÓN DE LOS DATOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA.

Con los marcadores PAN T como son el CD₂ (T₁₁) y el CD₃ (T₃) pudimos observar cómo en el epitelio de las lesiones de liquen plano hay cierta cantidad de linfocitos T. Este hecho ya había sido evidenciado con estudios de microscopía electrónica (107) en los que se había podido visualizar cómo estos linfocitos penetran en el epitelio gracias a las roturas de la membrana basal y a los "pasillos" intercelulares que para ellos se forman. Para autores como Boisnic (40), esto no es muy característico del liquen plano puesto que en la leucoplasia oral ocurre del mismo modo.

Con **CD₃ (T₃)** la media de las células teñidas es de 66.6 en corion y 4.8 en epitelio y con **CD₂ (T₁₁)** es 74.9 y 11.3 respectivamente. El hecho de que sean tan diferentes los resultados entre ambos marcadores podría ser debido a que el **CD₂ (T₁₁)** marca tanto linfocitos T maduros como inmaduros y también células "natural Killer". Hemos podido observar también como el **CD₃ (T₃)** tiñe los mastocitos, situados en la lámina propia en zonas más profundas que los linfocitos T. No hemos encontrado referencias en la literatura respecto a ello.

En nuestra serie, y tanto en corion como en epitelio, son más abundantes las células CD₄ + (T₄) (presumiblemente linfocitos T cooperadores/inductores) que las CD₈ + (T₈) (linfocitos T supresores/citotóxicos).

Esta diferencia es mayor en epitelio donde la media de células CD₄+ es de 15.5 y de CD₈+ es 5.3, mientras que en corion es 97.2 y 66 respectivamente.

La mayor parte de los autores (107, 162, 202) también encuentran proporciones mayores de CD₄+ en corion, excepto Bécker (31), que en la zona de unión halla el triple de CD₈+ que de CD₄+ y en la zona de lámina propia superficial el doble, siendo las cifras de ambos tipos de células iguales en la zona profunda de la lámina propia. Autores como Jungell (155), a pesar de que encuentran a las CD₄+ superiores en número, opinan que las células CD₈+ tienen un papel más activo ya que tienen un mayor ratio núcleo/citoplasma y un mayor número de organelas intracelulares; interpretan en este sentido el que en las muestras estudiadas por ellos, las células CD₈+ estén situadas más cerca de la unión epitelio coriónica mientras que las CD₄+ lo estén en zonas más profundas (hecho que nosotros no hemos observado).

Para Boisnic (40) esta superioridad en número de las células CD₄+ en el corion de las lesiones de liquen plano oral es estadísticamente significativa al compararla con la leucoplasia.

Respecto al epitelio hay más diversidad de opiniones. Bécker y Löning (31, 189) encuentran más células CD₈ en epitelio, lo mismo que Kilpi (162) y Gabriel (107). Este último opina que los linfocitos que observa con

microscopía electrónica penetrando por esos "pasillos" entre las células son linfocitos T citotóxicos (CD_8+). Todos ellos observan que estos linfocitos se sitúan muy cerca de la unión epitelio coriónica mientras que los cooperadores (CD_4+) están situados en estratos epiteliales más superficiales, lo cual hemos observado nosotros también.

El cociente CD_4/CD_8 en nuestra serie fue de 2.9/1 en epitelio, cifra algo superior a la que encuentra Matthews (205) de 2.1/1, mientras que la encontrada por nosotros en corion: 1.4/1 es inferior a la de este mismo autor (205) de 2.5/1, Kilpi (162): $2.3 \pm 0.2/1$ y Gabriel (107): 2-3/1.

Un hecho que nos ha llamado la atención es que nuestras cifras de células CD_4+ sean incluso superiores a las obtenidas para marcadores PAN T como el $CD_2(T_{H1})$ y por supuesto que nunca la suma de CD_4+ y CD_8+ sea igual a $CD_2(T_{H1})$ como ocurre en la serie de Kilpi (162). Esto puede ser explicado ya que el CD_4+ también es específico de células de Langerhans (318, 205) y de macrófagos (340); además nosotros hemos observado en las preparaciones de CD_4+ muchas células con morfología dendrítica que según esa afirmación podrían ser células de Langerhans. Así, Matthews (205), aunque en su estudio halla un predominio de células CD_4+ , afirma que probablemente no sean todos linfocitos T cooperadores/inductores, adhiriéndose entonces a la opinión de Bécker y Löning (31) de que los linfocitos T supresores/citotóxicos son los que predominan.

En la mucosa oral sana, hay linfocitos T (40) y según autores como Reibel (256) también hay células CD_4+ (linfocitos T cooperadores/in-

ductores) y CD₈+ (linfocitos T supresores/citotóxicos) en una proporción de 1.4/1, aunque otros autores como Gabriel (107) afirman lo contrario.

De todas maneras, estudios recientes han indicado una estrecha relación entre la epidermis y el sistema inmune local, sugiriendo un mecanismo inmunológico de defensa que envuelve a células de Langerhans, linfocitos T y queratinocitos: SALT ("Skin Associated Lymphoid System"). Se propone un mecanismo similar para la mucosa oral ya que ésta es muy similar a la piel tanto en condiciones normales como patológicas (256).

Respecto a las células de Langerhans CD₁ (T₈) hemos hallado valores muy similares para epitelio: 26.2, y para corion: 27.6, observando que se distribuyen en todo el epitelio, aunque en mayor proporción en estratos más profundos, pero manteniéndose en la lámina propia superficial, cerca de la unión epitelio-coriónica. Los valores obtenidos por nosotros resultan muy superiores a los hallados por Bagan (25), que obtiene una media de 4.2 células en un campo de microscopio 25X, pudiéndose deber la diferencia al diferente método empleado y que en su estudio utiliza la proteína S-100. Regezi (254) también utiliza S-100 y encuentra que el número de células de Langerhans en las mucosas afectadas de liquen es mayor que en la mucosa sana, así como Bécker, (31), Pitigala (237) y Boisnic (40). Este último encuentra en este aumento de células de Langerhans otra diferencia entre el liquen y la leucoplasia.

Otros autores por el contrario, no hallan ninguna diferencia entre liquen plano y salud respecto al número de estas células (296, 69). Chou (69)

afirma que sí hay más células que expresen HLA-D₉, aunque no CD₁ (T₈), y Slóberg (296) encuentra más células que expresan la aunque el número total de ellas sea el mismo.

Reibel (256), en mucosa normal, halla valores de 28.6 células/mm (usando objetivo 40x), no pudiendo comparar este dato con los nuestros ya que no hallamos la unidad de superficie.

Usando el CD_{11c} (p150) para identificar macrófagos hallamos una cifra media de 57.5 en corion y 9.6 en epitelio, siendo esta cifra muy elevada si la comparamos con la de CD₃(T₃), por ejemplo. Esto puede ser debido a que este marcador también lo es de mastocitos, granulocitos y células B. Bécker (31) no encuentra macrófagos en el epitelio; en la lámina propia superficial halla de 5 a 25 células por campo (40x) y en lámina propia profunda más de 25, cifra que se puede comparar a la nuestra.

La mayoría de los autores coinciden en afirmar que los macrófagos se hallan en mayor cantidad en lesiones de liquen plano que en mucosa normal (254, 153) y que se encuentran cerca de la unión epiteliocoriónica (254, 206) como hemos podido observar también en nuestra serie.

Respecto a I_a, que es un marcador de "actividad" celular, hemos obtenido cifras medias de 99.9 células en corion y 23.6 en epitelio, valores elevados debido a que lo pueden expresar tanto linfocitos como células de Langerhans o macrófagos; prácticamente el 83±4% de las células mononu-

cleares (162). Todos los autores obtienen cifras elevadas de células Ia+ en lesiones de liquen plano (31, 296).

Malmström (202) encuentra que el $81 \pm 5\%$ de las células inflamatorias en el liquen plano son Ia+ y Kilpi (162) un 60-90%. El primero afirma que a pesar de que, además de los linfocitos T, haya otra serie de células dendríticas y algunas "células residentes" que también pueden expresar Ia, esto no es óbice para afirmar que la mayoría son linfocitos T Ia+, presumiblemente activados.

Pero estos autores, con una combinación de cuatro diferentes técnicas: a) observación de la morfología de los linfoblastos T, b) expresión de receptores de interleukina 2, c) doble tinción inmunoperoxidasa-autoradiográfica y d) producción de γ -interferon, encuentran tasas muy bajas de linfocitos T activados, lo cual resulta sorprendente en relación a la anterior afirmación; pero ellos deducen que la contradicción entre estos hallazgos por una parte y la cifra de $81 \pm 5\%$ de células Ia+ por otra, podría explicarse ya que pequeñas cantidades de γ interferón producidas por el pequeño número de células T activadas pueden inducir profundos efectos en otras células (pequeños linfocitos) con la consiguiente expresión de Ia (202, 323).

El LEU 7 es un marcador de linfocitos granulares grandes incluyendo un tipo de células "natural Killer" (68). Son células citotóxicas consideradas importantes en la primera línea de defensa. En experimentos in vitro, se ha comprobado que se activan más rápidamente y proliferan en

contacto con interleucina-2 y además, junto a los linfocitos T activados, pueden segregar γ -interferón (162).

En nuestro estudio, hemos obtenido valores muy bajos tanto en epitelio como en corion, pero hemos podido observar que están presentes en lesiones de liquen plano; quizá estas cifras que hemos obtenido: 5.8 en corion y 2.4 en epitelio, pudieran ser más altas si hubiéramos utilizado un marcador más específico que pudiera ser CD₁₆.

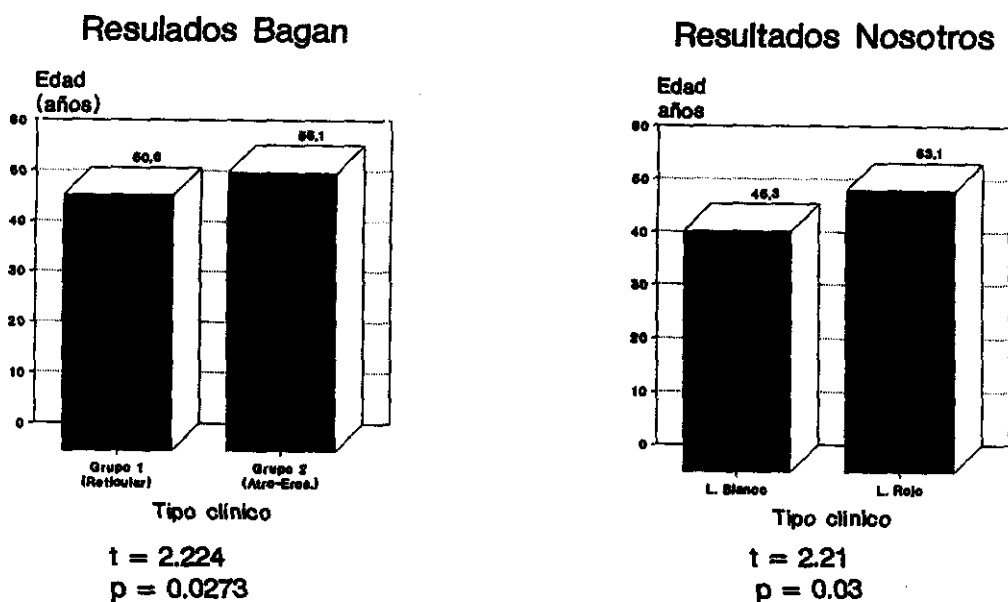
No hemos encontrado referencias en la literatura consultada respecto a estas células, por lo tanto no hemos podido comparar nuestros resultados.

5.2. DISCUSIÓN DE LOS DATOS DE ESTADÍSTICA ANALÍTICA

5.2.A. VARIABLES CLÍNICAS

TIPO CLÍNICO - EDAD DEL PACIENTE

En nuestra serie, resulta estadísticamente significativo el hecho de que el tipo rojo se dé más frecuentemente en los pacientes de más edad, siendo muy similares nuestros datos a los obtenidos por Bagan en su estudio de 205 casos (25).



También este hecho se refleja en las observaciones de Silverman, que en un primer momento, sobre 200 casos (290) y posteriormente con 570 (288), encontró que la edad media de los pacientes que presentaban la forma reticular era de 50 años, la de los que presentaban la erosiva de 54 y la atrófica 53; hay que resaltar que este autor se refiere a la edad de comienzo de la enfermedad y no a la edad en el momento del diagnóstico como nos referimos nosotros.

TIPO CLÍNICO - EXTENSIÓN DE LAS LESIONES

En lo que se refiere a la extensión de las lesiones, encontramos, con suficiente significación estadística ($p = 0,002$) y agrupando los grados 2 y 3 en uno solo, que las lesiones son más extensas cuando el tipo clínico es rojo; también en el estudio de Bagan (25) antes mencionado, fueron significativamente más extensas las lesiones del tipo atrófico-erosivo ($p = 0,0001$) que las reticulares, en este caso con tres grados de extensión.

También, autores como Scully y El-Kom (270) y Burket (49) se refieren a las lesiones erosivas como: "a menudo extensas"; pero no hemos encontrado más referencias en la literatura ya que, como mencionamos anteriormente, no es frecuente en los estudios sobre líquen, incluir el dato de la extensión de las lesiones.

A la vista de nuestros resultados y los de Bagan, da la impresión de que el tipo atrófico-erosivo fuera una forma más agresiva en todos los aspectos mientras que el reticular fuera un líquen leve.

TIPO CLÍNICO - USO DE PRÓTESIS METÁLICA

En nuestra serie, resulta más probable que el tipo clínico sea rojo si el paciente con líquen es portador de una prótesis metálica.

En este sentido, Lündstrom (198) observa como la corrosión de las restauraciones metálicas es más acentuada en los pacientes con el tipo clínico atrófico-erosivo que con el reticular y que esta diferencia es estadísticamente significativa. El autor opina que este hecho puede evidenciar la rela-

ción que existe entre el grado de influencia del metal y la severidad de la enfermedad ya que los metales, al sufrir corrosión, pueden liberar iones que afecten a los tejidos circundantes. Por otra parte, la alteración en la secreción salival que se produce en el liquen plano, sería más importante en el tipo atrófico-erosivo, pudiendo ser esta la causa y no la consecuencia del mayor grado de corrosión metálica.

La muestra de nuestro estudio es pequeña pero quizá sería interesante comprobar este dato con una muestra mayor y poder plantear la necesidad o no de evitar las restauraciones y prótesis metálicas en pacientes con liquen.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN-LESIONES EN PIEL

En el momento del estudio, el tiempo de evolución de la enfermedad (refiriéndonos a lesiones orales) de los pacientes que tenían lesiones en piel respecto a los que no las tenían era significativamente mayor ($p < 0.05$).

El liquen dérmico es menos crónico que el liquen de mucosas pero generalmente las lesiones orales preceden a las dérmicas (282) y por ello se podría explicar el hecho antes mencionado.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN ALTERACIONES HEPÁTICAS

Los pacientes con alguna hepatopatía parece ser que llevaban menos tiempo con lesiones en el momento del estudio y que este dato era estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Quizá éste únicamente quiere decir que estos pacientes han acudido a consulta antes o puede ser que las le-

siones desde un principio han sido suficientemente llamativas o "agresivas" como para consultar por ellas ya que todas ellas tenían sintomatología grado 2-3.

Se podría formular la hipótesis de que si el líquen es expresión de una alteración inmunitaria subyacente, estos pacientes con otras patologías presumiblemente de esa etiología, padecieran dicha alteración de una forma más agresiva.

Intentamos relacionar el tiempo de evolución con el tipo clínico

y poder observar si quizá el tipo clínico atrófico-erosivo fuera más crónico, como afirma Andreasen (10) y pudiera representar la evolución natural de un líquen reticular o, por el contrario, tuviera un tiempo de evolución más corto ya que los síntomas que lo acompañan empujan al paciente a consultar, pero no lo conseguimos.

Según Altman y Perry (6) el tiempo de evolución de las formas más extensas es más corto, son más agudas y por el contrario, según Bagan (25), las lesiones más extensas son las que más tiempo de evolución tienen.

Parece que autores como Bagan (25) pueden establecer una relación significativa entre un tiempo de evolución más prolongado y un aumento de probabilidad de encontrar la forma de líquen rojo o atrófico-erosivo. Quizá este dato en la manera en que nosotros lo hemos utilizado, no sea muy fiable ya que aunque sólo 6 individuos no pudieron precisarlo, cabe preguntarse con cuanta aproximación lo hicieron los demás. Otro hecho a destacar es que cuando produce poca o nula sintomatología, puede pasar desapercibido

algún tiempo, no siendo entonces real el que relatan los pacientes en la anamnesis. En nuestra opinión, para obtener resultados objetivos, lo interesante sería hacer los estudios longitudinales con pacientes ya diagnosticados en una fecha conocida.

La gran mayoría de los autores (290, 302, 314) observan como el liquen atrófico-erosivo produce mayor **sintomatología** que el liquen reticular pero no pudimos establecer una relación significativa entre ambas variables. Al intentar relacionar entonces la sintomatología con el factor psicológico, tampoco lo logramos, ni tampoco con la extensión de las lesiones como afirmó Bagan (25), no logrando saber de qué dependía en nuestra serie que un liquen produjera mayores molestias a los pacientes.

5.2.B. VARIABLES ANATOMAPATOLÓGICAS

La existencia de signos de **displasia epitelial** no resultó relacionada significativamente con la profundidad y densidad del infiltrado inflamatorio ni con otros datos referentes al epitelio, excepto con el **número de mitosis por campo** que lógicamente era mayor ($p < 0.01$) en las muestras que presentaban displasia respecto a los que no la presentaban; esto era de esperar y precisamente éste era uno de los criterios empleados por nosotros para clasificar un epitelio como displásico o no.

En el estudio de De Jong (77) sólo en un 15% de sus casos está presente un aumento del número de figuras mitóticas y en el de Odykoya

(226) únicamente en un 5%, mientras que otros caracteres de displasia como un aumento de los nucleolos, lo están en porcentajes mayores.

Respecto al **Infiltrado Inflamatorio**, nos interesaba saber si cuando era más **profundo**, tenía menos **densidad**, es decir, estaba más disperso, y nos encontramos con que sucedía lo contrario en nuestra serie; cuando aumentaba la profundidad también aumentaba la densidad. Además, también encontramos que el **número de capas de epitelio** disminuía al aumentar el espesor del infiltrado; parece como si el epitelio se viera adelgazado, empujado por el infiltrado inflamatorio.

McClatchey (207) en su estudio de 213 casos no observó ninguno de estos dos datos.

Andreasen (9) encuentra que en el liquen atrófico, con epitelio delgado, el infiltrado yuxtaepitelial se extiende hasta capas más profundas del corion.

Bagan (25) también encuentra una relación significativa entre la profundidad del infiltrado y la densidad del mismo, pero no entre el espesor epitelial y la cantidad de infiltrado.

Nosotros, como Heyden (135) **no pudimos relacionar las características del infiltrado con las alteraciones en la zona de unión epitelio-conjuntivo** (vacuolización, despegamiento) mientras que El-Labban y Kramer (90) observan que existe más vacuolización citoplasmática en las áreas epi-

teliales que corresponden topográficamente a zonas con infiltrado inflamatorio en corion.

Por otra parte, McClatchey (207) halla que los epitelios afectados de liquen que tienen menor queratinización, tienen mayor tendencia a despegarse del corion, independientemente de la cantidad y calidad del infiltrado inflamatorio subyacente.

5.2.C. RELACIÓN ENTRE VARIABLES CLÍNICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS

Nos propusimos, en primer lugar, intentar relacionar el **tipo clínico con el espesor epitelial** resultando que en nuestra serie los líquenes blancos tenían mayor número de capas que los rojos ($P < 0.001$). También se refleja este dato en el estudio de Andreasen (9), que opina que los líquenes orales de tipo reticular son más parecidos a los dérmicos. McClatchey (207) encuentra que este tipo clínico de liquen oral tiene un mayor espesor epitelial a expensas de una hiperplasia en el estrato espino. Para Bagan (25) este dato, junto con una mayor longitud de las papilas epiteliales, son las únicas variables histológicas que diferencian el tipo clínico blanco del rojo.

El **tipo clínico** estaba relacionado en nuestro estudio con la **profundidad y densidad del infiltrado** de manera que el tipo clínico rojo era más

profundo ($P < 0.05$) y casi significativamente más denso ($P < 0.1$). Pero si comparamos la media de los espesores de infiltrado de los líquenes rojos con poca densidad (grado 1) y los que eran muy densos (grado 3), esta diferencia era significativa ($P < 0.05$).

Andreasen (9) en su clásico estudio histológico sobre 97 casos de liquen, afirma que en los casos de liquen atrófico-erosivo, la profundidad del infiltrado es mayor.

Pero Bagan (25) no halla una relación significativa entre ambas variables y el tipo clínico.

Hemos hallado **polimorfonucleares neutrófilos** en los **líquenes rojos** con frecuencia significativamente mayor que en los reticulares ($P < 0.05$), lo cual es lógico si tenemos en cuenta que en las erosiones puede haber una sobreinfección bacteriana que no se produce en caso de epitelio íntegro. Este hecho también es mencionado por Shklar (282) y Andreasen (9).

Es interesante destacar que el **despegamiento epitelial** se producía con más frecuencia en el **tipo clínico rojo** que en el blanco, de una forma casi estadísticamente significativa. Con ellos queremos dejar claro que este despegamiento también los hemos observado en casos de liquen reticular, aunque con menor frecuencia. Este hecho podría explicarse si existiese relación entre el tiempo de evolución y el tipo clínico y si se tratase, por lo tanto, de la transformación hacia el tipo rojo, pero este hecho no hemos podido demostrarlo en nuestra serie de pacientes.

Shklar (282 ,285) opina que los primeros cambios histopatológicos en el liquen son la destrucción de los desmosomas que unen las células basales a la membrana basal. Según este autor quizá la observación de zonas de despegamiento no sería más que un signo temprano de liquen.

Nosotros no hemos hallado **ninguna variable clínica** que se pudiera relacionar con la presencia de **displasia**, tampoco lo hizo De Jong (77) en su estudio sobre displasia epitelial en liquen plano.

No conseguimos en nuestro estudio relacionar significativamente el tiempo de evolución con la extensión de las lesiones, mientras que en la serie de Bagan (25), cuanto mayor es el tiempo de evolución, mayor extensión tienen ($R=0.168$, $P<0.05$). En este sentido, me remito a lo anteriormente mencionado sobre la fiabilidad del dato "tiempo de evolución".

5.2.D. Variables Inmunohistoquímicas

En nuestro estudio tanto el **número de linfocitos T CD₄⁺ (T₄) como las células de Langerhans CD₁⁺ (T₈) y los macrófagos (P.150) es significativamente menor cuanto mayor es el tiempo de evolución de las lesiones en la cavidad oral.**

Estos resultados son similares a los que obtiene Capdevila (102) en su tesis sobre etiopatogenia de liquen plano oral.

De Panfilis y cols. (78), hallan en las lesiones tempranas de liquen (2-3 días - 3 semanas) que los linfocitos cooperadores/inductores (CD_4^+) se encuentran en una proporción de 70-100 mientras que los supresores citotóxicos (CD_8^+) lo hacen en cifras de 30-80, y en lesiones tardías (1 mes- 1 año) los porcentajes son 0-30 y 20-70 respectivamente. Nosotros no hemos podido encontrar (con suficiente significación estadística) que los CD_8^+ predominaban cuando el tiempo de evolución era mayor pero, como De Panfilis, sí que disminuían los CD_4^+ , lo cual está en consonancia con la hipótesis patogénica del liquen que se refiere a su causa inmunológica; en un primer momento, los linfocitos T interaccionan con las células de Langerhans y macrófagos que presentan el antígeno y en una segunda fase, los linfocitos T citotóxicos (CD_8^+) atacan y destruyen los queratinocitos basales (248, 110).

Respecto a los macrófagos, nuestros resultados también están de acuerdo con los hallazgos de Matthews (206) sobre el aumento de estos en una fase temprana de la enfermedad, disminuyendo posteriormente.

6. FOTOGRAFÍAS

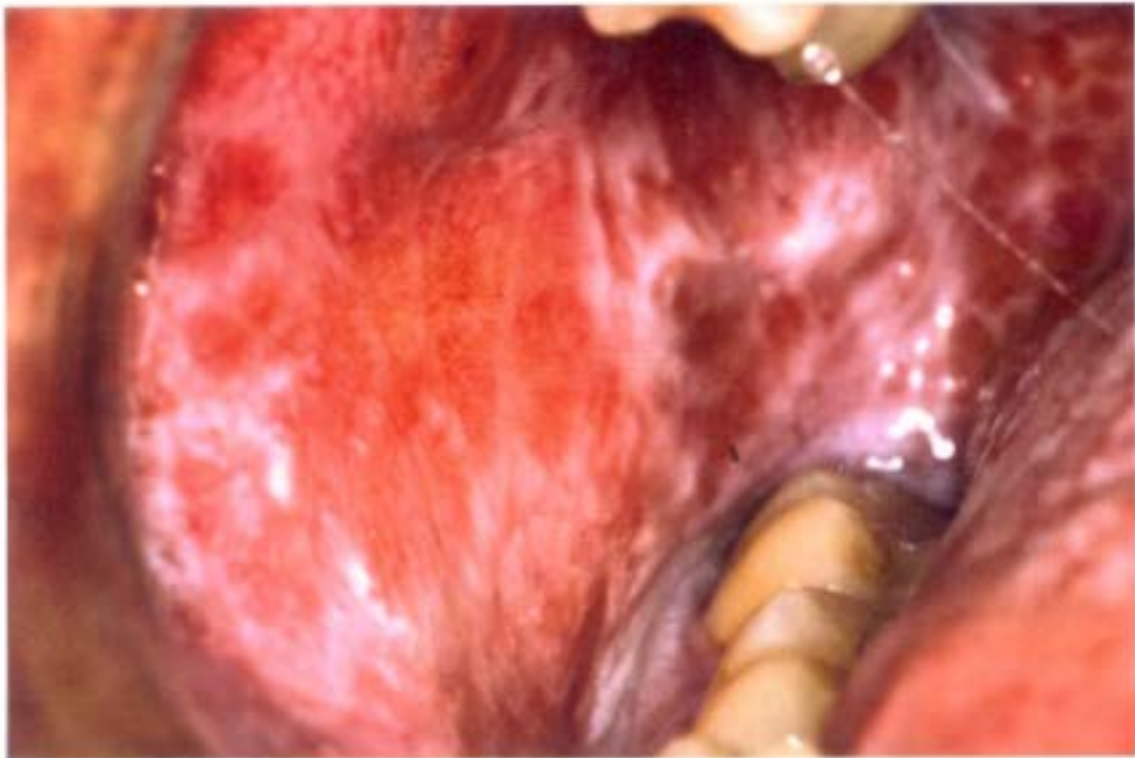


Fig. 1: Lesiones reticulares de liquen en mucosa yugal derecha (Paciente nº 2)



Fig. 2: Lesiones reticulares y lesión erosiva en mucosa yugal izquierda del mismo caso anterior (Paciente nº 2)



Fig. 3: Lesiones reticulares en mucosa yugal (Paciente nº 43)



Fig. 4: Lesiones reticulares en mucosa alveolar (Paciente nº 2)

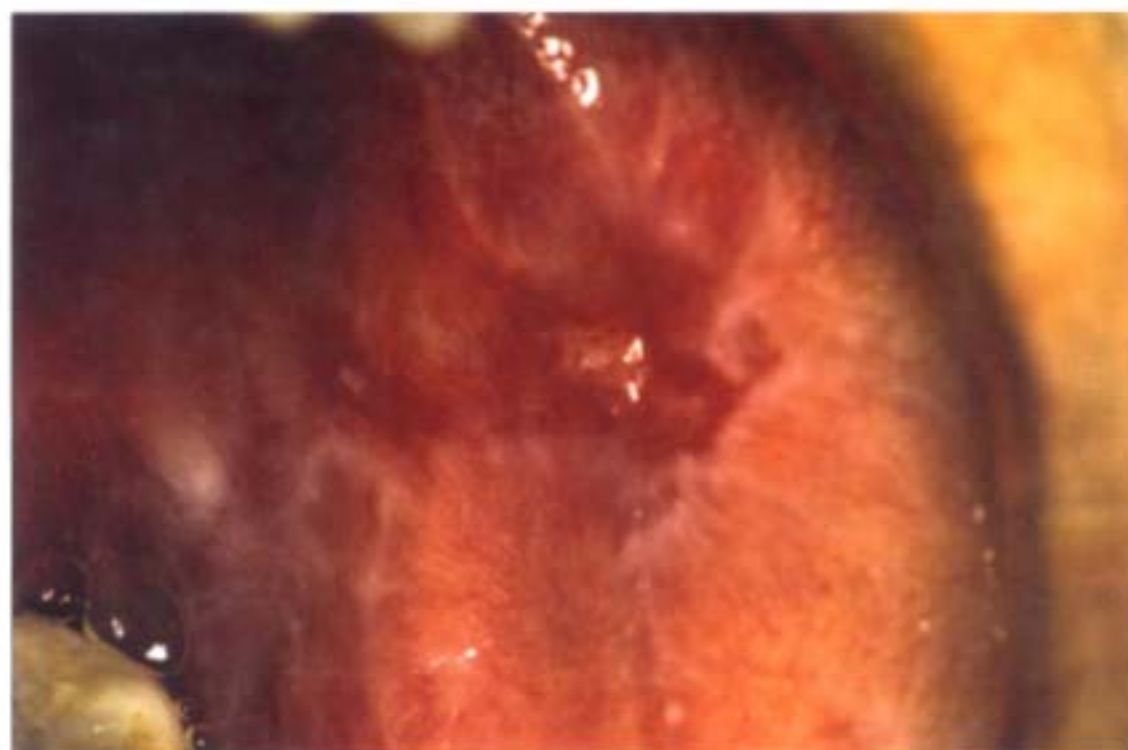


Fig. 5: Lesión erosiva en mucosa yugal (Paciente nº 32)

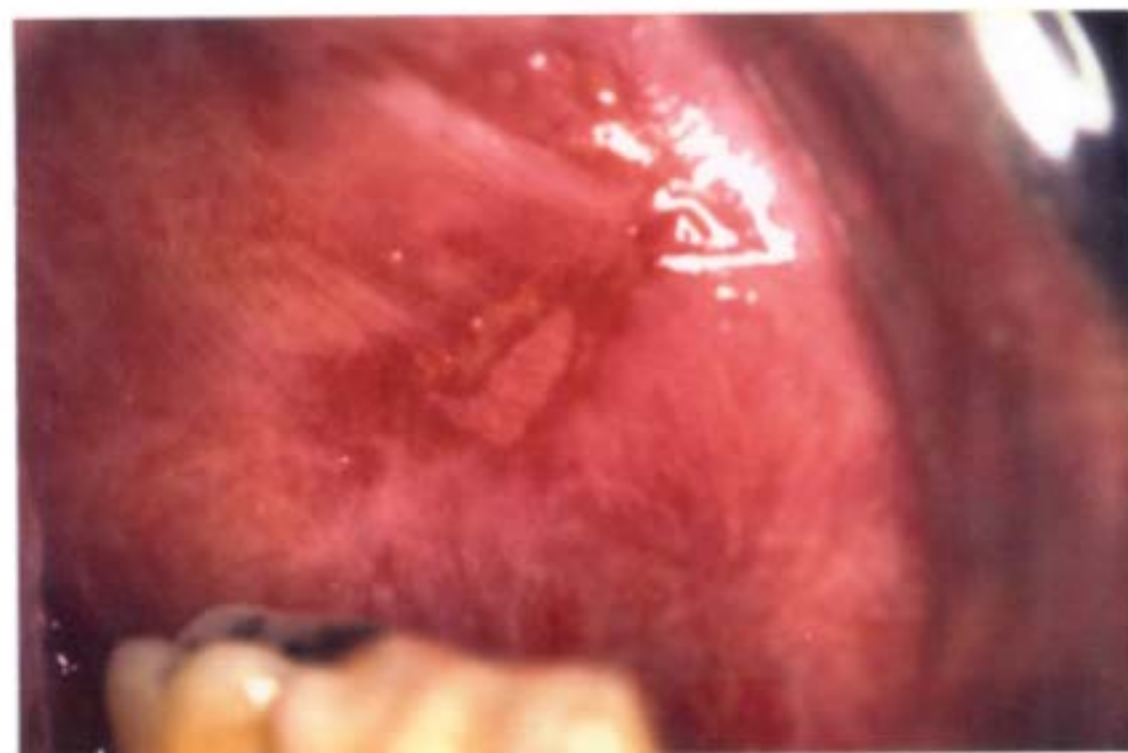


Fig. 6: Lesión erosiva en mucosa yugal (Paciente nº 7)

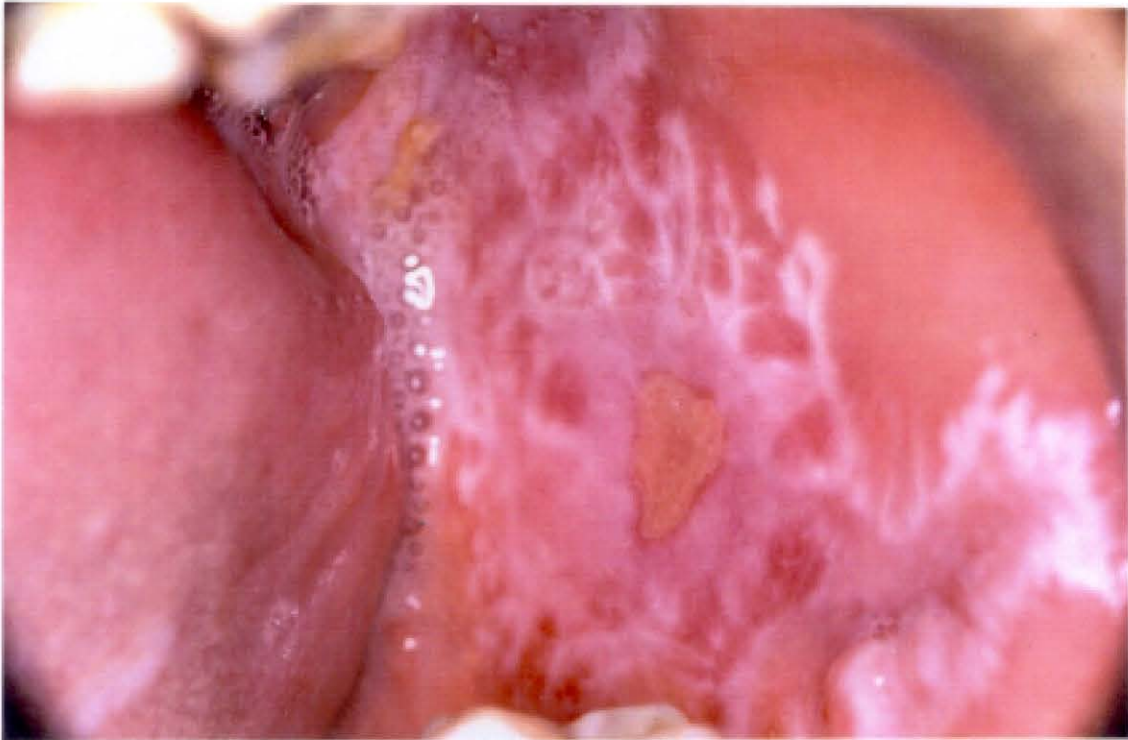


Fig. 7: Lesión reticular y erosiva en mucosa yugal (Paciente nº 31)

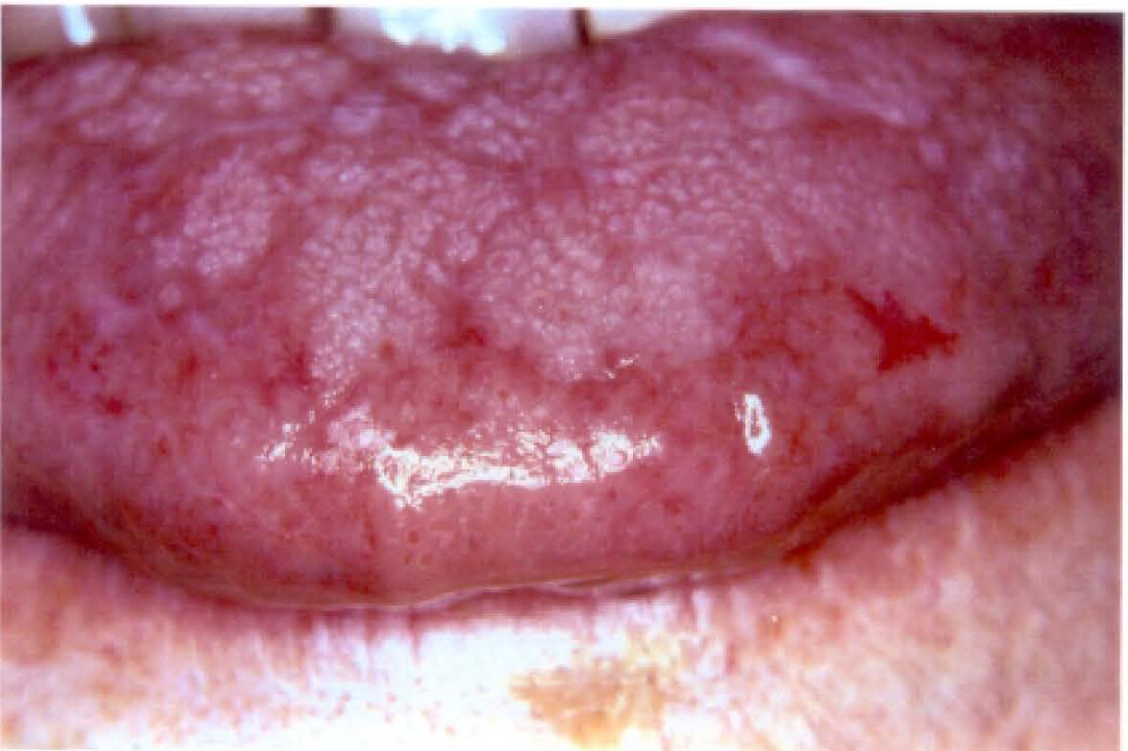


Fig. 8: Lesiones reticulares y atróficas en lengua (Paciente nº 31)



Fig. 9: Lesiones atróficas y reticulares en lengua (Paciente nº 27)

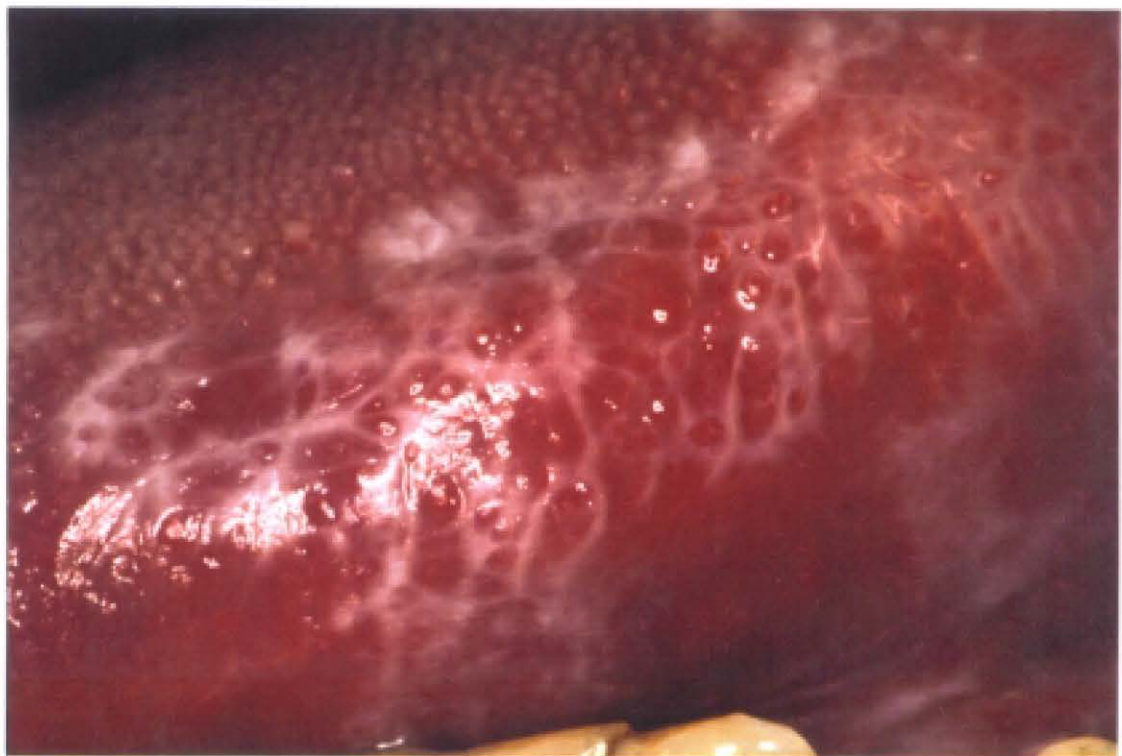


Fig. 10: Lesiones reticulares en borde lateral de la lengua (Paciente nº 37)



Fig. 11: Gingivitis descamativa (Paciente nº 48)



Fig. 12: Lesiones reticulares en encía (Paciente nº 37)



Fig. 13: Gingivitis descamativa y lesiones reticulares en encía (Paciente n° 33)

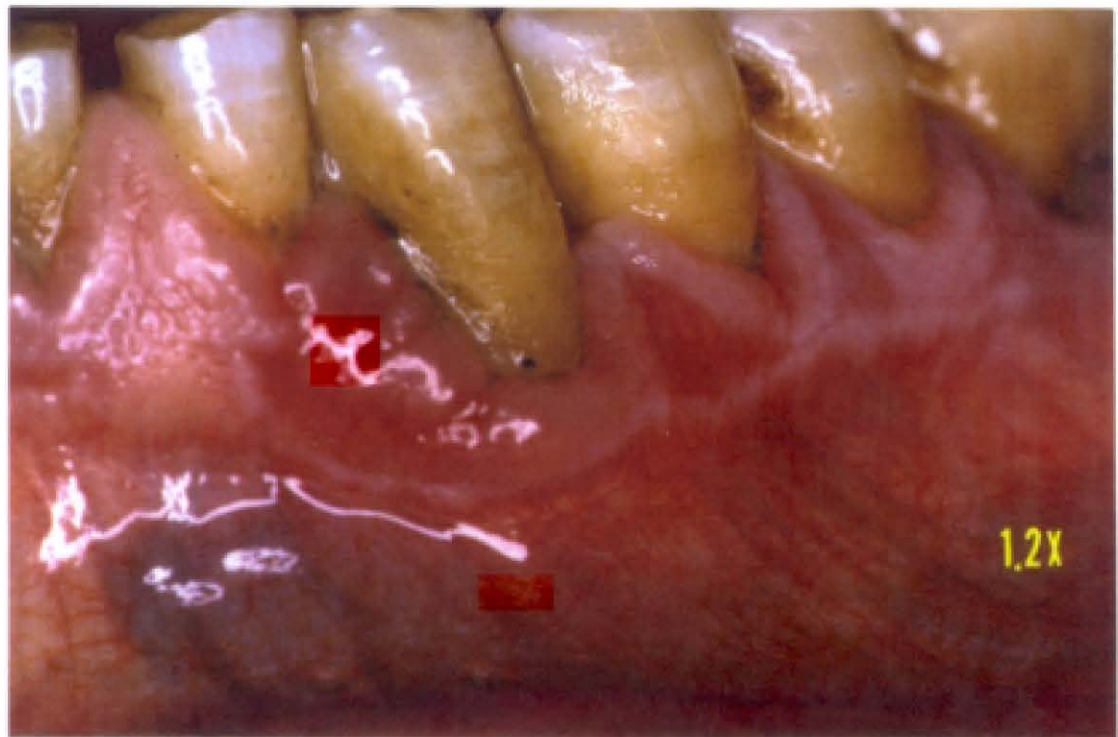


Fig. 14: Gingivitis descamativa y lesiones reticulares (Paciente n° 26)



Fig. 15: Lesión erosiva en mucosa labial externa (Paciente nº 31)



Fig. 16: Lesiones reticulares en labio inferior (Paciente nº 36)

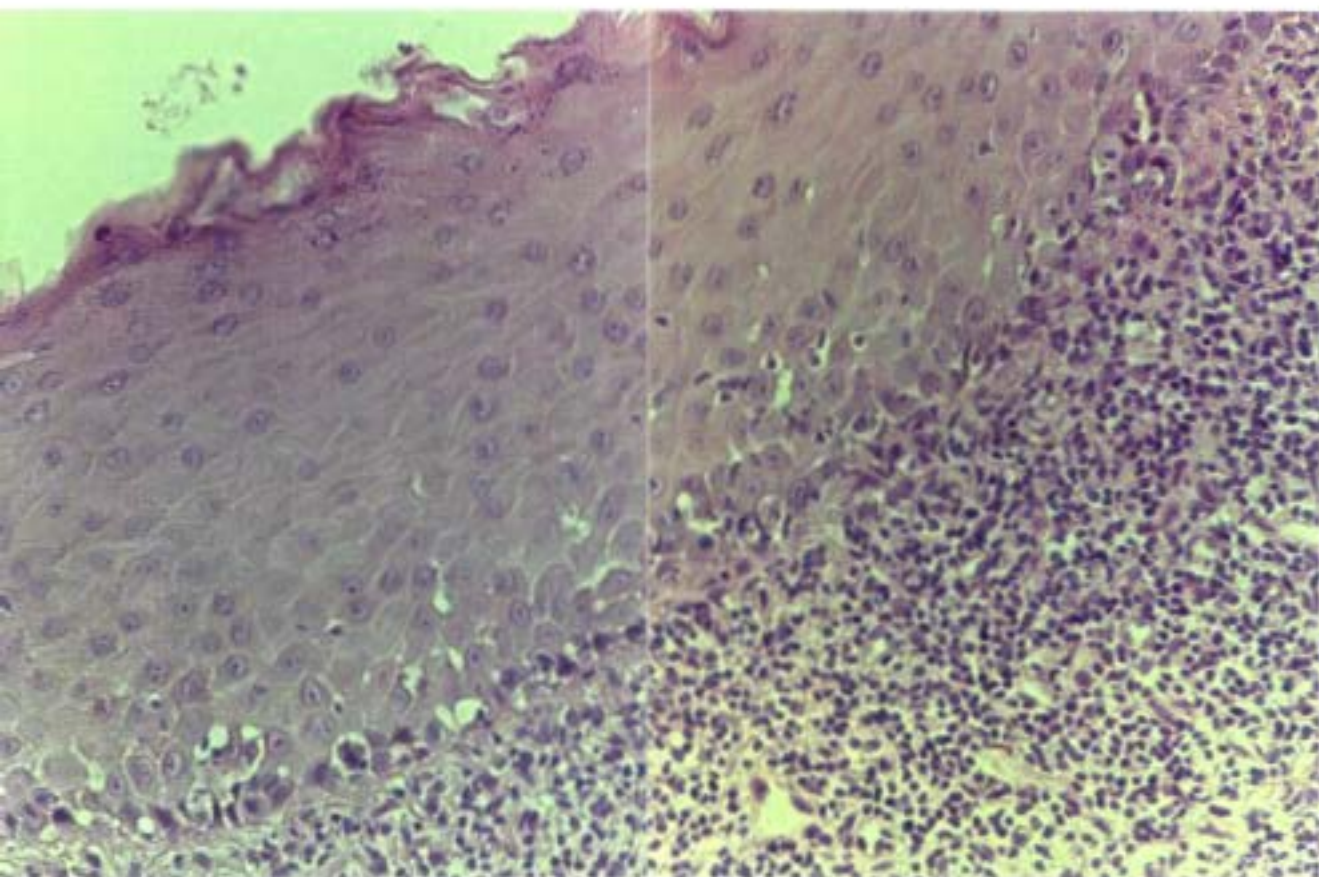


Fig. 17: Aspecto histopatológico característico del líquen de la mucosa oral. Unión epiteliocoriónica aplanada con vacuolización de membrana basal y estratos epiteliales adyacentes, acantosis, granulosis y paraqueratosis. Infiltrado inflamatorio crónico a nivel del corion, con fenómenos de exocitosis leucocitaria hacia el epitelio (Paciente nº 19) (HE 235X).

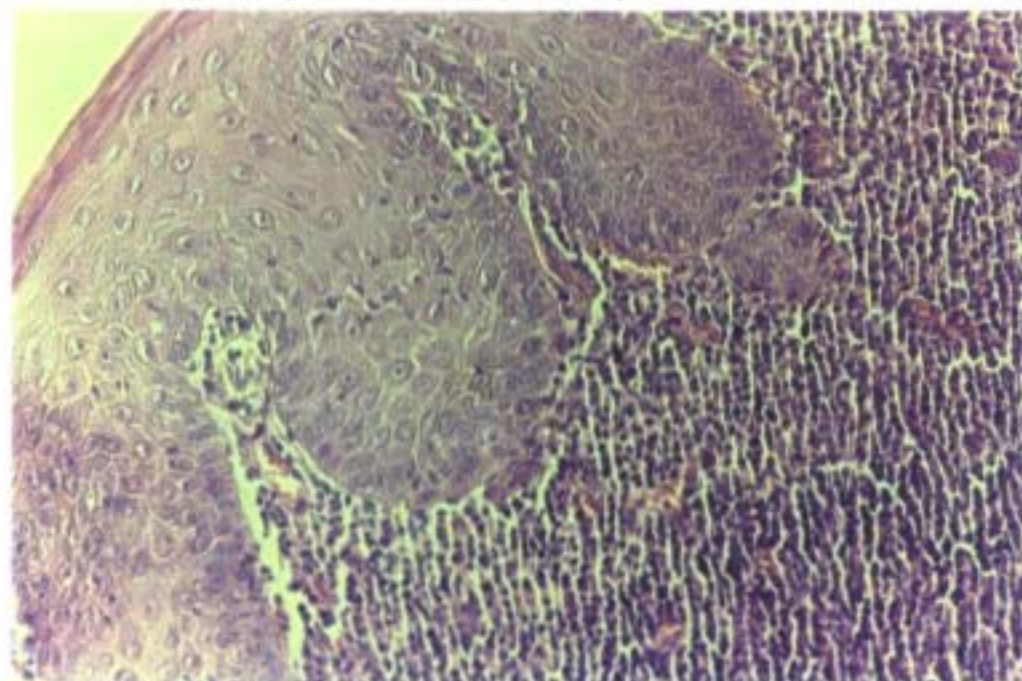


Fig. 18: Unión epiteliocoriónica marcadamente papilar (Paciente nº 42) (HE 235X)

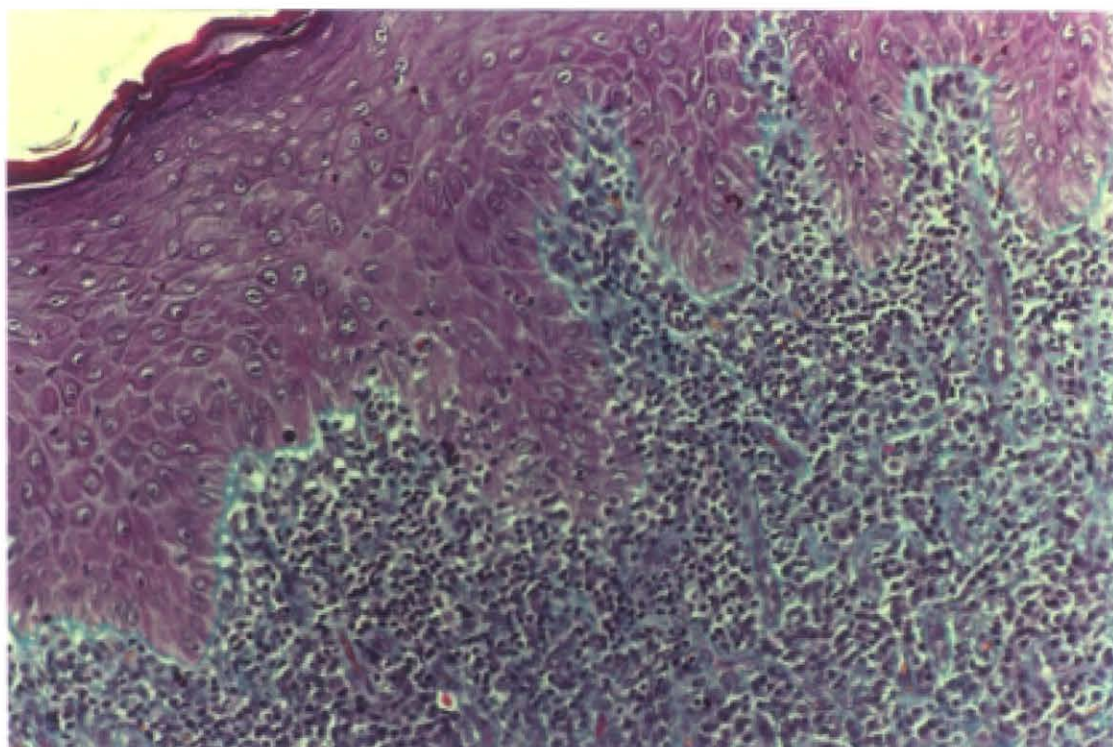


Fig. 19: Liquen plano con unión epitelioconiónica configurando papilas con aspecto de "dientes de sierra" e infiltración inflamatoria difusa en corion (Paciente nº 38) (TR. MASSON 225X)

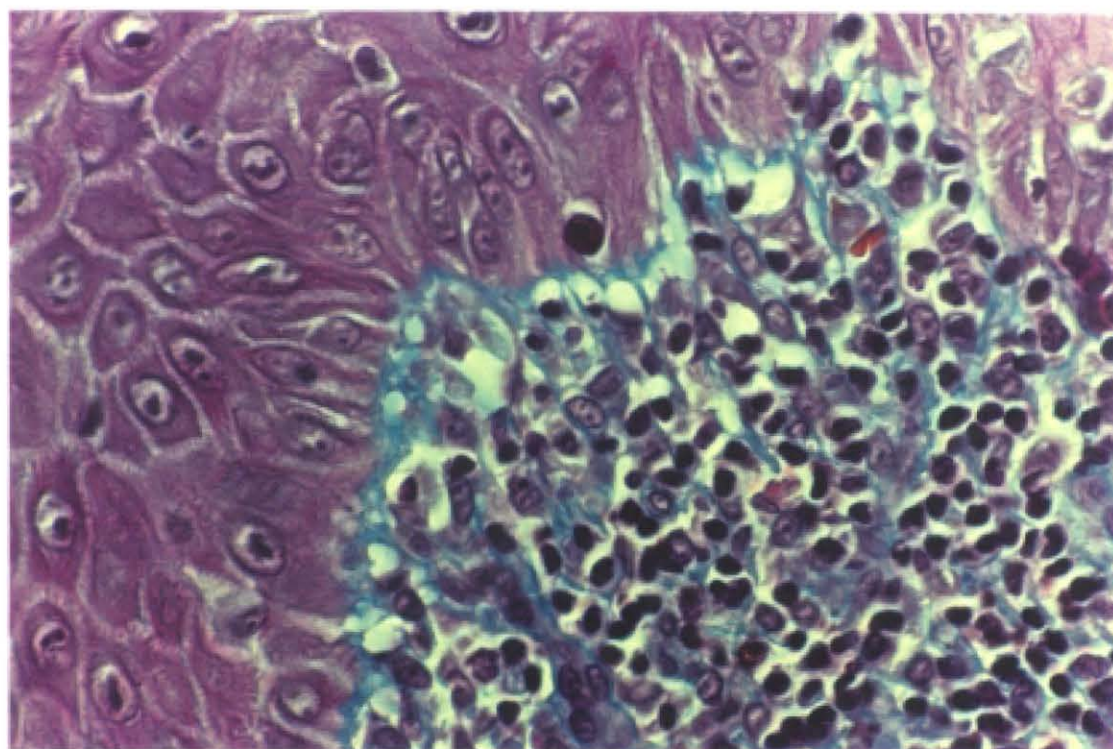


Fig. 20: Detalle a mayor aumento de la imagen anterior en la que se observa el desflecamiento de la membrana basal y un cuerpo de Civatte (Paciente nº 38) (TR. MASSON 440X)

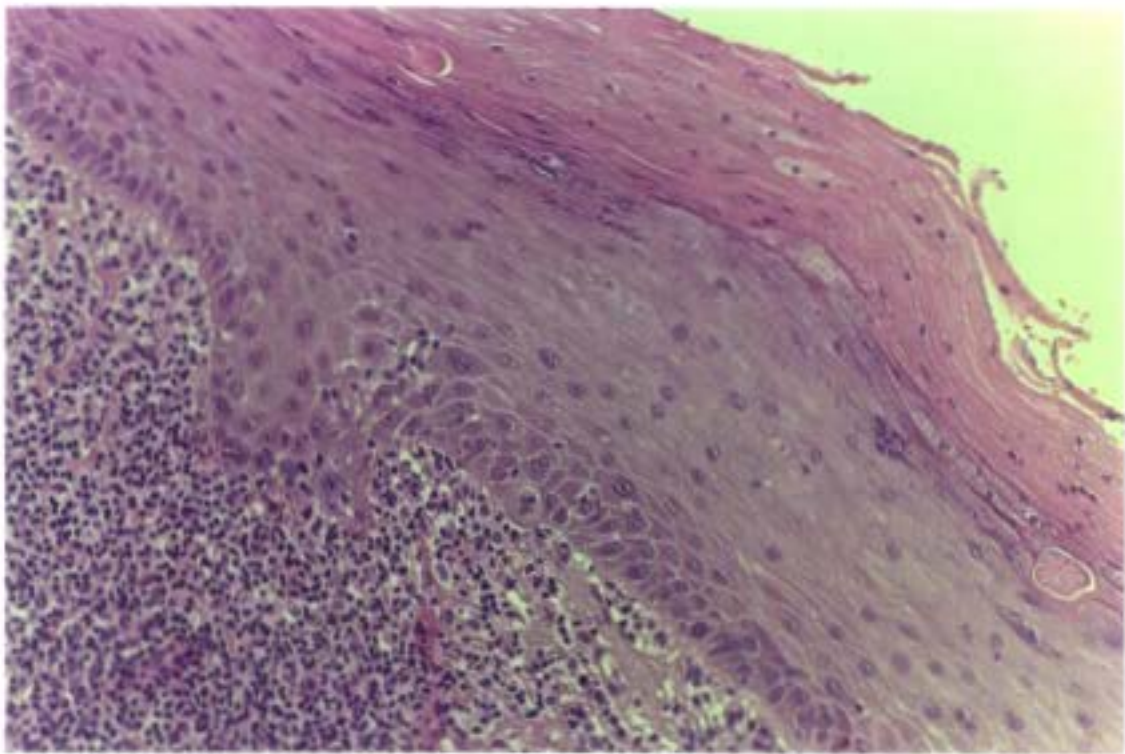


Fig. 21: Liquen plano de mucosa yugal con paraqueratosis, granulosis y displasia epitelial (Paciente n° 30) (HE 225X)

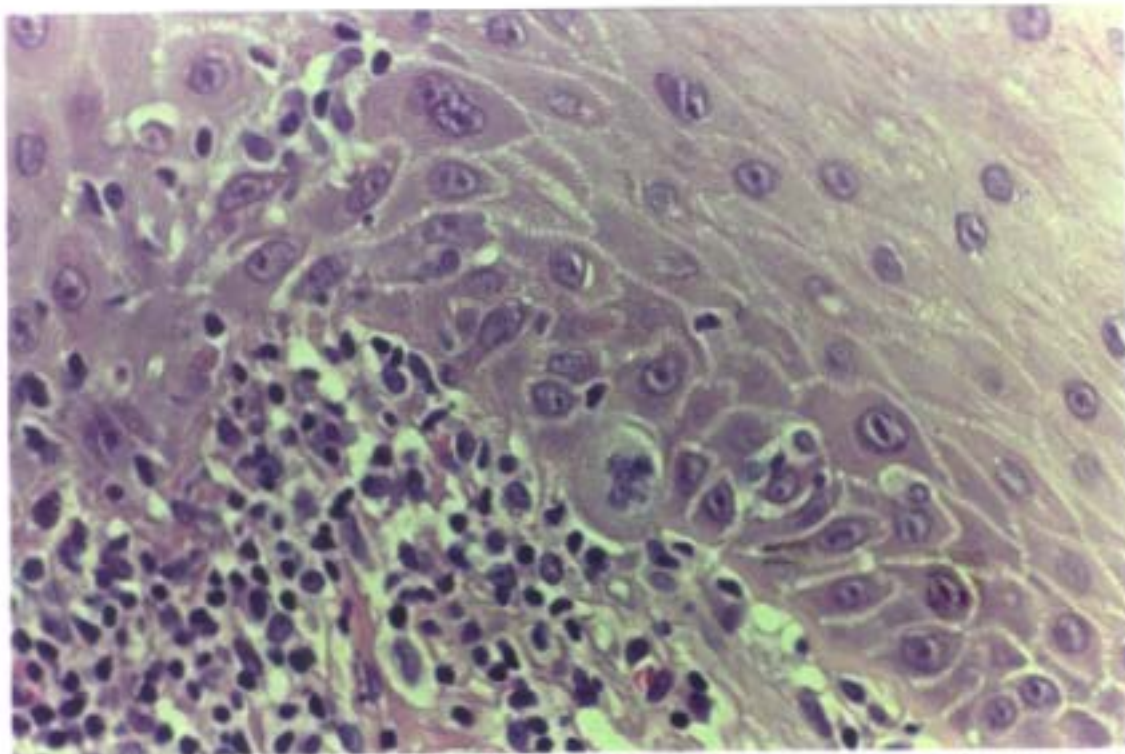


Fig. 22: Detalle a mayor aumento de la imagen anterior en que se observa la displasia de las células epiteliales basales y la presencia de una mitosis anormal (Paciente n° 30) (HE 433X)

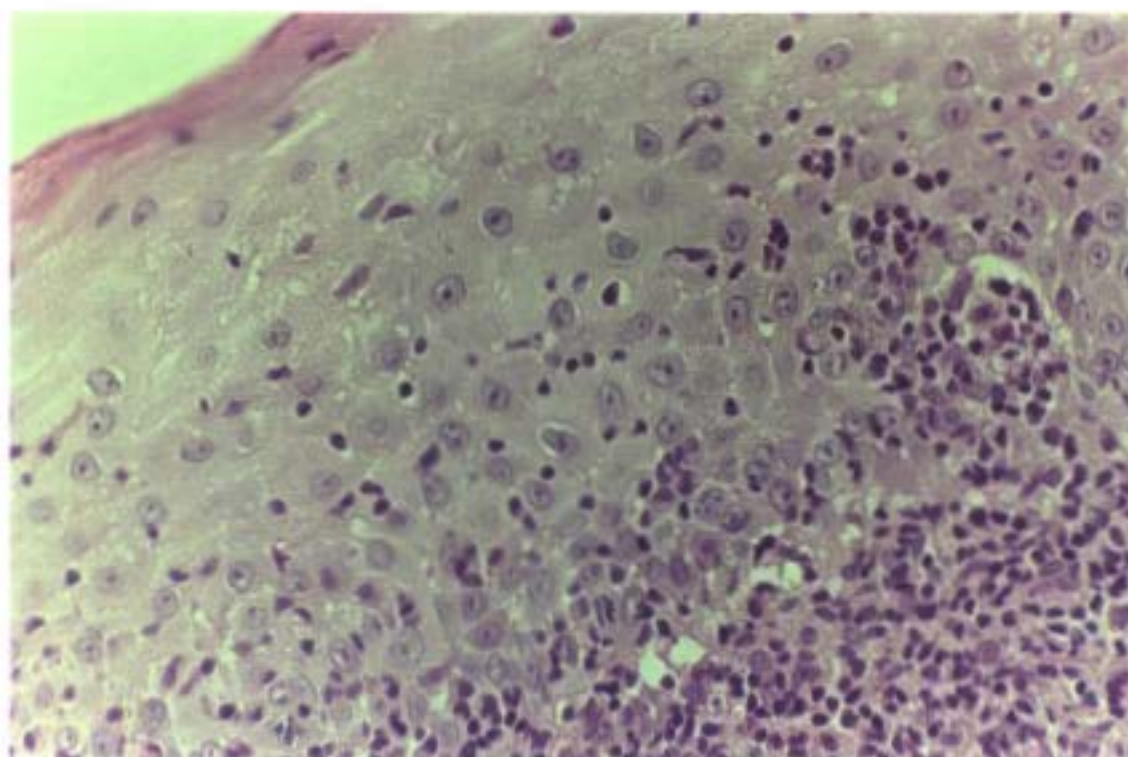


Fig. 23: Liquen plano de mucosa gingival observándose displasia del epitelio e infiltración de éste por linfocitos. (Paciente nº 37) (HE 400X)

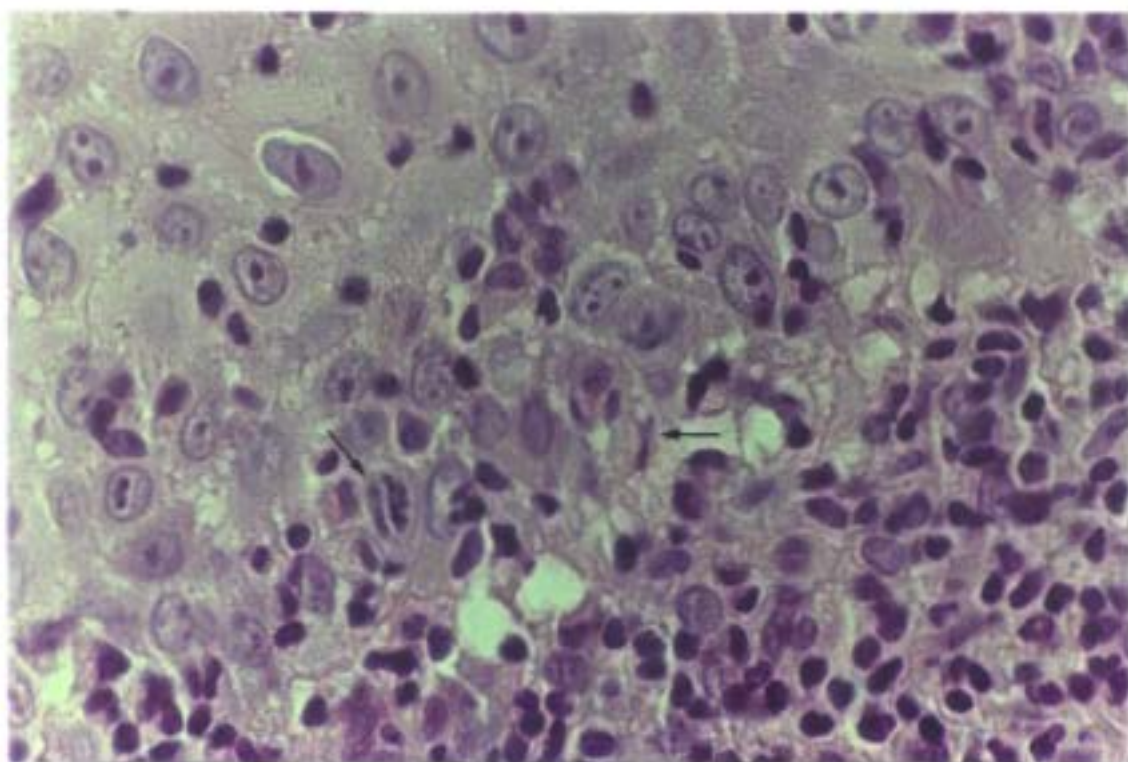


Fig. 24: Mismo campo a mayor aumento pudiéndose observar (flechas) mitosis anormales a nivel del estrato basal (Paciente nº 37) (HE 750X)

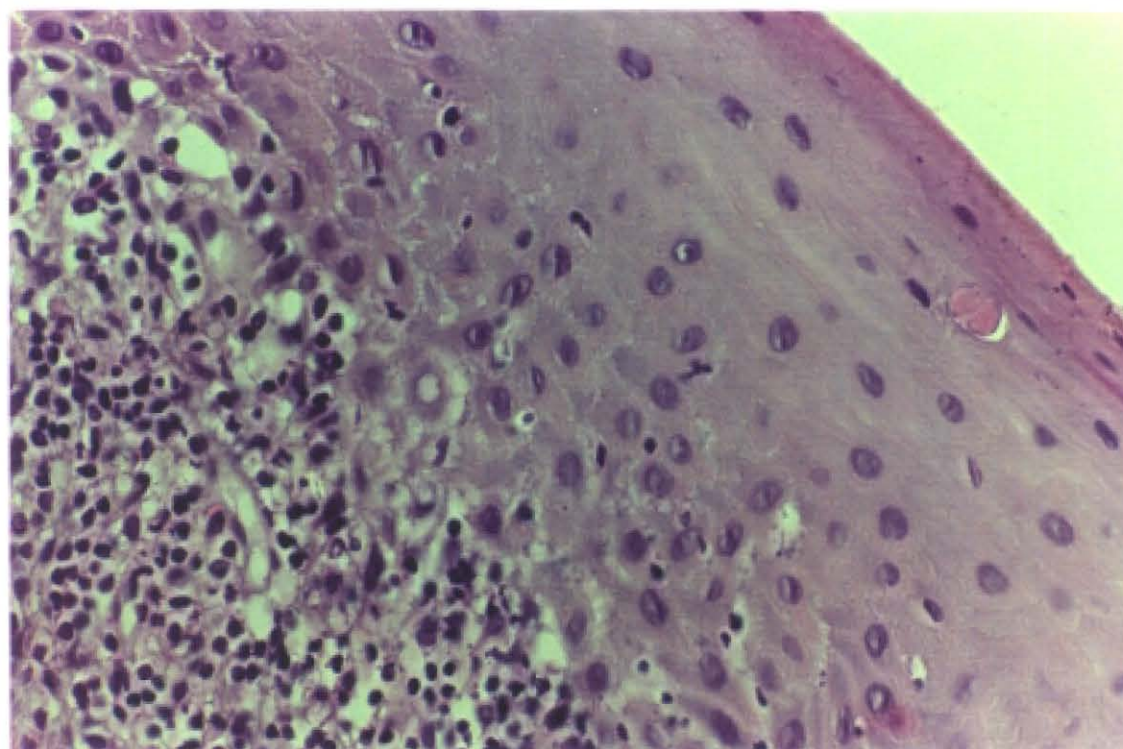


Fig. 25: Liquen plano de mucosa yugal que presenta vacuolización nuclear prominente y un cuerpo de Civatte en estrato superficial (Paciente nº 19) (HE 400X)

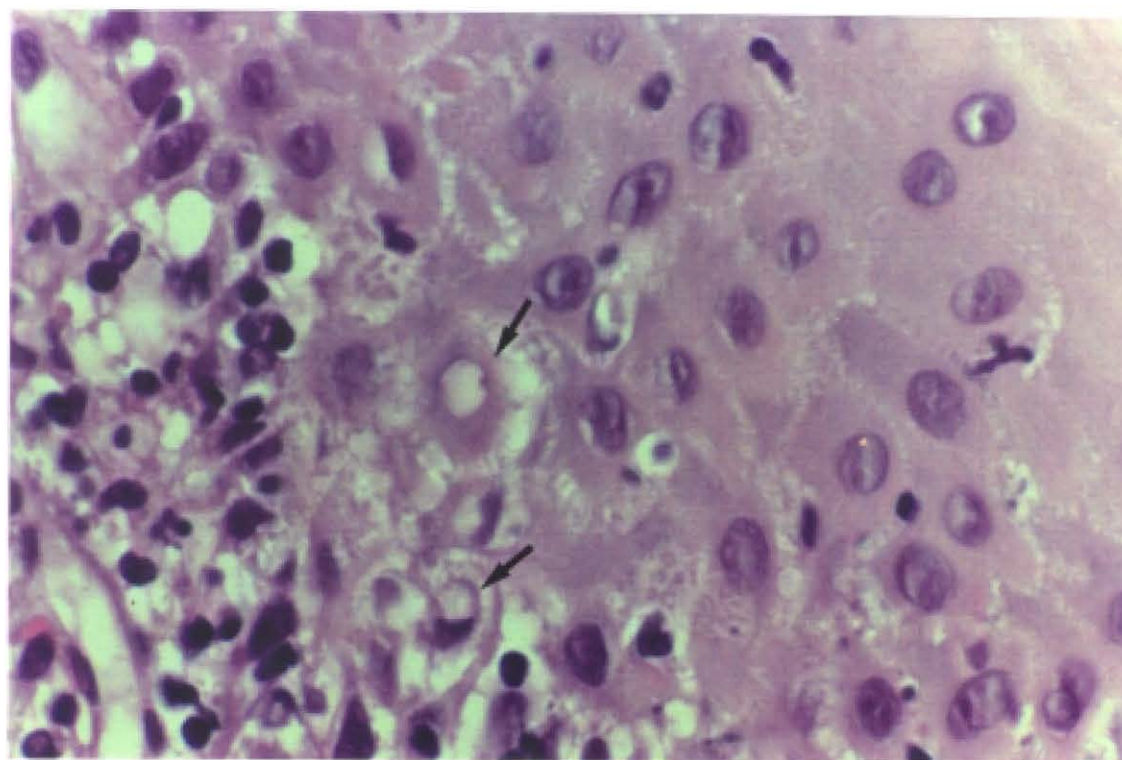


Fig. 26: Detalle a gran aumento del caso anterior. Vacuolización nuclear (flechas) manifiesta (Paciente nº 19) (HE 750X)

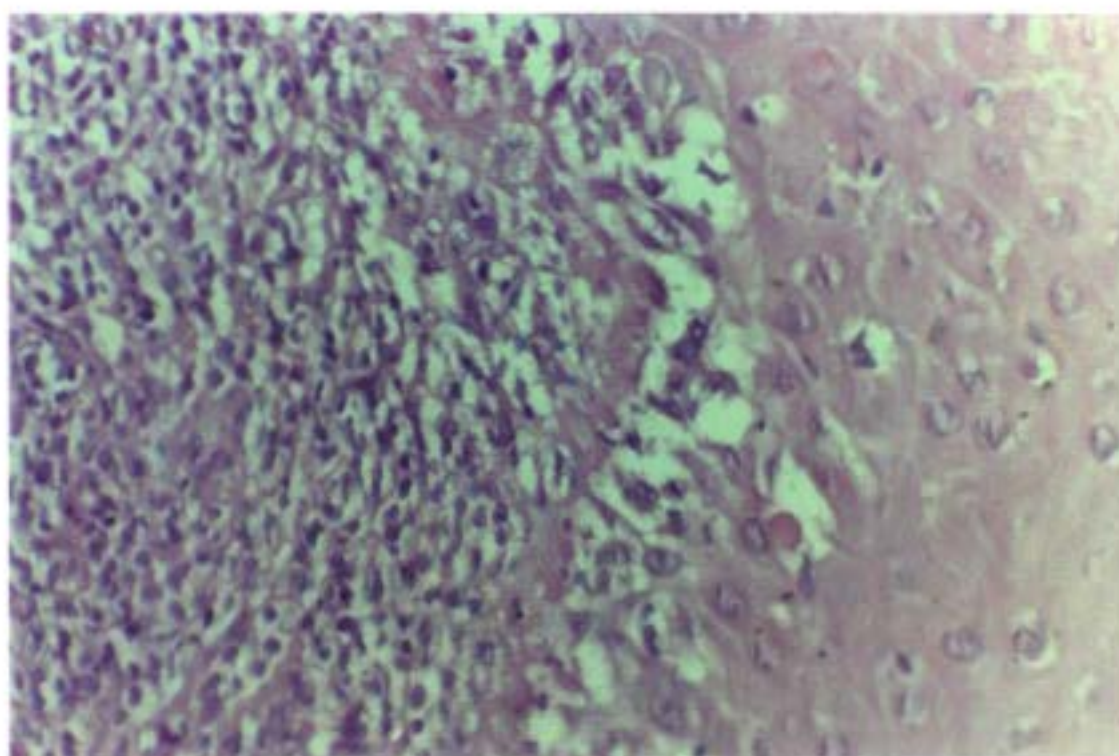


Fig. 27: Caso n° 13. Desflecamiento en la membrana basal e intensa degeneración hidrópica de las células basales (Paciente n° 13) (HE 425X)

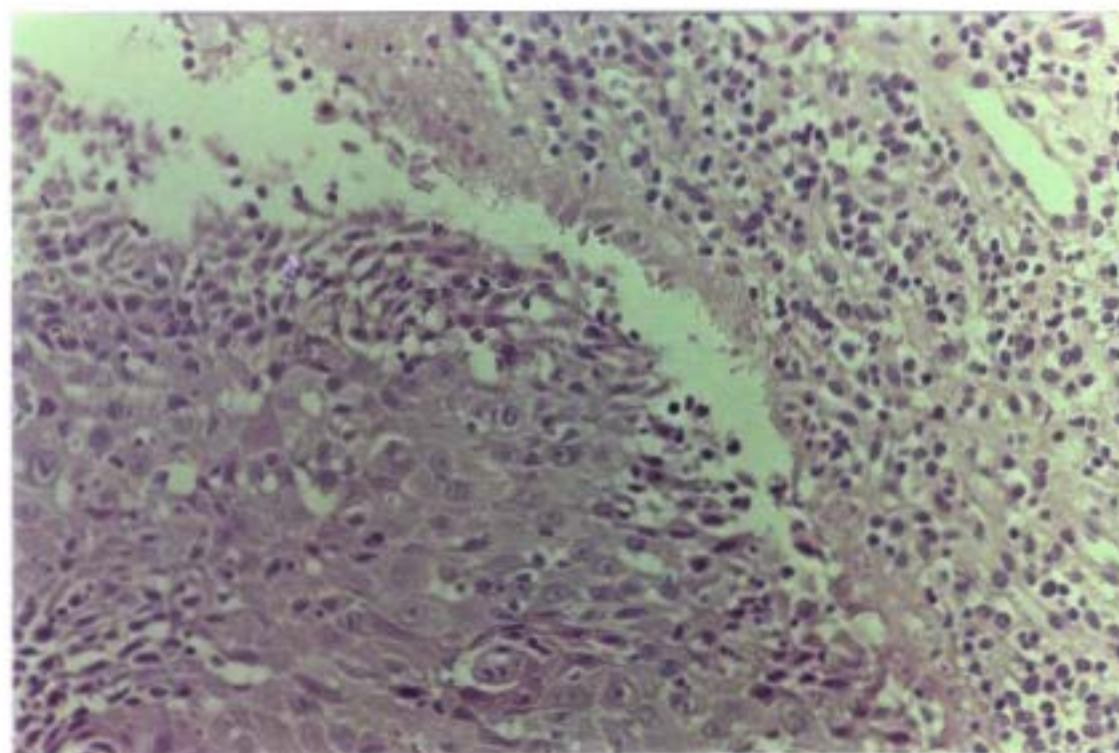


Fig. 28: Intensas alteraciones en la zona basal con formación de ampolla subepitelial por despegamiento del epitelio (Paciente n° 18) (HE 240X)

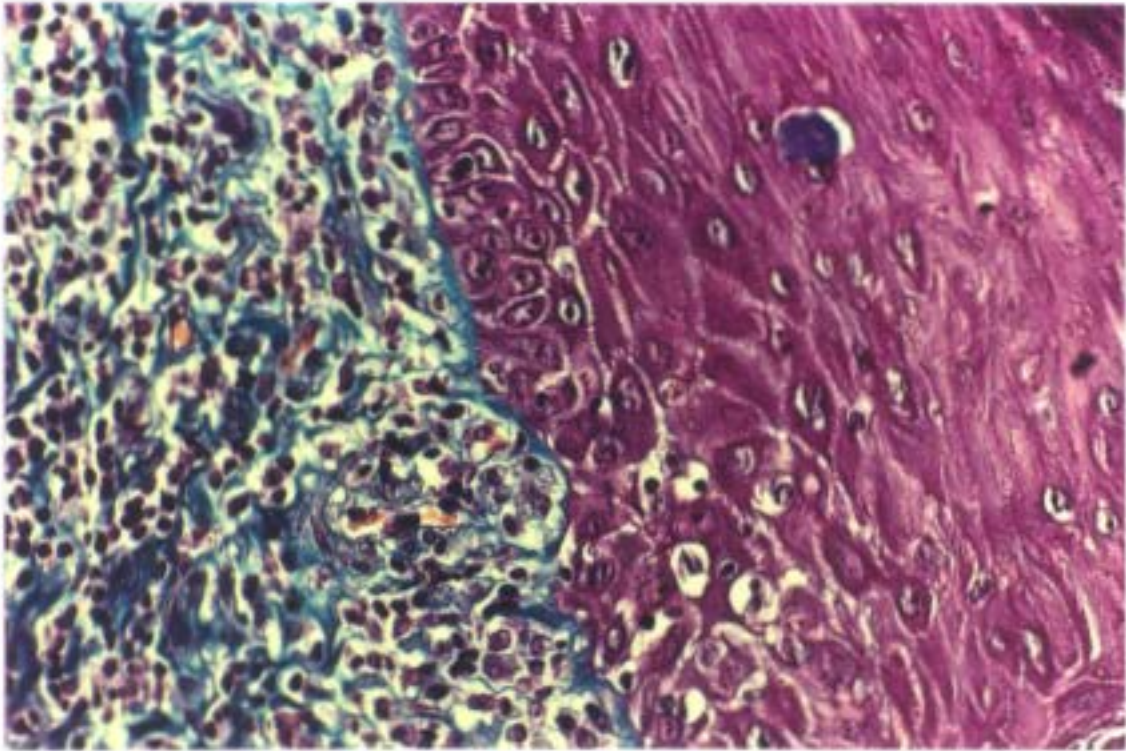


Fig. 29: Ruptura de la membrana basal con introducción de linfocitos en el epitelio. Obsérvese un cuerpo de Civatte en el espesor del estrato espinoso. (Paciente n° 29) (TR. MASSON 400X)

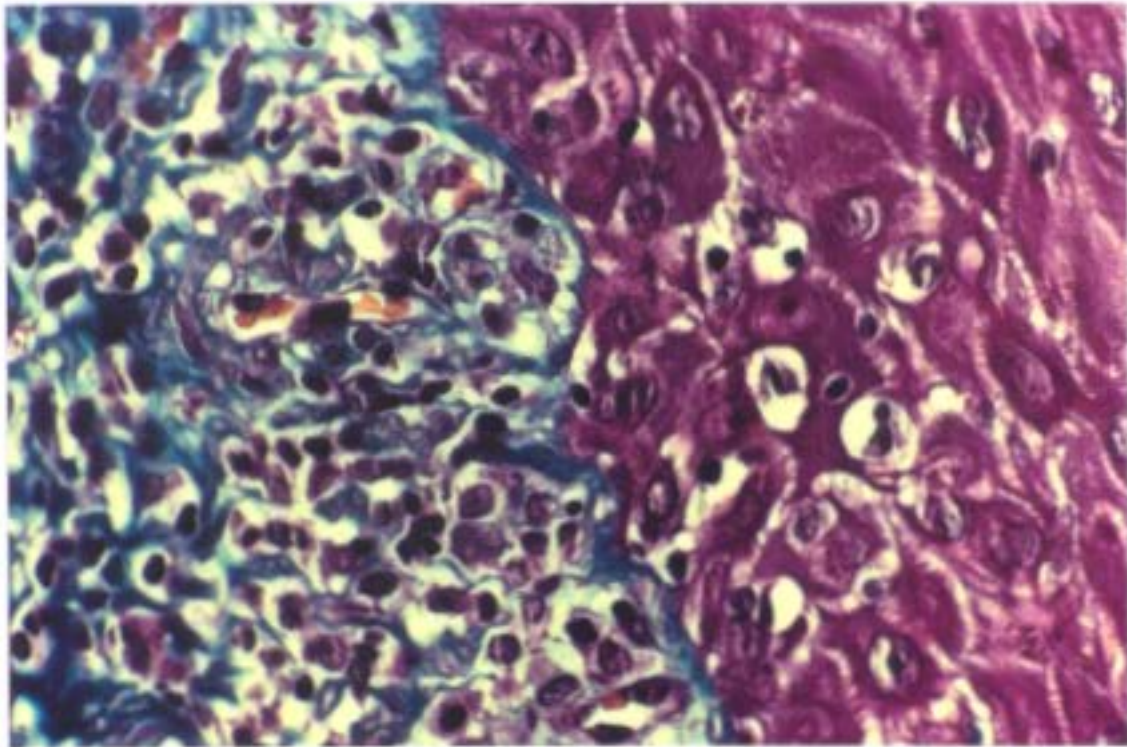


Fig. 30: Detalle de la zona de ruptura de la membrana basal del mismo caso anterior. (Paciente n° 29) (TR. MASSON 750X)

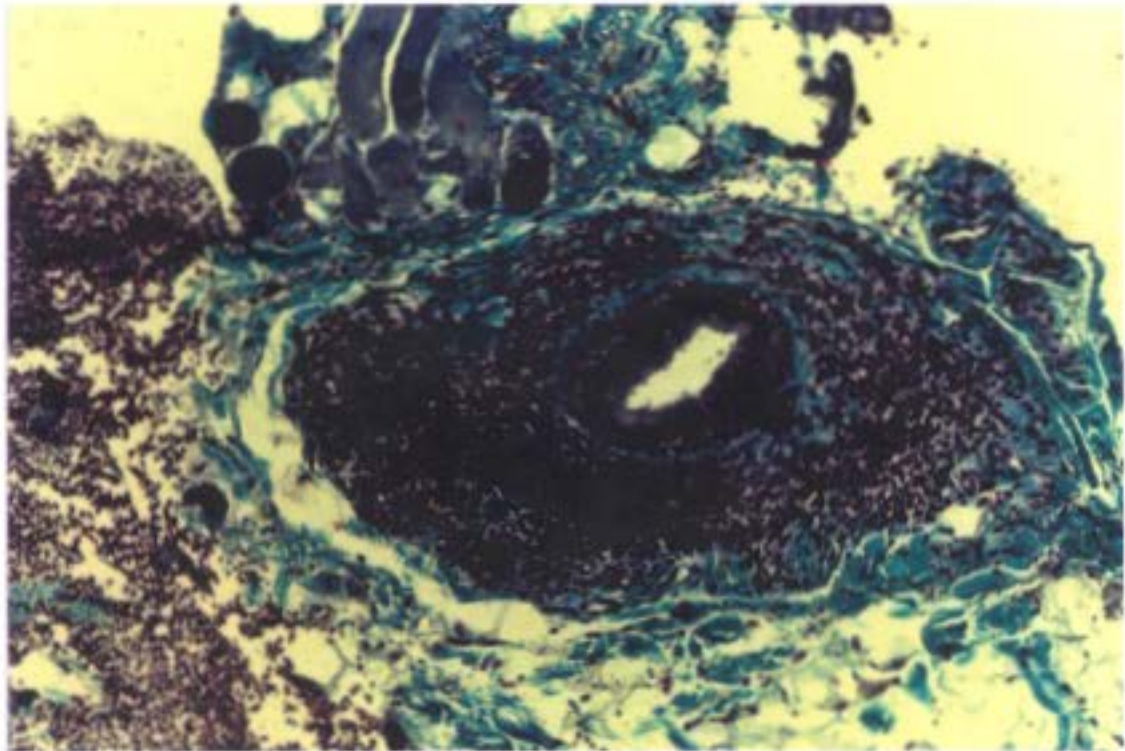


Fig. 31: Infiltración inflamatoria crónica alrededor de un conducto secretor de glándula salivar. Suprayacente, existe una lesión de liquen plano. (Paciente nº 35) (TR. MASSON 140X)

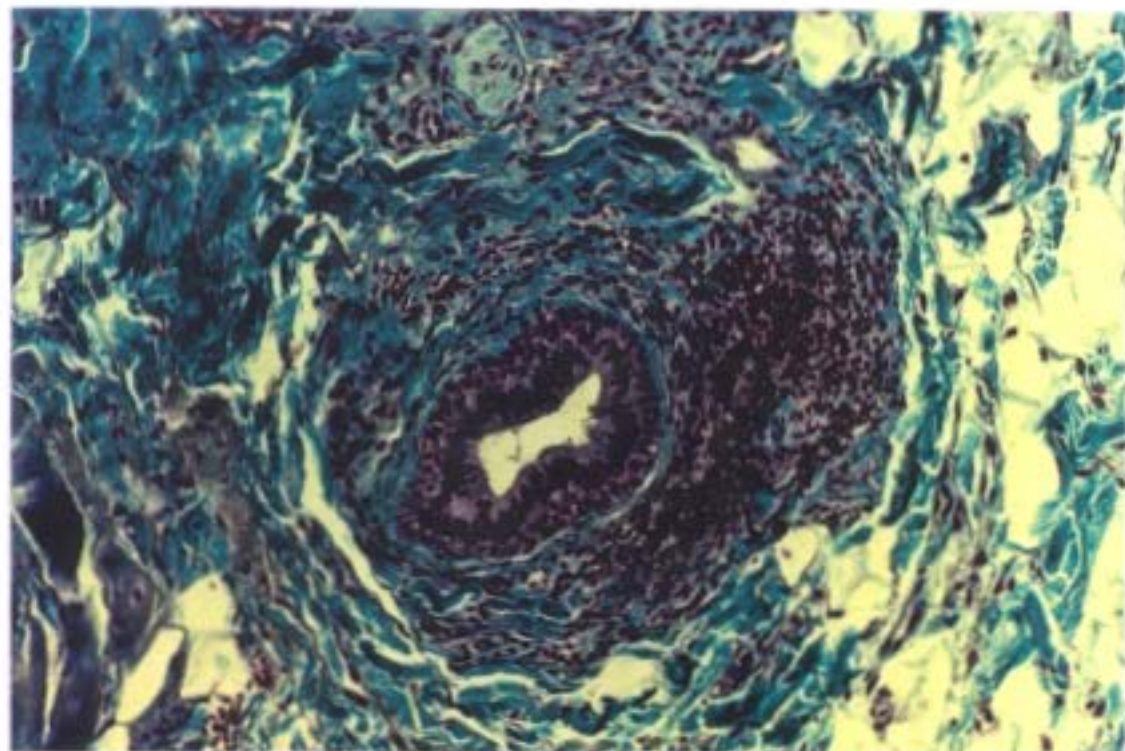


Fig. 32 Otra imagen de sialodoquitis en el mismo caso anterior. (Paciente nº 35) (TR. MASSON 225X)

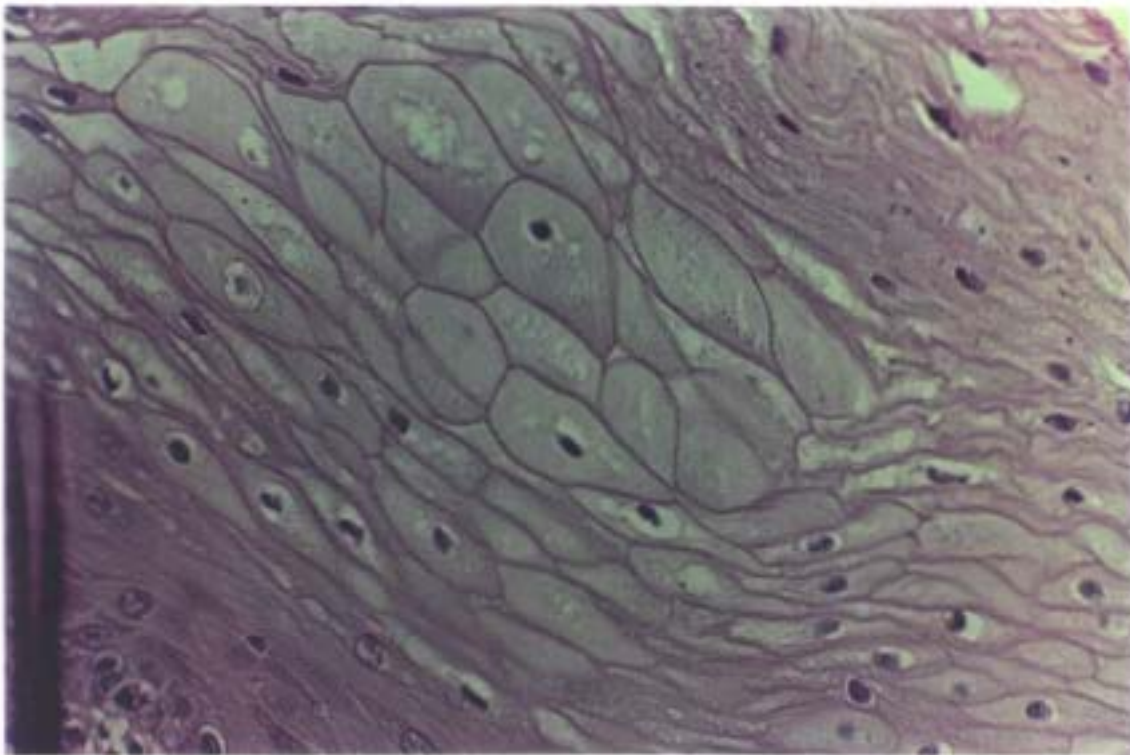


Fig. 33. Intensa vacuolización de tipo colicoítico en las células epiteliales del estrato superficial y medio (Paciente nº 18) (HE 400X)

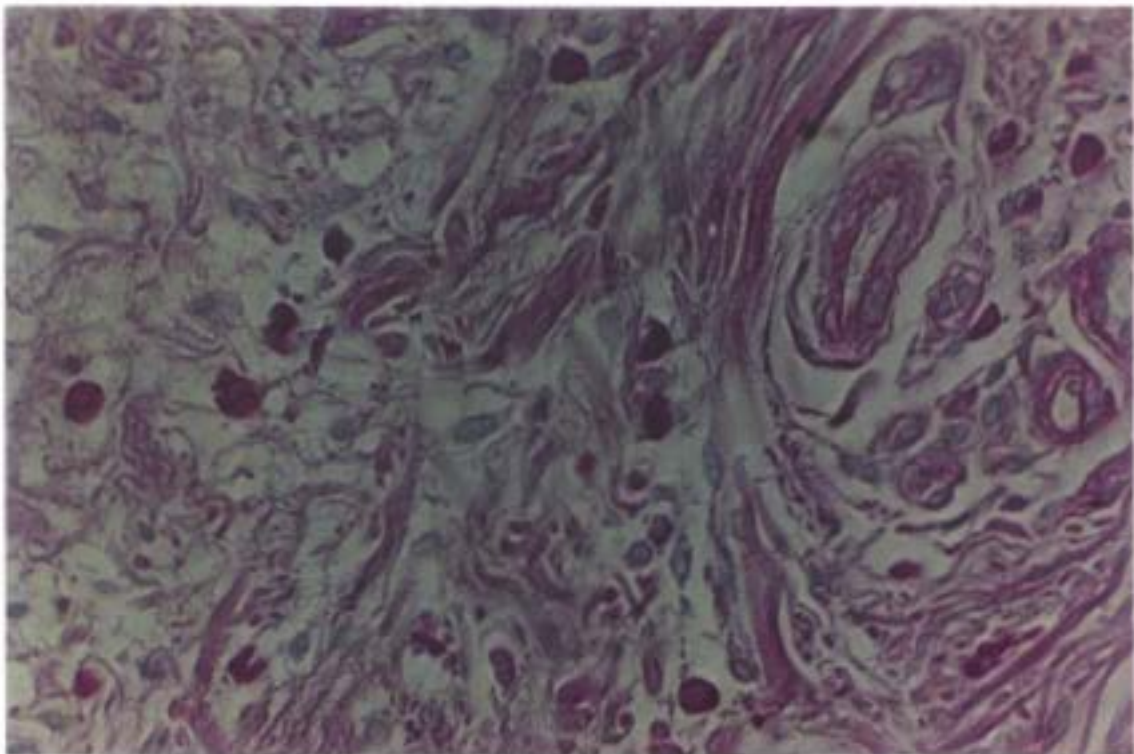


Fig. 34: Heparinocitos en corion profundo de un caso de líquen plano de mucosa oral (Paciente nº 29) (PAS 425X)

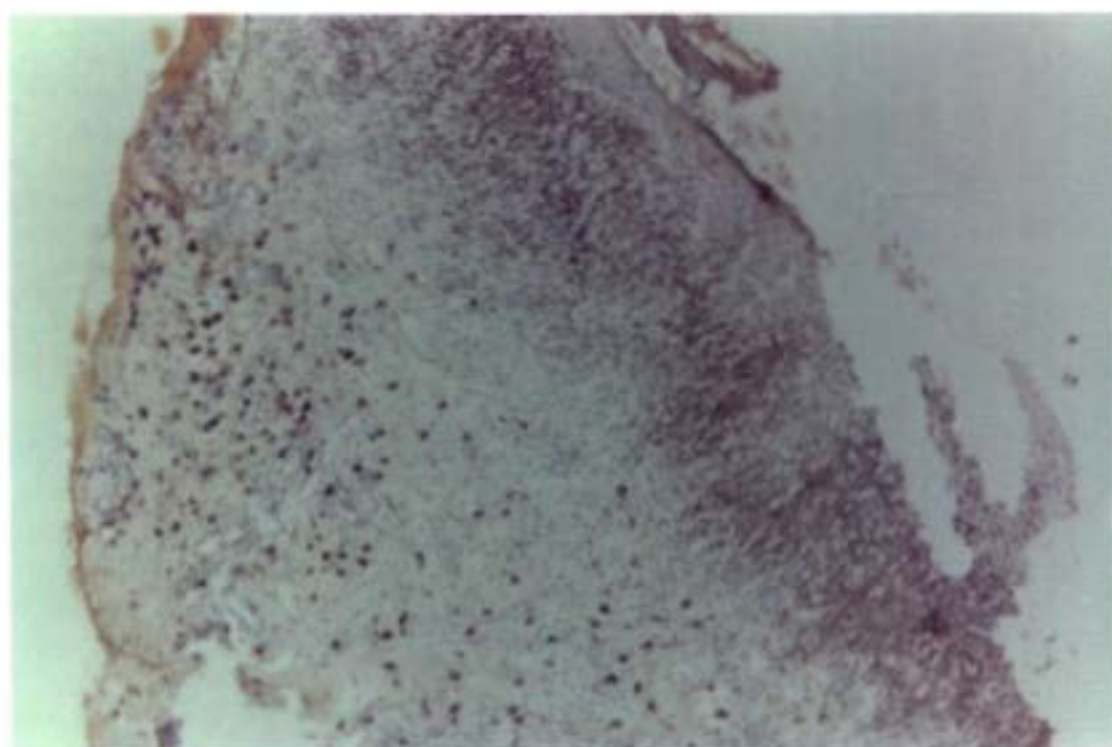


Fig. 35: Lesión de liquen con intenso infiltrado inflamatorio principalmente compuesto por linfocitos T(CD_3^+) en zona yuxtaepitelial. Obsérvese en zona más profunda del corion, mastocitos CD_3^+ (Paciente nº 2) (Perox. T, 45X)

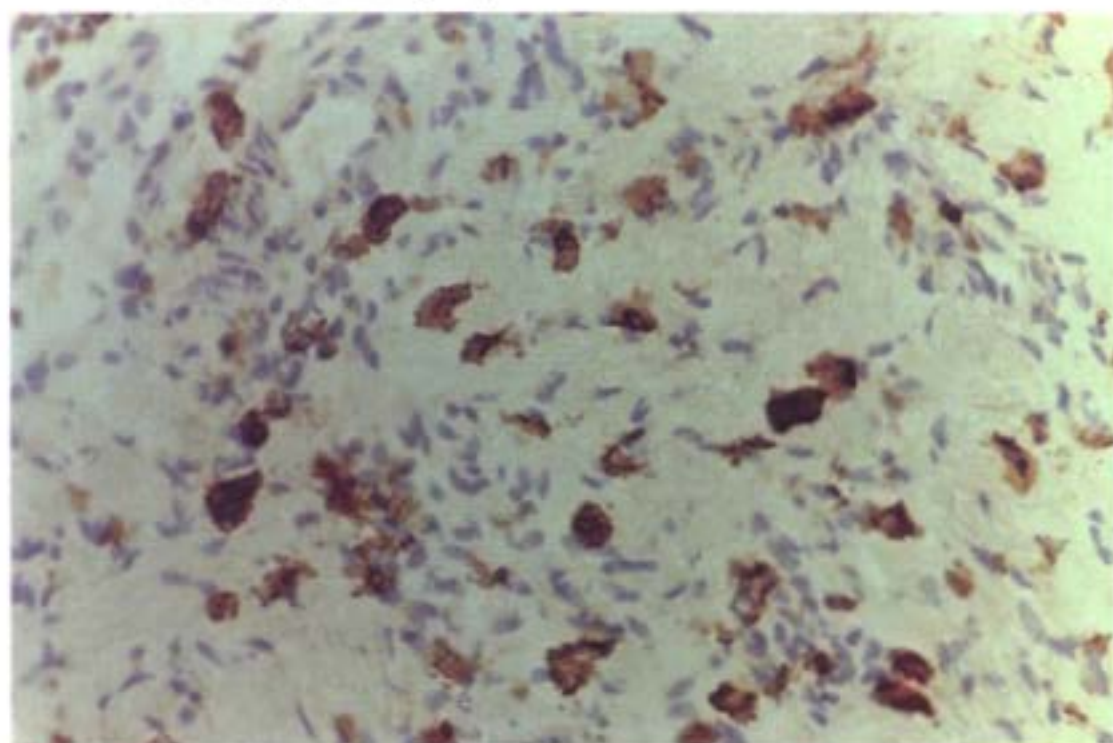


Fig. 36: Detalle a mayor aumento de los mastocitos CD_3^+ (Paciente nº 2) (Perox. T, 240X)

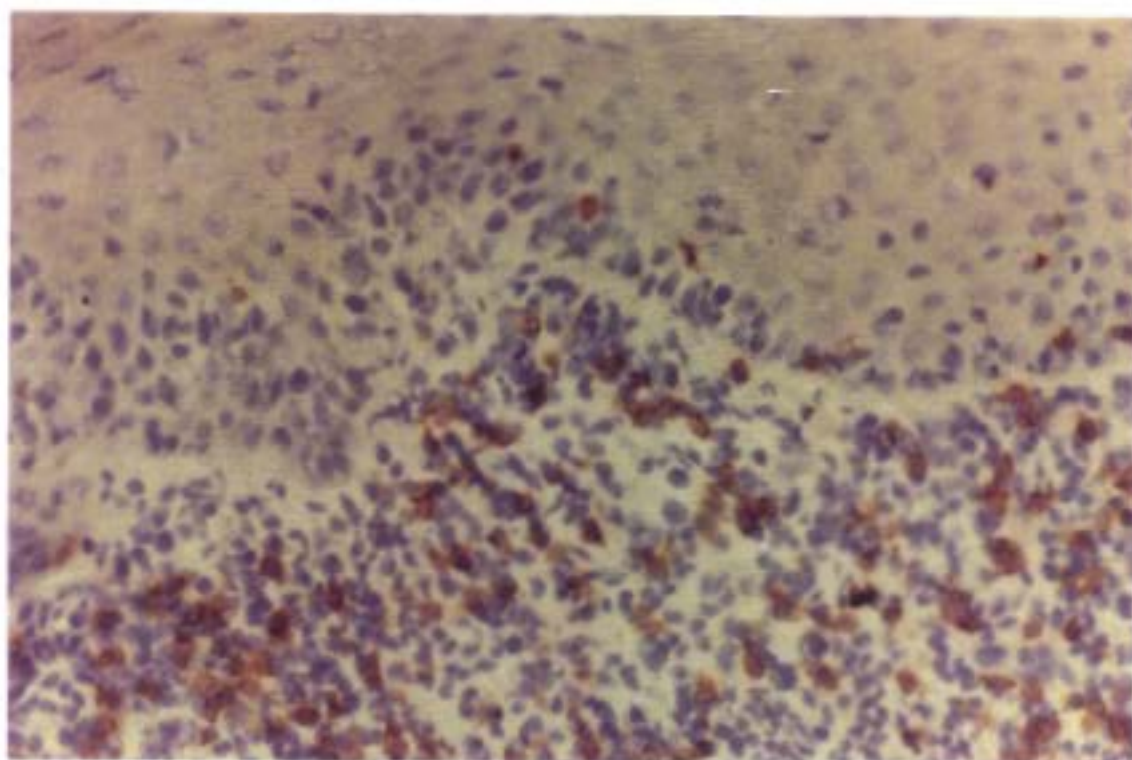


Fig. 37: Lesión de liquen con intensa infiltración inflamatoria en corion por linfocitos CD₄⁺ cooperadores/inductores (PEROX.T, 130X) (Paciente n° 2)

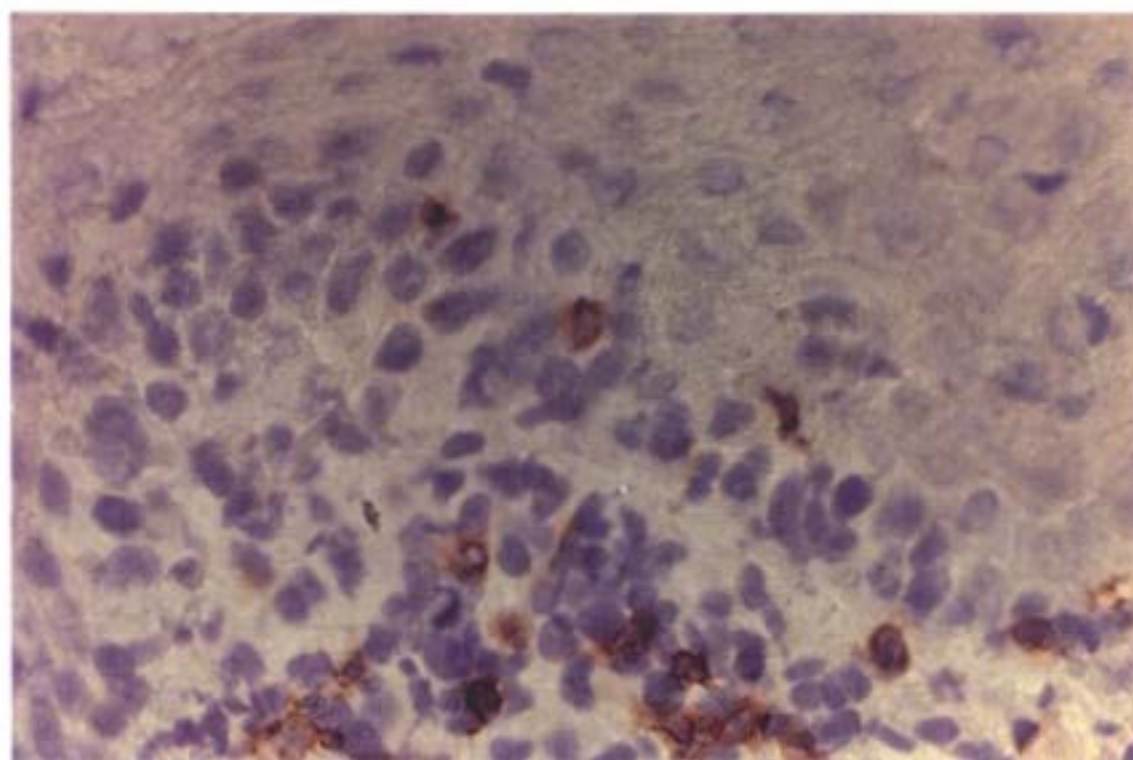


Fig. 38 Detalle del caso anterior. Obsérvese los linfocitos CD₄⁺ penetrando en epitelio. (Paciente n° 2) (PEROX. T, 425X)

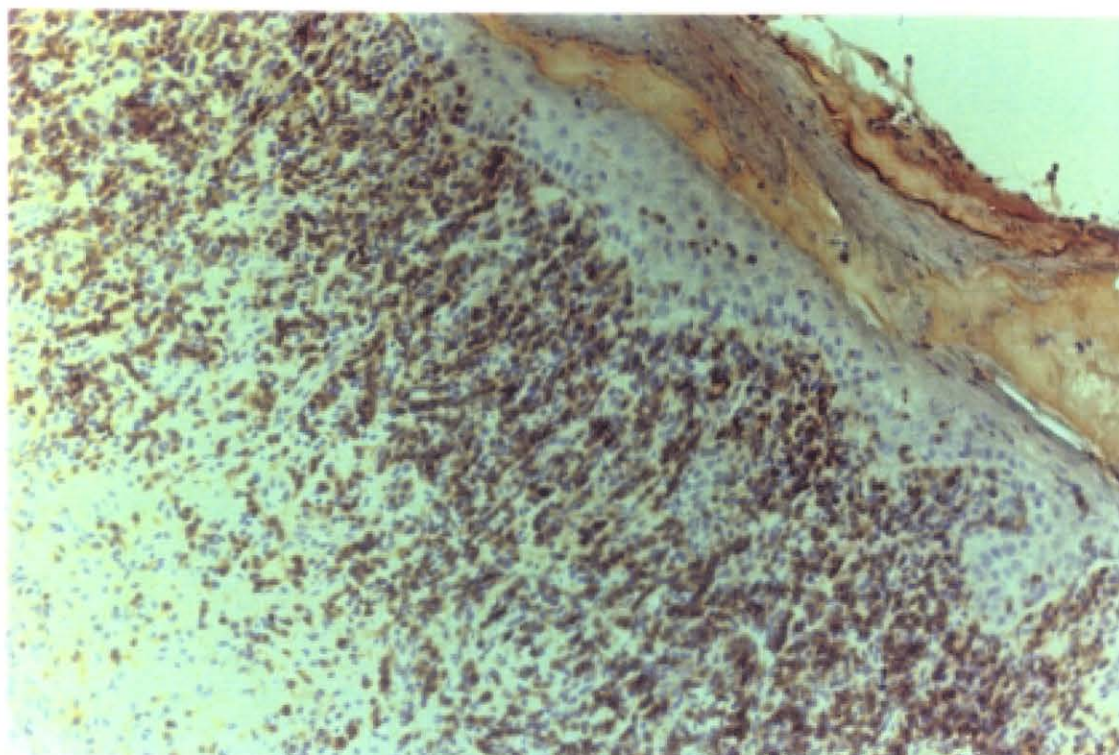


Fig. 39: Unión epitelioriónica con linfocitos CD₈⁺ supresores/citotóxicos. (Paciente n° 2) (PEROX. T₈ 425X)



Fig. 40: Detalle del caso anterior. Obsérvese los linfocitos CD₈⁺ supresores/citotóxicos penetrando en el epitelio (Paciente n° 2) (PEROX. T₈ 425X)

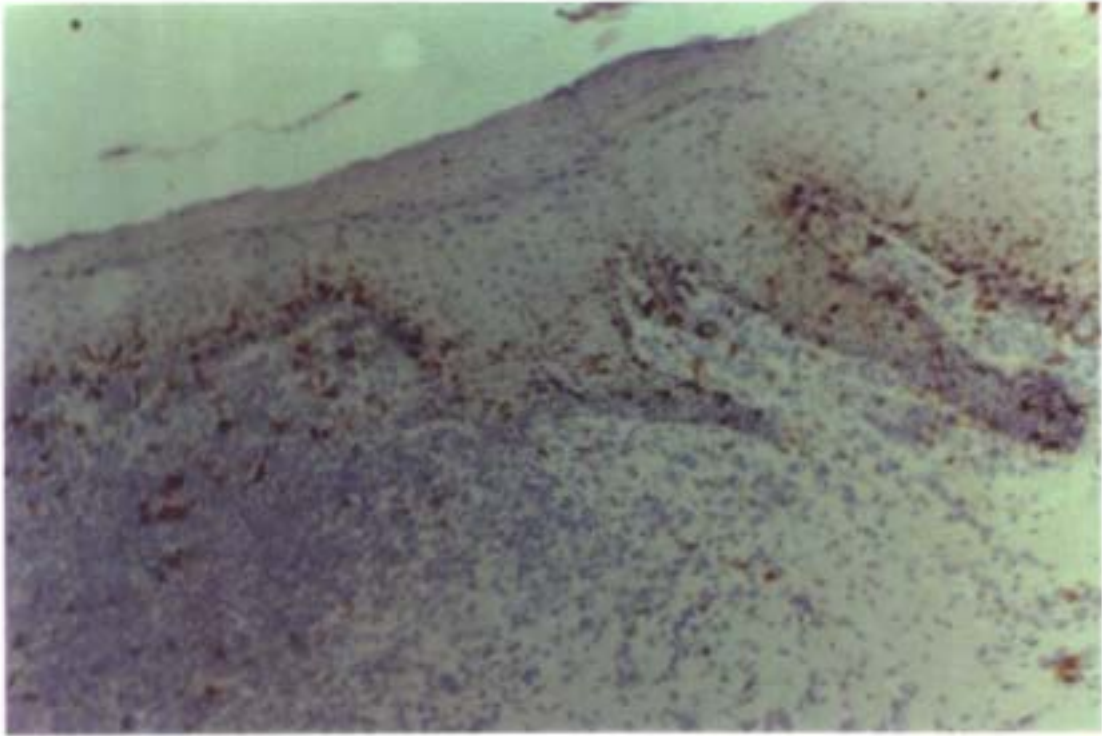


Fig. 41: Lesión de liquen en mucosa oral. Células de Langerhans CD11c en corion y epitelio. (Paciente N° 2) (PEROX. T, 125X)

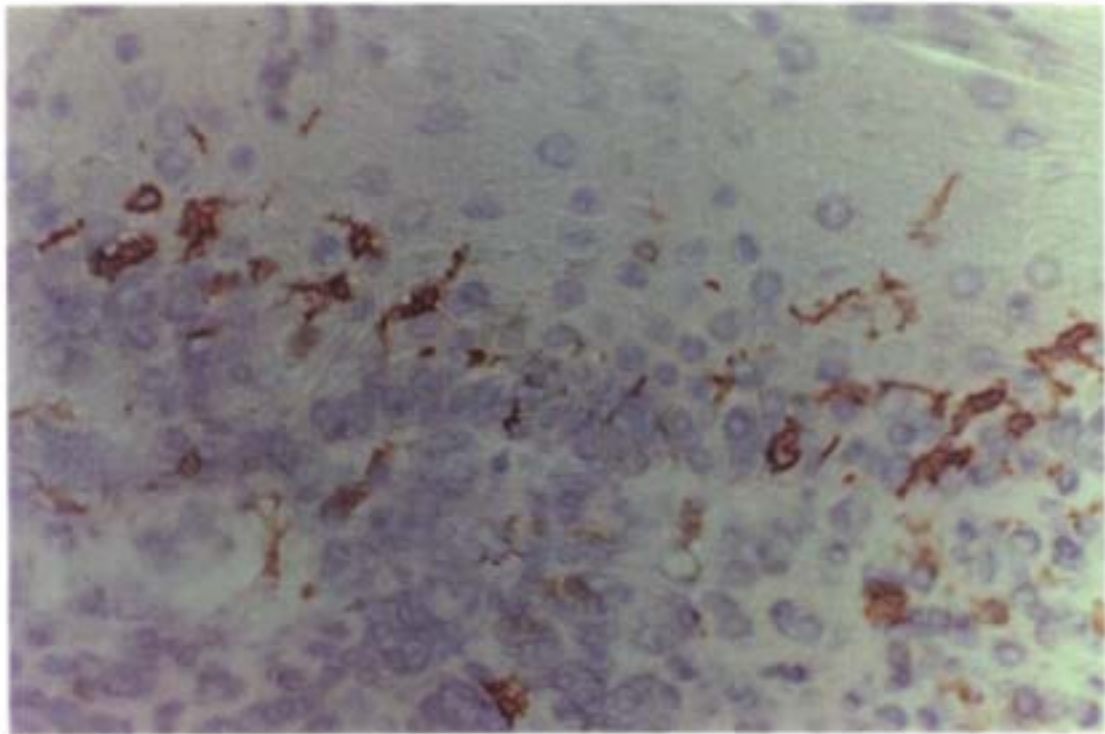


Fig. 42: Detalle del caso anterior donde se pueden ver células de Langerhans en la unión epiteliocoriónica. (Paciente n° 2) (PEROX. T, 425X)

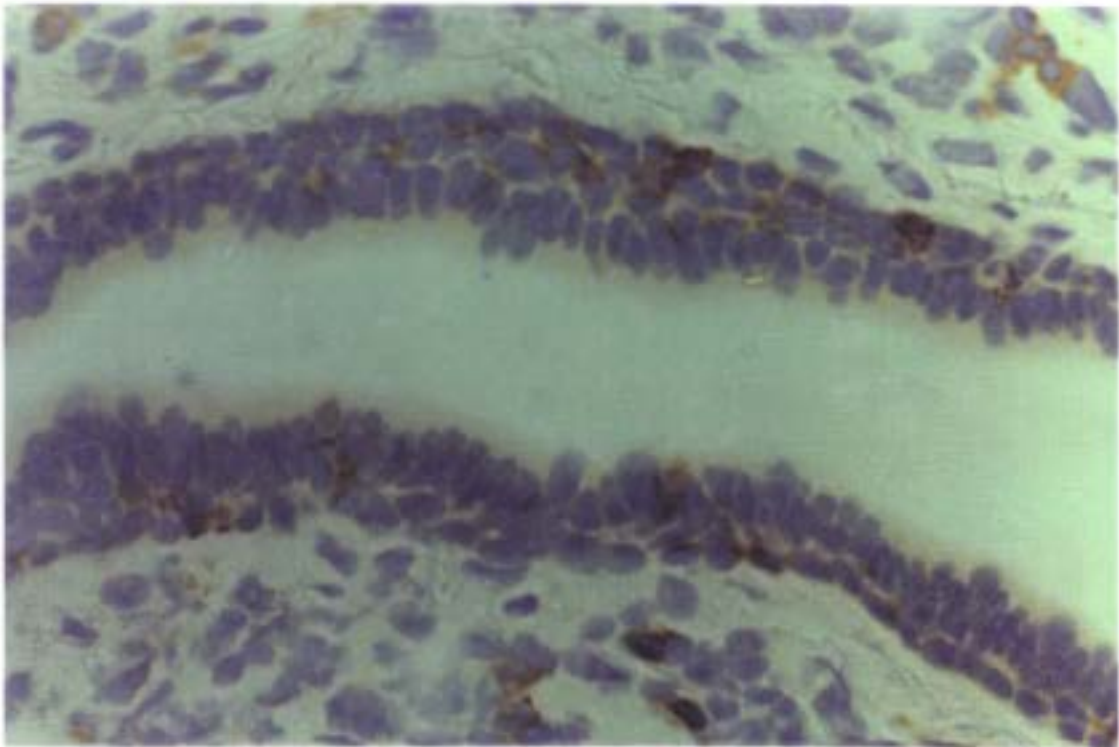


Fig. 43: Conducto secretor de glándula salival con linfocitos T del tipo supresor/citotóxico CD₄⁺. (Paciente n° 18) (PEROX. T8 425X)

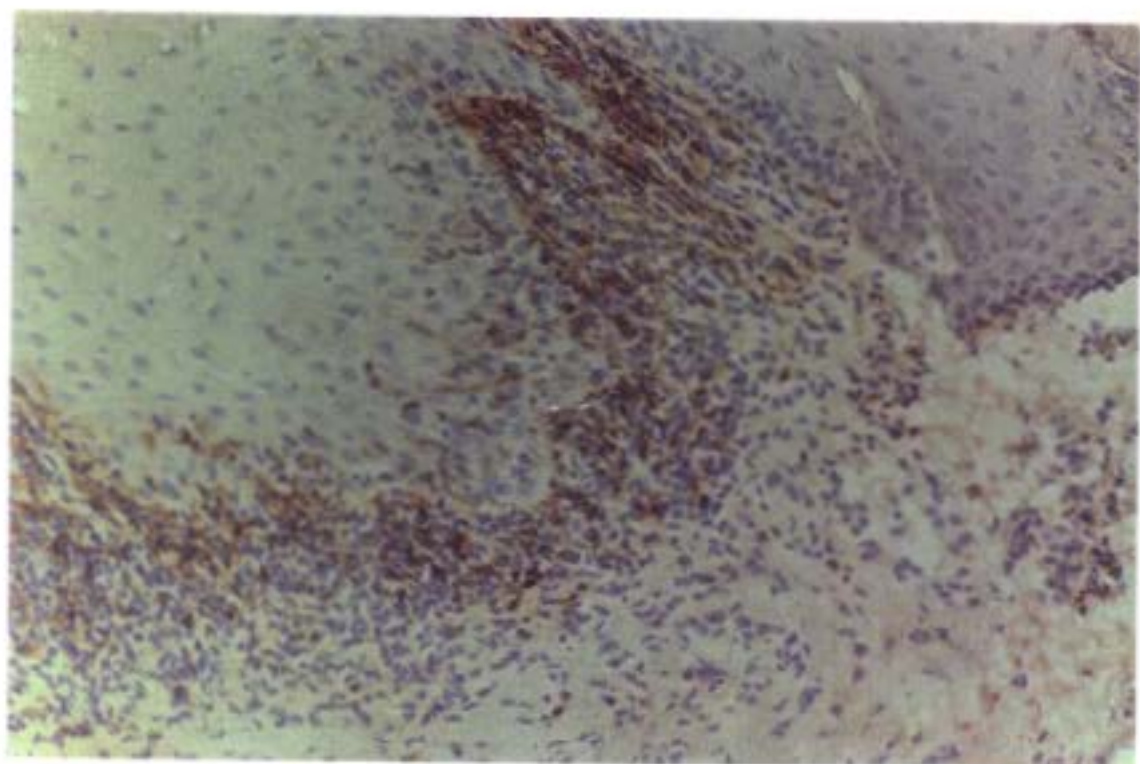


Fig. 44: Lesión de liquen con gran cantidad de células P150⁺ en zona de unión epitelio-coriónico (Paciente n° 8) (PEROX. P150 225X)

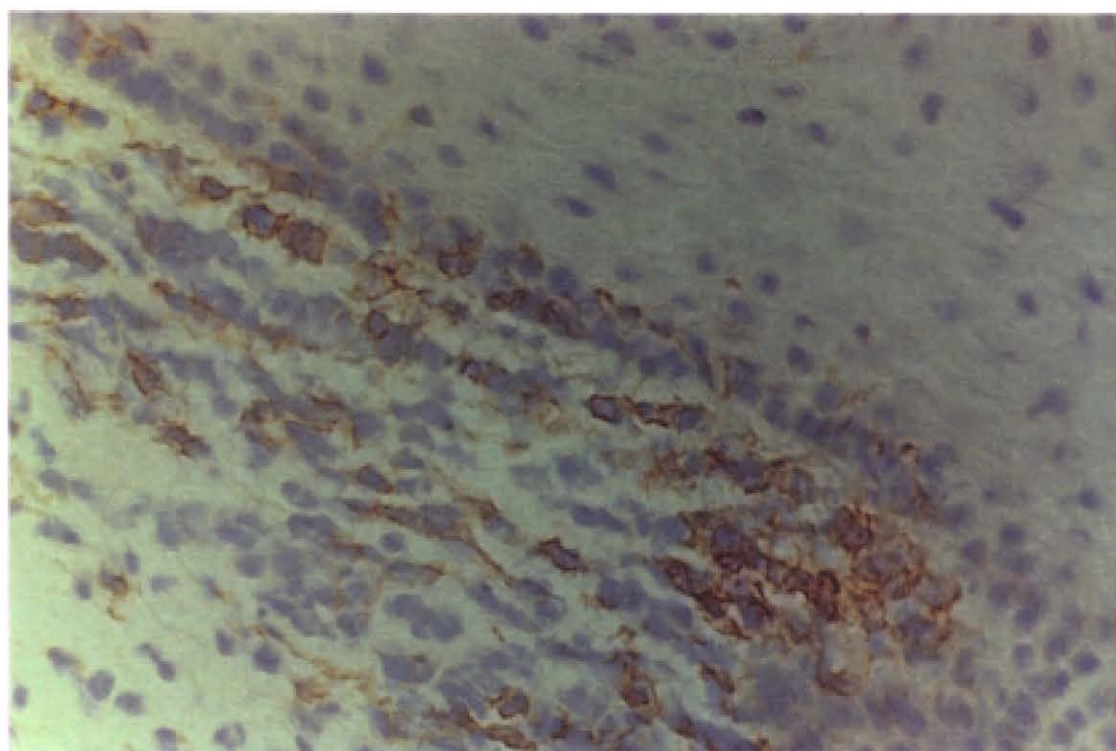


Fig. 45: Zona de unión epitelio-coriónica en una lesión de liquen plano, con células positivas para el marcador Leu 7. (Paciente nº 22) (PEROX. Leu 7 425X)

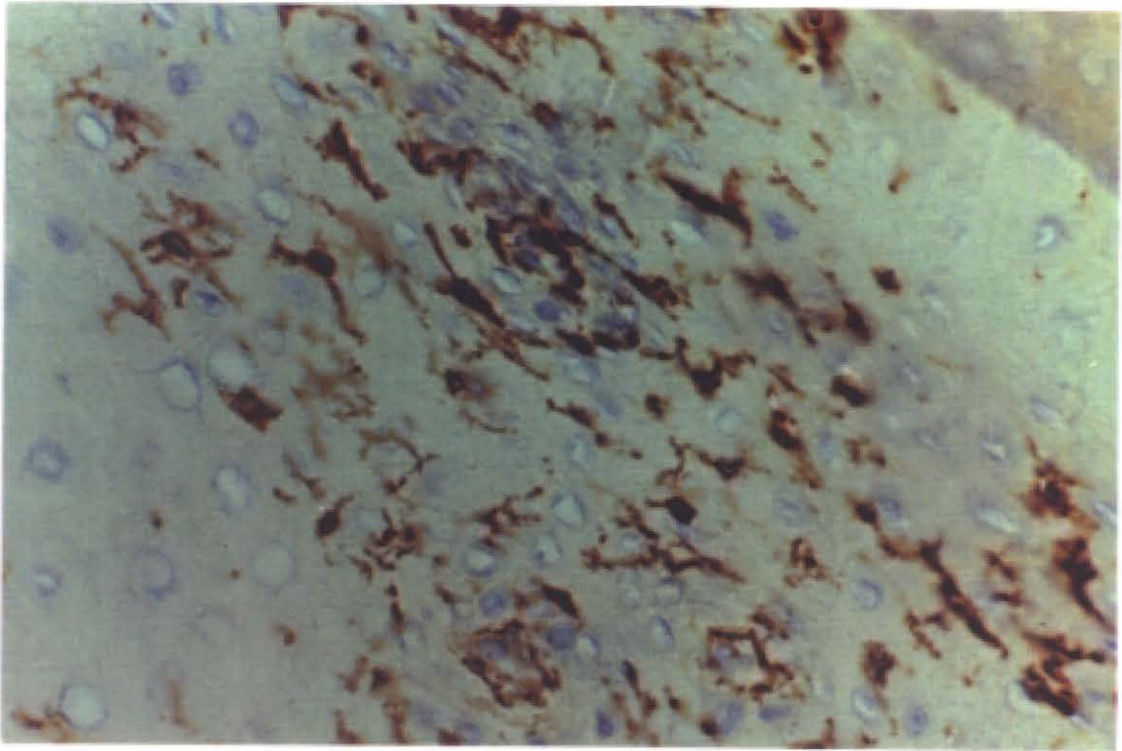


Fig. 46: Positividad con marcador Ia, en células dendríticas en epitelio de lesión de liquen plano. (Paciente nº 11) (PEROX Ia 425X)

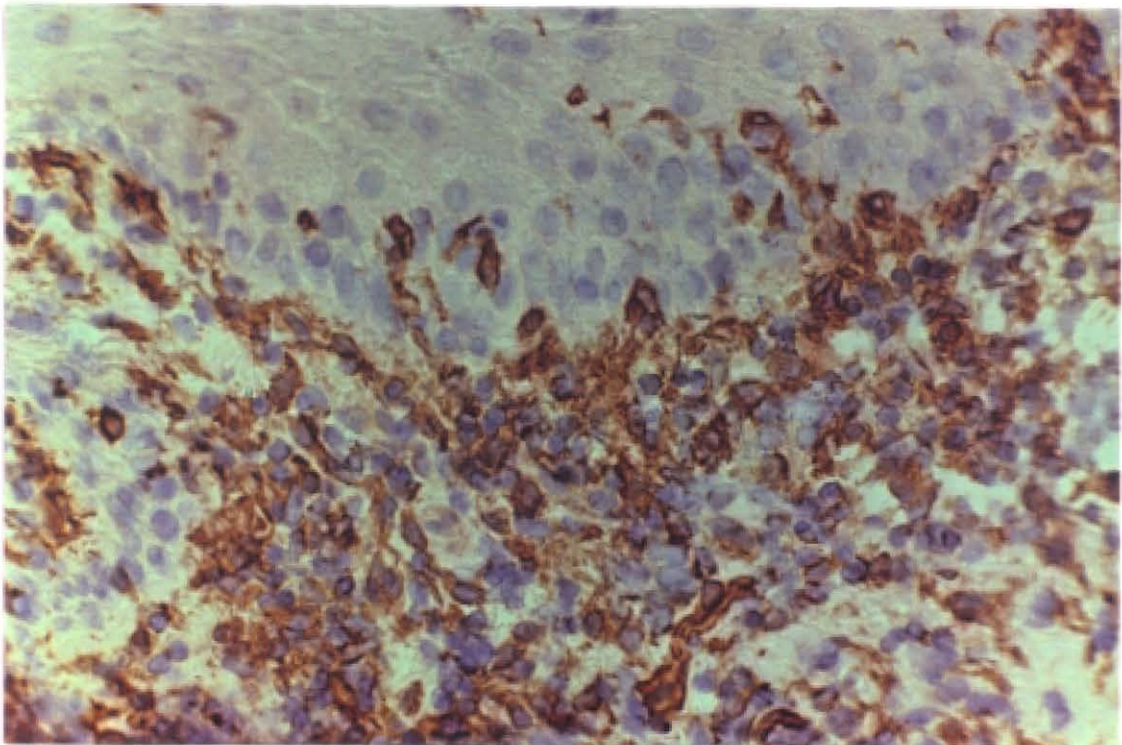


Fig. 47: Células Ia positivas en zona yuxtaepitelial de corion en lesión de liquen plano oral (Caso nº 23) (PEROX Ia 425X)

7. CONCLUSIONES

Como resultado del estudio clínico, patológico e inmunohistoquímico de nuestra serie de pacientes, establecemos las siguientes CONCLUSIONES.

1. Hemos podido demostrar en nuestros pacientes que el desarrollo de un liquen atrófico-erosivo (liquen rojo) depende de factores individuales, como una edad superior y de factores locales, como el uso de prótesis metálicas.
2. El tiempo de evolución de la enfermedad no guarda relación estadísticamente significativa con el tipo clínico de liquen que se presenta y sin embargo es menor cuando se asocia una hepatopatía, y mayor cuando existen lesiones de liquen en piel.
3. La extensión de las lesiones es mayor en las formas clínicas de liquen rojo que en el liquen reticular.
4. En el momento de la anamnesis y exploración, la extensión de las lesiones no guarda relación con el tiempo de evolución de la enfermedad.
5. La presencia de *Ginvigitis Descamativa Crónica* en los pacientes afectados de liquen oral, es aleatoria.

6. Histopatológicamente hemos descrito extensamente las características de las lesiones de liquen y destacamos que el infiltrado inflamatorio más profundo tiene una mayor densidad de la población linfocítica y una disminución del espesor del epitelio suprayacente; asimismo, que en las formas atrófico-erosivas se observa un manifiesto incremento del número de neutrófilos, siendo más profundo y denso el infiltrado que en las formas reticulares.

7. Inmunohistoquímicamente hemos podido demostrar que los linfocitos T cooperadores/inductores, macrófagos y células de Langerhans, están disminuidos numéricamente en los pacientes que, en el momento de la toma de biopsia, tenían tiempos de evolución más prolongados. Estas modificaciones apuntan etiopatogénicamente a un agotamiento de los primeros fenómenos inmunológicos en los cuales se habría producido una presentación del hipotético antígeno del liquen (LPSA) a las células inflamatorias.

8. Diez de nuestros enfermos presentaron signos de displasia epitelial y por consiguiente consideramos muy importante el estudio biopsico en todos los casos de liquen para establecer un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes que tengan un riesgo potencial de malignización.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Abbey L., Shklar G.**
Histochemistry of oral lichen planus.
Oral Surg. (1971) 31: 226-233.
- 2 Abell E., Presbury DG., Marks R. and Ramnarain D.**
The diagnostics significance of immunoglobulin and fibrin deposition in lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1975) 93: 17-24.
- 3 Abramova Von EJ.**
Lichen ruber planus der mundhöhle.
Dermatol. Wschenschr. (1968) 154: 315-323.
- 4 Addy M., Pimlott S., Thaw M.**
The oral retention of prednisolone mouth washes-effects of concentration and time.
J. Oral Med. (1986) 41: 82-87.
- 5 Ader R.**
Psychoneuroimmunology.
New York: Academic Press (1981).
- 6 Altman J., Perry HO.**
The variations and course of lichen planus.
Arch. Dermatol. (1961) 84: 179-191.
- 7 Allen CM., Camisa C., Grimwood R.**
Lichen planus pemphigoides: report of a case with oral lesions.
Oral Surg. (1987) 63: 184-188.

- 8 Allen C., Beck F., Rossie K., Kaul Th.**
Relation of stress and anxiety to oral lichen planus.
Oral Surg. (1986) 61: 44-46.
- 9 Andreasen JO.**
Oral lichen planus. A histologic evaluation of ninety-seven cases.
Oral Surg. (1968) 25: 158-166.
- 10 Andreasen JO.**
Oral lichen planus: A Clinical Evaluation of 115 cases.
Oral Surg. (1968) 25: 31-42.
- 11 Armed Forces Institute of Pathology.**
Manual of histologic staining methods.
3rd ed. Ed. Lee G. Luna HT (ASCP). The Blakinston Division. Mc Graw -
Hill Book Company Washington (E.U.A.) (1968).
- 12 Arndt KA.**
Lichen planus like eruptions.
Cutis (1971) 8: 353-357.
- 13 Aronson IK., Soltani K., Palk KI., Rubenstein D., Lorinez AL.**
Triad of lichen planus, myasthenia gravis and thymoma.
Arch. Dermatol. (1978) 114: 255-258.
- 14 Atkinson K., Munro V., Vasak E., Biggs J.**
Mononuclear cell subpopulations in the skin defined by monoclonal
antibodies after HLA-identical sibling marrow transplantation.
Br. J. Dermatol. (1986) 114: 145-160.

- 15 **Audry M.** (Citado por Shklar: 282)
Sur un type clinique de lichen plan.
J. Mal. Cut. Syph. (1894) 8: 12.
- 16 **Aufdemorte T., De Villez R., Giesecker D.**
Griseofulvin in the treatment of three cases of oral erosive lichen planus.
Oral Surg. (1983) 55: 459-462.
- 17 **Baart de la Faille-Kuyper EH., y Baart de la Faille H.**
An immunofluorescence study of lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1974) 90: 365-371.
- 18 **Bagan JV., Jorda E., Mestre S., Agramunt J., Roig C.**
El liquen plano en la mucosa oral.
Av. Odontoest. (1986) 2: 17-21.
- 19 **Bagar JV., Peydro A., Vera F.**
Leucoplasia bucal. Estudio clínico de 33 pacientes.
Rev. Esp. Estomatol. XXXIII (1985) 3: 195-204.
- 20 **Bagán JV., Vera F.**
Patología de la Mucosa Oral.
Ed. Syntex Latino. Barcelona, España (1988): 84-91.
- 21 **Bagán JV., Silvestre FJ., Mestre S., Gisbert C., Bermejo A., Agramunt J.**
Treatment of lichen planus with griseofulvin.
Oral Surg. (1985) 60: 608-610.

- 22 Bagán JV., Alapont L., Millan MA., Castell A.**
Estudio mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta de determinantes antígenos anómalos en el liquen plano oral.
Arch. Odontoestomatol. (1988) 4: 357-360.
- 23 Bagán JV., Alapont L., Millan MA., Castell A., Vera-Sempere F.**
Inmunofluorescencia directa del liquen plano oral.
Arch. Odontoestomatol. (1988) 4: 353-356.
- 24 Bagán JV., Jordá E., Mestre S., Silvestre FI, Agramunt J., y Gisbert G.**
Transformación maligna del liquen plano: Estudio a propósito de un caso.
Estomat. (1985) 5: 21-27.
- 25 Bagán Sebastián JV.**
Liquen plano oral: estudio clínico, histopatológico e inmunohistoquímico.
Proyecto de Investigación de la Oposición a la Cátedra. Valencia (1989).
- 26 Bagán JV., Peydró A., Vera Sempere FJ.**
Estudio ultraestructural del liquen plano oral. Análisis de 10 casos.
Arch. Odontoestomatol. (1988) 4: 9-14.
- 27 Banoczy J., Roed-Petersen B., Plindborg JJ. Inovary J.**
Clinical and histologic studies on electricgalvanically induced oral white lesions.
Oral Surg. (1979) 48: 319-323.

- 28 Bánóczy J.**
Oral Leukoplakia and other white lesions of the oral mucosa related to dermatological disorders.
J. Cut. Pathol. (1983) 10: 238-256.
- 29 Bascones A., Velázquez J., Urizar M.**
Algunos aspectos del liquen plano de las mucosas bucales.
Rev. Esp. Estomatol. (1977) 3: 171-184.
- 30 Bascones A., Llanes F.**
Medicina Bucal.
1ª ed. Ed. Avances Médico-Dentales. Madrid (1991): 98-119.
- 31 Becker J., Löning Th., Reichart P., Hartmann N.**
Oral lichen planus: characterization of immunocompetent cells with hybridoma antibodies.
J. Oral Pathol. (1983) 12: 117-123.
- 32 Berbis P., Devaux J., Benveniste MJ., Perrimond H., Privat Y.**
Severe Erosive lichen planus and Polycythemia vera in an Adolescent.
Dermatológica (1987) 174: 244-248.
- 33 Bermejo Fenoll A., García Ballesta G., Bagán Sebastián JV., Bermejo Fenoll MA.**
Gingivitis Descamativa. Consideraciones acerca de tres casos.
Rev. Esp. Estom. XXXIII (1985) 3: 181-194.

- 34 Bermejo A., Bermejo MD., Román P., Botella R., Bagán JV.**
Lichen planus with simultaneous involvement on the oral cavity and genitalia.
Oral Surg. (1990) 69: 209-216.
- 35 Bermejo A., López Jornet MP.**
Líquen plano oral y síndrome de Sjögren. Dos casos de asociación.
Av. Odontoestomatol (1991) 7: 29-38.
- 36 Black MM.**
The pathogenesis of lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1972) 86: 302-305.
- 37 Black MM.**
What is going on in lichen planus?
Clin. Exp. Dermatol. (1977) 2: 303-310.
- 38 Blancherau C., Pullk M.**
Lichen plan érosif-endobuccal: penser à une hépatopathie chronique.
Actual. Odontostomatol. (1990) 44: 89-94.
- 39 Blank R.**
Psychosomatic factors in oral disease.
J. Oral Med. (1968) 23: 43-49.
- 40 Bolsnic S., Frances C., Branchet MC., Szplirglas H. Le Charpentier Y.**
Inmunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: diagnostic and pathophysiologic aspects.
Oral Surg. (1990) 70: 462-465.

- 41 Bolewska J., Holmstrup P., Moller-Madsen B., Kenrad B., Danscher G.**
Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosa, oral mucosal lesions of lichen planus and contact lesions associated with amalgam.
J. Oral Pathol. (1990) 19: 39-42.
- 42 Bolewska J., Reibel J.**
T Lymphocytes, Langerhans cells and HLA-DR expression on keratinocytes in oral lesions associated with amalgam restorations.
J Oral Pathol. (1989) 18: 525-528.
- 43 Borello ED.**
Las lesiones blancas de la mucosa bucal. Ed. La Médica.
Rosario, Argentina, (1971): 63-80.
- 44 Botazzo GF., Florin-Christensen A., Doniach D.**
Islet cell antibodies in diabetes mellitus with polyendocrine deficiencies.
Lancet (1974) 2: 1279-1283.
- 45 Bouquot JE.**
Leukoplakia, lichen planus and other oral keratoses on 23.616 white americans over the age of 35 years.
Oral Surg. (1986) 61: 373-381.
- 46 Breathnach SM.**
Current understanding of the aetiology and clinical implications of cutaneous graft-versus-host disease.
Br. J. Dermatol. (1986) 114: 139-143.

- 47 Brocq QJ.**
Lichen plan des muqueuses et leuco plasies.
Presse Med. (1919) 27: 277-279.
- 48 Brody I.**
Electron microscopic demonstration of bacteria in the skin of patients
with lichen ruber planus.
Nature (1965) 207: 96-98.
- 49 Burket LW.**
Medicina Bucal.
7ª Ed. Ed. Interamericana, Méjico. (1980): 76-83.
- 50 Calatrava L., Donado M., Jiménez de Leza F.**
Malignización del liquen bucal.
Actas Dermosifiliogr. (1976): 665-672.
- 51 Camisa C., Allen CM.**
Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin.
Oral Surg. (1986) 62: 393-396.
- 52 Camisa C., Allen CM., Bowen B., Olsen RG.**
Indirect immunofluorescence of oral lichen planus.
J. Oral Pathol. (1986) 15: 218-220.
- 53 Caro I.**
Familiar lichen planus.
Arch. Dermatol. (1984) 120: 577-578.

- 54 Cavalcanti V., Catanhede S., Marcucci G., Soares N.**
Lichen sclerosus et atrophicus.
Oral Surg. (1985) 60: 655-657.
- 55 Cawson RA.**
Treatment of oral lichen planus with betamethasone.
Br. Med. J. (1968) 1: 86-87.
- 56 Cawson RA.**
Premalignant lesions in the mouth.
Br. Med. Bull. (1975) 31: 164-168.
- 57 Cawson RA., Spector RG.**
Farmacología Odontológica.
1ª Ed. Ed. Labor. Barcelona (1991): 300-307.
- 58 Cerero R., Esparza G., Seoane J., Legido B., Bascones A.**
Liquen plano de la mucosa oral.
Actualización. Med. Militar (1990) 46: 664-669.
- 59 Cerero R., García-Núñez JA., Alández J., Legido B., Bascones A.**
Psoriasis dérmica y liquen oral: Tres casos.
Av. Odontoestomatol. (1988) 3: 93-98.
- 60 Charlg JH. (citado por Grinspan: 120)**
Desquamative gingivitis or lichen planus.
Clin. Stomatol. Conf. (1965) 6: 32.
- 61 Conklin RJ., Blasberg B.**
Oral lichen planus.
Dermatol. Clin. (1987) 5: 663-673.

- 62 Cooke BEP.**
The oral manifestations of lichen planus: 50 cases.
Br. Dent. J. (1954) 96: 1-9.
- 63 Copeman PWM., Tan RSH., Timlin D., Samman PD.**
Familial lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1978) 98: 573-577.
- 64 Cotton DWK., Van Den Hurk JJMA., Van Den Staak WBJM.**
Lichen planus; an inborn error of metabolism.
Br. J. Dermatol. (1972) 87: 341-346.
- 65 Cran JA.**
Lichen planus associated with psoriasis.
Aust. Dent. J. (1966) 11: 429-430.
- 66 Culver GD. (Citado por Shklar: 282)**
A Clinical study of lichen planus.
Arch. Dermatol. Syph. (1920) 1: 43.
- 67 Challacombe SJ.**
Haematological abnormalities in oral lichen planus, candidiasis, leukoplakia and non specific stomatitis.
Int. J. Oral Maxillofac. Surg. (1986) 15: 72-80.
- 68 Chan JKC., NG CS., HM PK.**
A simple guide to the terminology and application of leucocyte monoclonal antibodies.
Histopathology (1988) 12: 461-480.

- 69 Chou MJ., Daniels TE.**
Langerhans cells expressing HLA-DQ, HLA-DR and T₆ antigens in normal oral mucosa and lichen planus.
J. Oral Pathol. (1989) 18: 573-576.
- 70 Christensen E., Holmstrup P., Wiberg-Jorgensen F., Neumann-Jensen B., Pindborg JJ.**
Arterial Blood Pressure in Patients with oral lichen planus.
J. Oral Pathol. (1977) 6: 139-142.
- 71 Christensen E., Holmstrup P., Wiberg-Jorgensen B., Neumann-Jensen B., Pindborg JJ.**
Glucose Tolerance in Patients with oral Lichen planus.
J. Oral Pathol. (1977) 6: 143-151.
- 72 Daftary DK., Bhonsle RB., Murti RB., Pindborg JJ., Mehta FS.**
An oral lichen planus-like lesion in Indian betel tobacco chewers.
Scand. J. Dent. Res. (1980) 88: 244-249.
- 73 Daniels TE., Quadra-White C.**
Direct immunofluorescence in oral mucosal disease: A diagnostic analysis of 130 cases.
Oral Surg. (1981) 51: 38-47.
- 74 De Rivera JLG.**
Psiconeuroendocrinología.
Ed. Interva. Madrid, España (1981): 67-74.

- 75 De Graciansky P., Boulle S.**
Skin diseases from colour developers.
Br. J. Dermatol. (1960) 78: 297-298.
- 76 De Graciansky P., Boulle S., Cardot J.**
Eruptions lichénoides et lichen planovraies chez les ouvriers du développement des films en couleurs.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. (1958) 65: 498-504.
- 77 De Jong WFB., Albrecht M., Banoczy J., Van Der 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: 221-225.
- 78 De Panfilis G. Manara G., Manfredig, Allegra F.**
Imbalance in phenotypic expression of T cell subpopulations during different evolutionary stages of lichen planus lesions.
Acta Derm. Venereol. (Stockoh) (1983) 63: 369-375.
- 79 Dechambre A., Cereboullet L. (Citado por García Pérez: 108)**
Dictionnaire Encyclopedique des Sciences Medicales. Tomo 54.
Ed. G. Masson. Paris, Francia, (1864-1869).
- 80 Dechaume M., Puyen J., Pirlous M. (Citado por García Pérez: 108)**
Le lichen plan isolé de la muqueuse buccale.
Presse Med. (1957) 94: 2133-2135.

- 81 Degos R., Delort J., Clivatte J., Kaufmann P.** (Citado por García Pérez: 108)
Lichen plan et eruption bulleuse, discussion du lichen plan bulleux.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. (1956) 63: 326-328.
- 82 Dockrell HM. and Greenspan JS.**
Histochemical identification of T cells in oral lichen planus.
Oral Surg. (1979) 48: 42-46.
- 83 Drinnan AJ., Fischman SL.**
Controversies in oral medicine.
Dent. Clin. North. Am. (1990). 34: 159-169.
- 84 Dubreuilh W.** (Citado por Shklar: 282)
Histologie du lichen plan des muqueuses.
Ann. Dermatol. (1906) 7: 123.
- 85 Dusek JJ., Frick WG.**
Lichen planus: Oral Manifestations and Suggested Treatments.
J. Oral Maxillofac. Surg. (1982) 40: 240-244.
- 86 Eady RAJ., Cowen T.**
Half and half cells in lichen planus. A possible clue to the origin and early formation of colloid bodies.
Br. J. Dermatol. (1978) 98: 417-423.
- 87 Eisen D., Griffiths CEM., Ellis ChN. Nickoloff BJ., Voorhees JJ.**
Cyclosporin wash for oral lichen planus.
Lancet (1990) 335: 535-536.

88 El Labban NG.

Light and electron microscopies studies of colloid bodies in lichen planus.

J. Periodont. Res. (1970) 5: 315-324.

89 El Labban NG., Kramer IRH.

Civatte bodies and the actively dividing epithelial cells in oral lichen planus.

Br. J. Dermatol. (1974) 90: 13-23.

90 El Labban NG., Kramer IRH.

Light and electron microscopic study of liquefaction degeneration in oral lichen planus.

Arch. Oral Biol. (1975) 20: 653-657.

91 Ellis FA.

Histopathology of lichen planus based on analysis of one hundred biopsy specimens.

J. Invest. Dermatol. (1969) 48: 143-148.

92 Erpenstein H.

Periodontal and prosthetic treatment in patients with oral lichen planus.

J. Clin. Periodontol. (1985) 12: 104-112.

93 Esparza G., Cerero R., Ramos JM., Rodrigo MA., Bascones A.

Gingivitis descamativa crónica: Estudio clínico, histopatológico e inmunológico de tres casos.

Av. Odontoestomatol. (1988) 3: 106-112.

- 94 Eversole LR., Ringer M.**
The role of dental restorative metals in the pathogenesis of oral lichen planus.
Oral Surg. (1984) 57: 383-387.
- 95 Farthing PM., Cruchley AT.**
Expression of MHC class II antigens (HLADR, DP and DQ) by keratinocytes in oral lichen planus.
J. Oral Pathol. (1989) 18: 305-309.
- 96 Farthing PM., Matear P., Cruchley AT.**
The activation of Langerhans cells in oral lichen planus.
J. Oral Pathol. (1990) 19: 81-85.
- 97 Ferguson MM., Simpson NB., Hammersley N.**
The treatment of erosive lichen planus with a retinoide-etretinate.
Oral Surg. (1984) 58: 283-287.
- 98 Ferguson MM., Wiesinfeld D., MacDonald DG.**
Oral Mucosal Lichenoid eruption due to Fenclofenac.
J. Oral Med. (1984) 39: 39-40.
- 99 Fernández E., Jaar HE.**
Análisis de aspectos psicodinámicos de la relación odontoestomatólogo-paciente. I parte: Simbolismos de la cavidad bucal.
Av. Odontoestomatol. (1991) 7: 397-400.
- 100 Finne K., Göransson K., Winckler L.**
Oral lichen planus and contact allergy to mercury.
Int. J. Oral Surg. (1982) 11: 236-239.

101 Firth NA., Reade PC.

Comparison of eosinophil densities in oral mucosa lichen planus and lichenoid drug reactions.

J. Oral Pathol. (1990) 19: 86-88.

102 Fonseca Capdevila E.

Contribución al estudio etiopatogénico del liquen plano oral.

Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. 20 julio 1989.

103 Freeman ZR., Irvine WJ., Feek CM., Lemmark A., Hven A., Steiner DF., Ruffenstein AH.

Cytoplasmic and islet cell antibodies in insulins-dependent diabetes.

Proceedings of the Edimburgh International Symposium (I). The immunology of diabetes. Ed. Edimburgh (1979).

104 Fry L., Whitters M.

Lichen planus: Failure to cultivate viruses or mycoplasma.

Br. J. Dermatol. (1968) 80: 384-386.

105 Fuentes JA., Del Río J., Flores J.

Neurotransmisión por péptidos. En "Neurofarmacología fundamental y clínica".

Ed. Universidad de Navarra (EUNSA) (1983): 591-641.

106 Fulling HJ.

Cancer development in oral lichen planus. A follow-up study of 327 patients.

Arch. Dermatol. (1973) 108: 667-669.

- 107 Gabriel SA., Bennett Jenson A., Hartmann D., Bottomley WK.**
Lichen planus: possible mechanisms of pathogenesis.
J. Oral Med. (1985) 40: 56-59.
- 108 García Pérez A.**
Liquen.
Ed. Syntex Iberica. Barcelona, España, (1970).
- 109 Gauro M., Hernández-Vicente L., Unamuno Pérez P., Martín Pascual A.**
Aspectos psicossomáticos de la alopecia areata y liquen.
Actas Dermo. Sifiliográficas (1977) Sep-Oct: 563-568.
- 110 Giannotti B., De Panfills G., Manara GC., Allegra F.**
Macrophage - T lymphocyte interaction in lichen planus.
Arch. Dermatol. Res. (1983) 275: 35-40.
- 111 Gibstine CF. and Esterly NA.**
Lichen planus in monozygotic twins.
Arch. Dermatol. (1984) 120: 580.
- 112 Glunta JL.**
Reticular mandibulas gingival ridges.
J. Periodontol. (1986) 57: 247-250.
- 113 Glustina TA., Steward JCB., Ellis CN., Regezi JA., Annesley T., Woo TY., Voorhees JJ.**
Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus.
Arch. Dermatol. (1986) 122: 534-536.

- 114 Glickman I., Smolow J.**
Histopathology and histochemistry of chronic desquamative gingivitis.
Oral Surg. (1966) 21: 325-332.
- 115 Goldstein BH., Katz SM.**
Inmunofluorescent findings in oral bullous lichen planus.
J. Oral Med. (1979) 34: 8-12.
- 116 Gougerot MH. (Citado por Grinspan: 120)**
Notions nouvelles sur le lichen plan des muqueuses bucco-linguales.
Rev. Stomatol. (1936) 38: 856.
- 117 Gougerot MH., Blum P., Bralez J. (Citado por Grinspan: 120)**
Forme nouvelle de lichen buccal atypique: forme xérostomique précédant de deux ans un lichen typique.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. (1935) 42: 431.
- 118 Gougerot MH. (Citado por Grinspan: 120)**
Diagnóstico de las pigmentaciones cutáneas. Importancia de una noción nueva: los líquenes pigmentógenos.
El Día Médico (1936) 8: 41.
- 119 Griffin CJ., Jolly M., Smythe JD.**
The fine structure of epithelial cells in normal and pathological buccal mucosa. II Colloid body formation.
Austr. Dent. J. (1980) 25: 12-19.
- 120 Grinspan D.**
Enfermedades de la boca.
Vol. II. Ed. Mundi. Buenos Aires, Argentina, (1975): 1383-1412.

- 121 Grinspan D., Píga J., Villapol LO., Schnelderman J., Berdichesky R., Palose D., Faerman J.**
Lichen ruber planus de la muqueuse buccale. Son association a un diabete.
Bull. Soc. Française de Derm. Syph. (1966) 73: 898-899.
- 122 Grinspan D., Díaz J., Abulafia J., Villapol I., Schnelderman J., Palese D., Berdichesky R.**
Notre experience sur le lichen ruber planus de la muqueuse buccale.
Ann. Dermatol. Syph. (1966) 93: 531-542.
- 123 Grupper C., Avril J. (Citado por Bagán: 18)**
Lichen erosif buccal diabete et hypertension (Syndrome de Grinspan).
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr. (1965) 72: 721.
- 124 Gruppo Italiano Studi Epidemiologici In Dermatología.**
Epidemiological evidence of the association between lichen planus and two immune-related lesions.
Arch. Dermatol. (1991) 127: 688-691.
- 125 Halevy S., Zamir R., Gazit E., Feuerman EJ.**
HLA system in relation to carbohydrate metabolism in lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1979) 100: 683-686.
- 126 Halevy S., Ingber A., Sandbank M.**
The role of abnormal glucose tolerance, human lymphocyte antigen (HLA) typing and urolithiasis in lichen planus.
J. Am. Acad. Dermatol. (1986) 14: 134-135.

- 127 Hall WB.**
Mast cells in desquamative gingivitis, lichen planus and pemphigoid.
Oral Surg. (1969) 28: 646-659.
- 128 Hamburger J., Potts AJC.**
Non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral lichenoid reactions.
Br. Med. J. (1983) 287: 1248.
- 129 Hampf B., Malmström M., Aalberg V., Hannula J., Vikkula J.**
Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus.
Oral Surg. (1987) 63: 429-432.
- 130 Hashimoto K., Dibella RJ., Shklar G., Lever W.**
Electron microscopic studies of oral lichen planus.
G. Ital. Dermatol. Venereol. (1966) 107: 767-788.
- 131 Hatchuel DA., Peters E., Lemmer J., Hille JJ., McGaw WT.**
Candidal infection in oral lichen planus.
Oral Surg. (1990) 70: 172-175.
- 132 Hay KD., Reade PC.**
Methyl-dopa as a cause of oral mucous membrane reactions.
Br. Dent. J. (1978) 145: 195-203.
- 133 Heggie AAC., Lacy M., Reade C.**
An example of the use of quantitation in histological diagnosis by a comparison of normal human cheek mucosa and cheek mucosa affected by lichen planus.
J. Oral Pathol. (1985) 14: 483-490.

- 134 Hewitt J., Pellisse M., Lossoma-Leibowith M., Sedel D., Fisch Esser D., Moyal-Barranco M., Francés C.**
Le syndrome vulvo-vagino-gingival (nouveau groupement caractéristique du lichen plan érosif plurimuqueux).
Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. (1985) 86: 57-65.
- 135 Heyden G., Arwill T., Gisslén H.**
Histochemical studies on lichen planus.
Oral Surg. (1974) 37: 239-248.
- 136 Hippocrate.**
Oeuvres Complètes d'.
Ed. B. Baillière. Paris, Francia, (1846).
- 137 Holmstrup P., Pindborg JJ.**
Erythroplakic lesions in relation to oral lichen planus.
Acta.Dermatol. (Suppl.) (1979) 59: 77-84.
- 138 Holmstrup P., Dabelsteen E.**
Changes in carbohydrate expression of lichen planus affected oral epithelial cell membranes.
J. Invest. Dermatol. (1979) 73: 364-367.
- 139 Homstrup P., Westborg A., Westergaard J.**
Effect of dental plaque control on gingival lichen planus.
Oral Surg. (1990) 69: 585-590.
- 140 Horch HH., Gerlach KL., Schaefer HE.**
CO₂ laser surgery of oral premalignant lesions.
Int. J. Oral Maxillofac. Surg. (1986) 15: 19-24.

- 141 Hornstein OP., Stühler C., Schiner E., Simon M. Jr.**
Lichen ruber und Diabetes mellitus. Pathogenetische beziehungen?
Hautart (1984) 35: 287-291.
- 142 Howell FV., Rick GM.**
Oral lichen planus and diabetes, a potential syndrome.
California Dental Association (1973) 1: 58-59.
- 143 Hyman GA., Fingerhut B., Zegarelli EV., Zegarelli DJ., Zegarelli-Schmidt EC.**
Autoradiographic studies of oral lichen planus.
Oral Surg. (1982) 54: 172-177.
- 144 Jacob FM. (Citado por Shklar: 282)**
Some Studies on lichen planus Based of the Study of 179 Cases.
Arch. Dermatol. Syph. (1920) 2: 607.
- 145 Jacob FM., Helmbold TR. (Citado por Scully: 212)**
Bacteriologic studies on lichen planus: preliminary report.
Arch. Dermatol. Syph. (1933) 27: 472.
- 146 Jamison TH., Cooper NM., Epstein WV.**
Lichen planus and discoid lupus erythematosus.
Arch. Dermatol. (1978) 114: 1039-1042.
- 147 Jänner M., Muissus E., Rohde B.**
Lichen planus als fakultative Präkenzerose.
Dermatol. Wochenschr. (1967) 153: 513-518.

- 148 Jarret A., Witham KM., Hardy JA.**
Enzyme changes in lichen planus.
Arch. Dermatol. Forsch. (1975) 252: 257-266.
- 149 Johnson FR., Fry L.**
Ultrastructural observations on lichen planus.
Arch. Dermatol. (1967) 95: 596-607.
- 150 Jolly M.**
Lichen planus and its association with diabetes mellitus.
The Medical Journal of Australia (1972) 1: 990-992.
- 151 Jones LE., Dolby AE.**
Descamative gingivitis associated with psoriasis.
J. Periodontol. (1972) 43: 35-37.
- 152 Jontell M. Scheynius A., Öhman SC., Magnusson B.**
Expression of Class II transplantation antigens by epithelial cells in oral candidosis, oral lichen planus and gingivitis.
J. Oral Pathol. (1986) 15: 484-488.
- 153 Jontell M., Hansson HA., Nygren H.**
Mast cells in oral lichen planus.
J. Oral Pathol. (1986) 15: 273-275.
- 154 Jontell M., Watts S., Wallström M., Levin L., Sjöberg V.**
Human papilloma virus in erosive oral lichen planus.
J. Oral Pathol. (1990) 19: 273-277.

- 155 Jungell P., Konttinen YT., Nortamo P. Malmström M.**
Immunoelectron microscopic study of distribution of T cell subsets in oral lichen planus.
Scand. J. Dent. Res. (1989) 97: 361-367.
- 156 Kaplan B., Barnes L.**
Oral Liquen Planus and Squamous Carcinoma (Case report and Update of the Literature).
Arch. Otolaryngol. (1985) 111: 543-547.
- 157 Kaposi M.**
Pathologie et traitement des maladies de la peau.
Ed. G. Masson. Paris, Francia, (1891).
- 158 Katz RW., Brahim JS., Travis WD.**
Oral squamous cell carcinoma arising in a patient with long-standing lichen planus. A case report.
Oral Surg. (1990) 70: 282-285.
- 159 Katz M., Pisanti S.**
Oral erosive lichen planus and chronic active hepatitis.
J. Am. Acad. Dermat. (1985) 12: 719.
- 160 Kaugars GE., Svirsky JA.**
An update on the dysplastic/carcinomatous transformation of oral lichen planus.
J. Oral Med. (1982) 37: 75-79.

- 161 Keszler A., Cabrini RL**
Histometric study of leukoplakia, lichen planus and carcinoma in situ of oral mucosa.
J. Oral Pathol. (1983) 12: 330-335.
- 162 Klipi AM.**
Activation marker analysis of mononuclear cell infiltrates of oral lichen planus in situ.
Scand. J. Dent. Res. (1987) 95: 174-180.
- 163 Klauder JV.**
Lichen planus - Like eruption caused by color developer.
Arch. Dermatol. (1960) 81: 1051-1052.
- 164 Knudsen E.**
Lichen planus - Like eruption caused by color developer.
Arch. Dermatol. (1964) 89: 357-359.
- 165 Kofoeld ML., Wantzin GL.**
Familial lichen planus. More frequent than previously suggested?
J. Am. Acad Dermatol. (1985) 13: 50-54.
- 166 Köhler G., Milstein C. (Citado por Chan JKC: 68)**
Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.
Nature. (1975) 256: 495-497.

- 167 Konttinen YT., Malmström S., Reitamo E., Tolvanen A., Seppä and K. Sirellus.**
Oral lesions in lichen planus and systemic Lupus erythematosus.
A Histochemical and Immunohistochemical Study. Acta. Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. (1982) 90: 295-299.
- 168 Kovesi G., Banoczy J.**
Follow up studies in oral lichen planus.
Int. J. Oral Surg. (1973) 2: 13-19.
- 169 Kramer IRH., Lucas RB., El-Labban N., Lister L.**
Computer-aided cluster and discriminant analyses of the histologic features of some oral lesions.
J. Dent. Res (1969) 48: 1096-1102.
- 170 Kramer IRH., El-Labban NG., Sonkodi S.**
Further studies on lesions of the oral mucosa using computer-aided analyses of histological features.
Br. J. Cancer (1974) 29: 223-231.
- 171 Kramer IRH., Pindborg JJ., Bezroukov V., Infrri JJ.**
World Health Organization guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions.
Comm. Dent. Oral Epidemiol. (1978) 6: 1-24.
- 172 Kramer IRH., Lucas RB., El-Labban N., Lister L.**
The use of discriminant analysis for examining the histological features of oral keratoses and lichen planus.
Br. J. Cancer (1970b) 24: 673-686.

- 173 Kramer IRH., Lucas RB., El Labban N., Lister L.**
A computer-aided study on the tissue changes in oral keratosis and lichen planus, and an analysis of case groupings by subjective and objective criteria.
Brit. J. Cancer (1970 a) 24: 407-424.
- 174 Krutchkoff DJ., Cutler L. Laskowski S.**
Oral L.P.; the evidence regarding potential malignant transformation.
J. Oral Pathol. (1978) 7: 1-7.
- 175 Krutchkoff DJ., Eisenberg E.**
Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity.
Oral Surg. (1985) 60: 308-315.
- 176 Lacy MF., Reade PC., Hay K.**
Lichen planus: A theory of pathogenesis.
Oral Surg. (1983) 56: 521-526.
- 177 Lamey PJ., Gibson J., Barclay SC., Miller S.**
Grinspan's syndrome: A drug-induced phenomenon?
Oral Surg. (1990) 70: 184-185.
- 178 Laskaris G., Sklavounou A., Angelopoulos A.**
Direct immunofluorescence in oral lichen planus.
Oral Surg. (1982) 53: 483-487.
- 179 Laskaris G., Dimitriou M., Angelopoulos A.**
Immunofluorescent studies in desquamative gingivitis.
J. Oral Pathol. (1981) 10: 398-407.

- 180 Laufer J., Kuffer R.**
Le lichen plan buccal.
Paris. Ed. G. Masson (1970): 214-217.
- 181 Laurberg G. y cols.**
Treatment of lichen planus with acitretin.
J. Am. Acad. Dermatol. (1991) 24: 434-437.
- 182 Lenkei R., Biberfeld G., Buligescu L., Tovar S., Biberfeld P., Hillborn L., Magnus L.**
Antibodies against basal cell layer: an association with chronic hepatitis B.
Clin. Immunol. Immunopathol. (1983) 26: 436-444.
- 183 Lennhoff C. (Citado por Scully: 270)**
Spirochetes in aetiologically obscure diseases.
Act. Derm. Venereol. (Stockh) (1948) 28: 295.
- 184 Lewer WF., Schaumburg-Lever G.**
Histopathology of the skin.
Ed. 2, Philadelphia. J.B. Lippincott Company (1975), Philadelphia 147-152.
- 185 Lind PO., Stromme Koppang H.; y Aas E.**
Malignant transformation in oral lichen planus.
Int. J. Oral Surg. (1985) 14: 509-516.

- 186 Lind PO., Hurlen B., Stromme Koppang H.**
Electrogalvanically-induced contact allergy of the oral mucosa.
J. Oral Surg. (1984) 13: 339-345.
- 187 Little EG. (Citado por Shklar: 282)**
Lichen planus.
J. Cut. Dis. (1919) 37: 639.
- 188 Lobos N., Martínez B., Fernández J.**
Variaciones en el diagnóstico histológico de displasia intraepitelial.
Av. Odontoestomatol. (1985) 1: 261-264.
- 189 Löning Th., Schmitt D., Becker WM., Weiß J., Jäner M.**
Application of the Biotin-Avidin System for Ultrastructural Identification
of Suppressor/Cytotoxic Lymphocytes in Oral Lichen Planus.
Arch. Dermatol. Res. (1982) 272: 117-180.
- 190 Lovas JG., Harsanyi BB., Eigeneldy AK.**
Oral lichenoid dysplasia. A clinico pathologic analysis.
Oral Surg. (1989) 68: 57-63.
- 191 Lowe NJ., Cudworth AG., Woodrow JC.**
HLA antigen in lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1976) 95: 169-171.
- 192 Lowental U., Pisanti S.**
Oral lichen planus according to the Modern Medical Model.
J. Oral Med. (1984) 39: 224-226.

193 Lozada F., Silverman S. Jr.

Topically applied fluocinonide in an adhesive base in the treatment of oral vesiculoerosive diseases.

Arch. Dermatol. (1980) 116: 898-901.

194 Lozada F.

Prednisone and azathioprine in the treatment of patients with vesiculoerosive oral diseases.

Oral Surg. (1981) 52: 257-260.

195 Lucas Tomás M.

Medicina Oral.

1ª ed. Ed. Salvat. Madrid (1988): 86-99.

196 Lundström IMC., Goran K.

Salivary gland function and changes in patients with oral lichen planus.

Scand. J. Dent. Res. (1982) 90: 443-458.

197 Lundström IM.

Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus.

Int. J. Oral Surg. (1983) 12: 147-152.

198 Lundström IMC.

Allergy and corrosion of dental materials in patients with oral lichen planus.

Int. J. Oral Surg. (1984) 13: 16-24.

- 199 Lundström IM.**
Serum immunoglobulins and autoantibodies in patients with oral lichen planus.
Int. J. Oral Surg. (1985) 14: 259-268.
- 200 Lynch FW.**
An apparent association of lichen planus with vascular hypertension.
J. Invest. Dermatol. (1949) 13: 43-45.
- 201 Lynch, MA, Brightman VI., Greenberg MS.**
Burket's oral Medicine. Diagnosis and Treatment.
8^a ed. J.B. Lippincott Co. Philadelphia. E.U.A., (1984) 271 - 292
- 202 Malmtröm M., Konttinen YT., Jungell P., Bergroth V., Segerberg-Konttinen M., Nordström D.**
Lymphocyte Activation in Oral lichen planus in Situ.
Am J. Clin. Pathol. (1988) 89: 329-334.
- 203 Marder MZ., Deesen KC.**
Transformation of oral lichen planus to squamous cell carcinoma: a literature review and report of case.
J.A.D.A. (J. Am. Dent. Ass.) (1982) 105: 55-60.
- 204 Mason D.**
First Oral Medicine World Workshop.
June 1988. J. Oral Pathol. (1989) 18: 18-20.

- 205 Matthews JB., Scully CM., Potts JC.**
Oral lichen planus an immunoperoxidase study using monoclonal antibodies to lymphocyte subsets.
Br.J. Dermatol. (1984) 3: 587-595.
- 206 Matthews JB., Basu MK., and Potts JC.**
Macrophages in oral lichen planus.
J. Oral Pathol. (1985) 14: 553-558.
- 207 Mc Clatchey KD., Silverman S Jr., Hansen LS.**
Studies on oral lichen planus. III Clinical and histologic correlations in 213 patients.
Oral Surg. (1975) 39: 122-129.
- 208 McMillan EM.**
Monoclonal Antibody Patterns in Cutaneous Lymphoid Infiltrates.
Dermatologic Clinics (1985) 3: 593-603.
- 209 Miller TN. (Citado por Wyatt: 343)**
Myasthenia Gravis, ulcerative colitis and lichen planus.
Proc. Roy. Soc. Med. (1971) 64: 807.
- 210 Miranda A., García Muñoz M., Quiñones PA., Pérez-Oliva N.**
Liquen plano por revelador CD-2.
Actas Dermo. Sifiliográficas (1978) May-Jun: 127-134.
- 211 Mobacken H., Hersle K., Sloberg K., Thlander H.**
Oral lichen planus: hypersensitivity to dental restoration material.
Contact Dermatitis (1984) 10: 11-15.

- 212 Mobacken H., Nilsson LA., Olsson R. Sjöberg, K.**
Incidence of liver disease in chronic lichen planus of the mouth.
Act. Derm. Venerol. (1984) 64: 70-73.
- 213 Montgomery H., Hill WR.**
Lichen sclerosus et atrophicus.
Arch. Dermatol. Syph. (1940) 42: 775-779.
- 214 Mora RG., Nesbitt LT., Brantley JB.**
Lichen planus pemphigoides: clinical and immunofluorescent findings in four cases.
Am. Acad. Dermatol. (1983) 8: 331-336.
- 215 Mozzanica N., Cattaneo A., Legori A., Pigatto P., Finzi AF.**
Immunohistologic evaluation of the effect of cyclosporine treatment on the lichen planus immune infiltrate.
J. Am. Acad. Dermatol. (1991) 24: 550-554.
- 216 Mund PR., Bhonsle RB., Daftary DK., Mehta FS.**
Oral lichen planus associated with pigmentation.
J. Oral Med. (1979) 34: 23-24.
- 217 Mumford DB., Morgan JK.**
The use of cortisone in lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1956) 68: 258-261.

- 218 Murti PR., Daftary DK., Bhonsle RB., Gupta PC., Mehta FS., Pindborg JJ.**
Malignant potential of oral lichen planus: observations in 722 patients from India.
J. Oral Pathol. (1984) 15: 71-77.
- 219 Myall RWT, Howell RM.**
A rational approach to biopsy.
J. Oral Med (1971) 26: 71-74.
- 220 Nadji M.**
Immunoperoxidase Techniques I. Facts and Artifacts.
Am. J. Dermatopath. (1986) 8: 32-36.
- 221 Nakane PK., Pierce GB. Jr. (citado por Serrano Figueras: 279)**
Enzyme-labeled antibodies: preparation and application for the localization of antigen.
J. Histochem. Cytochem. (1966) 14: 929-931.
- 222 Nerup J., Platz P., Ryder LP., Thomsen M., Sveggard A.**
HLA islet cell antibodies and types of diabetes mellitus.
Diabetes (1978) 27: 247-250.
- 223 Neshkov N.S., Provizion L.N.**
Psoriasis associated with lichen ruber planus.
Vest. Dermatol. Venerol (1980) 1: 54-55.
- 224 Neumann-Jensen B., Holmstrup P., Pindborg JJ.**
Smoking habits of 611 patients with oral lichen planus.
Oral Surg. (1977) 43: 410-15.

- 225 Nigam PK., Lata Sharma, Agrawal IK, Gurmohan Singh, Khurana SK.**
Glucose tolerance studies in lichen planus.
Dermatológica (1987) 175: 284-289.
- 226 Odykoya O., Gallagher G., Shklar G.**
A Histologic Study of Epithelial Dysplasia in oral lichen planus.
Arch. Dermatol. (1985) 121: 1132-1136.
- 227 Olsen RG., Du Plessis DP., Schulz EJ., Camisa C.**
Indirect immunofluorescence microscopy of lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1984) 110: 9-15.
- 228 Olsen RG., Du Plessis DP., Schulz EJ., Gillet W.**
Lichen planus dermopathy: Demonstration of a lichen planus specific epidermal antigen in affected patients.
J. Clin. Lab. Immunol. (1983) 10: 103-106.
- 229 Palacín Forgue A.**
Técnicas inmunohistoquímicas.
1ª ed. Ed. ATOM. Barcelona (1984): 31-41.
- 230 Panconesi E., Petrini N.**
The future is here. Cutaneous psychoneuroimmunology as a premise. In "Stress and skin diseases: psychosomatic dermatology".
Clinics in Dermatology. J.B. Lippincott Co. Philadelphia, E.U.A. (1984)
2: 78-93.

- 231 Pardo Mindan J.**
Anatomía Patológica General. Volumen I.
1ª ed. Ed. Doyma. Madrid (1991): 273-285.
- 232 Pellisse M., Leibowitch M., Sedel D., y Hewitt J.**
Un nouveau syndrome vulvo-vagino-gingival. Lichen plan érosif pluri-
muqueux.
Ann. Dermatol. Venereol. (1982) 109: 797-798.
- 233 Perales I., Viñuela J., Rioboo R.**
Etiopatogenia del liquen plano. Revisión.
Arch. Odontoestomatol. (1988) 4: 3-8.
- 234 Pihlman K., Hietanen J., Linder E., Reunala T.**
Immunologic findings of oral lichen planus.
Scand. J. Dent. Res. (1985) 93: 336-342.
- 235 Pindborg JJ., Metha FS., Daftary DK., Gupto RC., Bhonsle RB.**
Prevalence of oral lichen planus Among 7.639 Indian Villagers in Kerala,
South India.
Acta Derm. Venereol. (1972) 52: 216-220.
- 236 Pindborg JJ.**
Cáncer y Precáncer Bucal.
Ed. Panamericana. B. Aires (Argentina) 1981: 122-128.
- 237 Pfitigala-Arachchi A., Crane IJ., Scully C., Prime SS.**
Epithelial dendritic cells in pathological human oral tissues.
J. Oral Pathol. (1989) 18: 11-16.

- 238 Plemons JM., Rees TD., Zachariah NY.**
Absorption of a topical steroid and evaluation of adrenal suppression in patients with erosive lichen planus.
Oral Surg. (1990) 69: 688-693.
- 239 Pogrel MA., Weldon LL.**
Carcinoma arising in erosive lichen planus in the midline of the dorsum of the tongue.
Oral Surg. (1983) 55: 62-66.
- 240 Poor V. (Citado por Shklar: 282)**
Zur Anatomie der Schleimhautaffektionen bei lichen planus.
Nilson. Dermatol. Z. (1905) 12: 603.
- 241 Postma C. (Citado por Scully: 270)**
Experiments in the culture of the organism of lichen planus by Jacob and Helmbold's method.
Arch. Derm. Syphilol. (1937) 36: 836.
- 242 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. (1987) 64: 541-543.
- 243 Powell FC., Rogers RS., Dickson ER.**
Lichen planus, primary biliary cirrhosis and penicillamine.
Br. J. Dermatol. (1982) 107: 616.

- 244 Powell SM., Ells JP., Ryan TJ., Vickers HR.**
Glucose tolerance in lichen planus.
Brit. J. Dermatol. (1974) 91: 73-75.
- 245 Powell FC., Rogers RS., Dickson ER. and Breannan Moore S.**
An association between HLA-DR1 and lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1986) 114: 473-478.
- 246 Puchalski Z., Szlendak L.**
Angst als Zustand und Angst als Persönlichkeitseigenschaft bei Kranken mit lichen ruber planus.
Z. Hautkr (1983) 58: 1038-1048.
- 247 Pullon PA.**
Ultrastructure of oral lichen planus.
Oral Surg. (1969) 28: 365-371.
- 248 Ragaz A., Ackerman AB.**
Evolution, maturation, and regression of lesions of lichen planus.
Am. J. Dermatopathol (1981) 3: 5-25.
- 249 Rebora A.**
Lichen planus and the Liver.
Lancet (1981) 2: 805-806.
- 250 Rebora A., Rongioletti F., Grosshans E.**
Le syndrome lichen-hépatie.
Ann. Dermatol. Venereol. (1985) 112: 27-32.

- 251 Rebora A., Patri P., Rampini E., Crovato F., Ciravegna G.**
Erosive lichen planus and cirrothc hepatitis.
It. Gen. Rev. Dermatol. (1978) 18: 123-127.
- 252 Rebora A., Rongioletti F.**
Lichen planus and chronic active hepatitis. A retrospective survey.
Acta. Derm. Venereol. (Stockh) (1984) 64: 52-56.
- 253 Regezi JA., Deegan MJ., Hayward JR.**
Lichen planus: immunologic and morphologic identification of the sub-
mucosal infiltrate.
Oral Surg. (1978) 46: 44-52.
- 254 Regezi JA., Stewart JCB., Lloyd RV., Headington JT.**
Immunohistochemical staining of Langerhans cells and macrophages in
oral lichen planus.
Oral Surg. (1985) 60: 396-402.
- 255 Regezi JA., Stewart JCB., Giustina TA.**
Histologic changes associated with the topical use of isotretinoin on
oral lichen planus.
Oral Surg. (1986) 61: 479-484.
- 256 Reibel J., Dabelsteen E., Kenrad B., Buschard K.**
Pattern of distribution of T. Lymphocytes, Langerhans cells and HLA-
DR bearing cells in normal human oral mucosa.
Scand. J. Dent. Res. (1985) 93: 513-521.

- 257 Robbins SL., Cotran RS., Kumar V.**
Patología estructural y funcional.
4ª ed. Ed. Interamericana. Madrid (1990): 169-175.
- 258 Rogers R., Sheridan P., Jordon R.**
Desquamative gingivitis. Clinical, histopathologic, and inmunopathologic investigations.
Oral Surg. (1976) 42: 316-327.
- 259 Sabouraud R. (Citado por Black: 37)**
Sur quelques points d'anatomie pathologique du lichen plan de Wilson.
Ann. Derm. Syphiligr. (1910) 1: 491-505.
- 260 Salto K., Tamura A., Narimatsu H., Tadacuma T., Nagashima M.**
Cloned auto la reactive T cells elicit lichen planus-like lesion in the skin of singenic mice.
J. Inmunol. (1986) 137: 2485-95.
- 261 Saffron MH. (Citado por Copeman: 63)**
Familial lichen planus.
Arch. Derm. Syphilol. (1940) 42: 653.
- 262 Salem G.**
Oral lichen planus among 4277 patients from Gizan, Saudi Arabia.
Community Dent. Oral Epidemiol. (1989) 17: 322-324.
- 263 Sallay K., Kövesi G., y Dörl F.**
Circulating inmune complex studies on patients with oral lichen planus.
Oral Surg. (1989) 68: 567-670.

- 264 Sampson E., Meister F. Jr., Braun RJ., Bell WA.**
Lichen planus: three clinical variations.
Gen. Dent. (1983) 31: 21-23.
- 265 Sarkany I., Gaylarde PM.**
Ultrastructural and light microscopic changes of the epidermo dermal junction.
Trans. St. John's Hosp. Dermatol. Soc. (1971) 57: 139.
- 266 Saurat JH.**
Lichen planus and graft-versus-host disease.
G. It. Derm. Vener. (1982) 117: 369-370.
- 267 Saurat JH., Didlorn-Jean L., Glukman E., Russel A.**
Graft versus host reactiobn and lichen planus like eruption in man.
Br. J. Dermatol (1975) 92: 591-592.
- 268 Saurat JH., Gluckman E., Bussel A., Didlerjean L., Pulesant A.**
The lichen planus-like eruption after bone marrow transplantation.
Br. J. Dermatol. (1975) 92: 675-681.
- 269 Scully C. (Citado por Scully y El-Kom: 270)**
Serum IgG, IgA, IgM, IgD and IgE in lichen planus: no evidence for a humoral immunodeficiency.
Clin. Exp. Dermatol. (1982) 7: 163.

- 270 Scully C. and El-Kom M.**
Lichen planus: review and update on pathogenesis.
J. Oral Pathol. (1985) 14: 431-458.
- 271 Scully C., Boyle P.**
 β_2 microglobulin in lichen planus.
J. Dent. Res. (1982) 61: 758-760.
- 272 Scully C., Potts AJC., Hamburger J., Wiesenfeld D. McKee JI., El Kom M.**
Lichen planus and liver disease: how strong is the association?
J. Oral Pathol. (1985) 14: 224-226.
- 273 Schiødt M., Holmstrup P., Dabelsteen E., Ullman S.**
Deposits of immunoglobulins, complement and fibrinogen in oral Lupus erythematosus, lichen planus, and leukoplakia.
Oral Surg. (1981) 51: 603-608.
- 274 Schiødt M.**
Oral discoid Lupus erythematosus. III A histopathologic study of sixty-six patients".
Oral Surg. (1984) 57: 281-293.
- 275 Schiødt M., Pindborg JJ.**
Histologic differential diagnostic problems for oral discoid Lupus erythematosus.
Int. J. Oral Surg. (1976) 5: 250-252.

- 276 Schiødt M., Pindborg JJ.**
Oral Discoid Lupus erythematosus I. The validity of previous histopathologic diagnostic criteria.
Oral Surg. (1984) 57: 46-51.
- 277 Seehafer JR., Rogers RS., Fleming CR., Dickson ER.**
Lichen planus like lesions caused by penicillamine in primary biliary cirrhosis.
Arch. Dermatol. (1981) 117: 140-142.
- 278 Seoane J., Sánchez M., Romero MA., Gómez A., Esparza GC., Cerrero R.**
Liquen plano de la mucosa oral en el curso clínico de hepatitis crónica activa. Presentación de dos casos.
Av. Odontoestomatol. (1991) 7: 109-112.
- 279 Serrano Figueras S., Cerdón Cardó C., Corominas Torres JM.**
Inmunohistoquímica (1).
Med. Clínica (1985) 84: 366-372.
- 280 Shafer WG.**
A Textbook of oral pathology.
4^a ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia (EVA), (1983); 808-814.
- 281 Shklar G., McCarthy PL.**
The oral lesions of lichen planus.
Oral Surg. (1954) 14: 164-181.

- 282 Shklar, G.**
Lichen planus as an oral ulcerative disease.
Oral Surg (1972) 33: 367-388.
- 283 Shklar G., McCarthy PHL.**
The oral lesions of lichen planus. Observations on 100 cases.
Oral Surg. (1961) 14: 164-181.
- 284 Shklar G., Meyer I.**
The histopathology and histochemistry of dermatologic lesions in the mouth.
Oral Surg. (1961) 14: 1069-1084.
- 285 Shklar G., Flynn E., Szabo G.**
Basement Membrane alterations in oral lichen planus.
J. Invest. Dermatol. (1978) 70: 45-50.
- 286 Shklar G., McCarthy PL**
Histopathology or oral lesions of discoid Lupus erythematosus. A review of 25 cases.
Arch. Dermatol. (1978) 114: 1031-1035.
- 287 Shuttleworth D., Graham-Brown RAC., Campbell AC.**
The autoinmune background in lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1986) 115: 199-203.
- 288 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.

- 289 Silverman S. Jr., Lozada F., Migliorati C.**
Clinical efficacy of prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases: A study of fifty-five patients.
Oral Surg. (1985) 59: 360-363.
- 290 Silverman S. Jr., Griffith M.**
Studies on oral lichen planus. Follow-up on 200 patients, clinical characteristics and associated malignancy.
Oral Surg. (1974) 37: 705-710.
- 291 Silverman RA., Rhodes AR.**
Twenty-nail dystrophy of childhood: a sign of localized lichen planus.
Pediatr. Dermatol. (1984) 1: 207-210.
- 292 Simon M. Jr., Reimer G., Schardt M., Hornstein OP.**
Lymphocytotoxicity for oral mucosa in lichen planus.
Dermatológica (1983) 167: 11-15.
- 293 Simon M. Jr.**
Preserved short-living suppressor T lymphocyte function in lichen planus.
Dermatológica (1987) 175: 47-52.
- 294 Sklavounou A., Laskaris G.**
Frequency of Desquamative Gingivitis in Skin diseases.
Oral Surg. (1983) 6: 141-144.
- 295 Sklavounou AD., Laskaris G., Angelopoulos AP.**
Serum immunoglobulins and complement (C'3) in oral lichen planus.
Oral Surg. (1983) 55: 47-51.

- 296 Sloberg K., Jonsson R., Jontell M.**
Assesment of Langerhans' cells in oral lichen planus using monoclonal antibodies.
J. Oral Pathol. (1984) 13: 516-534.
- 297 Soc. Esp. Alerg. e Inm. Clín.**
Inmunología General.
1ª Ed. Ed. Luzán 5 S.A. de Ediciones. Madrid (1986).
- 298 Sodalfy M., Vollum DI.**
Familial lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1978) 98: 579-581.
- 299 Sonis ST., Fazio RC., Fang L.**
"Principles and Practice of Oral Medicine".
2st Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. (E.U.A.) (1984).
- 300 Soriano Vázquez V.**
Liquen plano y hepatopatía.
Rev. Esp. Enf. Apar. Dig. (1987) 71: 453.
- 301 Soto Melo J.**
Dermatología.
Ed. Marbán. Madrid, España. (1975): 137-140.
- 302 Spouge JD.**
"Patología Bucal".
1ª Ed. Ed. Mundi S.A.T.C. y F. Buenos Aires (1977) 411-413.

- 303 Squier CA., Johnson NW., Hopps RM.**
Human oral mucosa. Development, structure and function.
Blackwell Scientific Publications. Oxford. (Gran Bretaña), (1976): 7-44.
- 304 Stillman MA., Bast RS., Kopf AW.**
Squamous cell carcinoma occurring in oral lichen planus.
Cutis (1973) 11: 486.
- 305 Strauss R., Fattore L., Soltani K.**
The association of mucocutaneous lichen planus and chronic liver disease.
Oral Surg. (1989) 68: 406-410.
- 306 Summerly R., Jones EW. (Citado por Andreasen: 9)**
The microarchitecture of Wickham's striae.
Tr. St. John's hosp. Dermat. Soc. (1964) 50: 157-161.
- 307 Swan RH.**
Oral lichen planus with associated nail changes.
J. Oral Med. (1982) 37: 23-26.
- 308 Tal H., Rilkin B.**
Cryosurgical treatment of a gingival lichen planus: report of a case.
JADA (1986) 113: 629-631.
- 309 Tan RJH.**
Thymoma, acquired hypogammaglobulinem lichen planus, alopecia areata.
Proc. R. Soc. Med. (1974) 67: 196-197.

- 310 Tan RJH.**
Ulcerative colitis, myasthenia gravis, atypical lichen planus, alopecia areata, vitiligo.
Proc. R. Soc. Med. (1974) 67: 195-196.
- 311 Ten Cate AR.**
Oral histology: development, structure and function.
Ed. The Mosby Co., St Louis, (E.U.A.), (1985): 340-381.
- 312 Thomes J., Thomes C.**
Dental Surgery.
Ed. 4, J. Cud. A. Churchill Ltd., London 1894.
- 313 Thibierge G. (Citado por Shklar: 282)**
Lesions de la muqueuse buccale dans le lichen plan.
Ann. Dermatol. (1885) 2: 65.
- 314 Thorn JJ., Holmstrup P., Rindum J., Pindborg JJ.**
Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients.
J. Oral Pathol. (1988) 17: 213-218.
- 315 Thyresson N., Moberger G.**
Cytologic studies in lichen ruber planus.
Act Derm. Venereol. (1957) 37: 191-204.
- 316 Tompkins J. (Citado por Andresean: 9)**
Lichen planus (statistical study of 41 cases)
Arch. Dermatol. (1955) 71: 515-

- 317 Touraine R., Revuz J., Dreyfus B. Rochant H., Mannoni P.**
Graft versus host reaction and lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1975) 92: 589.
- 318 Toto PD., Nadimi HT.**
An immunohistochemical study of oral lichen planus.
Oral Surg. (1987) 63: 60-67.
- 319 Tyldesley WR., Appleton J.**
Observations on the ultrastructure of the epithelium in oral lichen planus.
J. Oral Pathol. (1973) 2: 46-57.
- 320 Tyldesley VR., Harding SM.**
Bethamethasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus.
Br. J. Dermatol. (1977) 96: 659-662.
- 321 Tyldesley WR.**
Stomatitis and recurrent oral ulceration: Is a full blood screen necessary?
Br. J. Oral Surg. (1983) 21: 27-30.
- 322 Tyldesley WR.**
Malignant transformation in oral lichen planus.
Dental Health (1983) 22: 21-22.

- 323 Ursta M., Yoshida H., Yanagawa T., Yura Y., Furumato N., Azuma M., Hayashi Y., and Sato M.**
Interferon activity and its characterization in the sera of patients with premalignant lesions arising in oral mucosa.
Int. J. Maxillofac. Surg. (1986) 15: 134-147.
- 324 Valcuende F.**
La célula de Langerhans.
Piel (1987) 2: 258-262.
- 325 Vallejo Irastorza G., López Cedrún JL., Martínez Conde R., Aguirre Urizar JM.**
Reacción liquenoide oral secundaria a terapia con sales de oro.
Av. Odontoestomatol. (1990) 6: 131-133.
- 326 Vas'Korskala GP.**
Development of cancer in lichen planus foci of the oral and vermilion border mucosa.
Stomatologica (Mosk) (1981) 60: 46-48.
- 327 Vedtofte P., Holmstrup P., Hjrting-Hansen E., Pindborg JJ.**
Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa.
Int. J. Oral Maxillofac. Surg. (1987) 16: 656-664.
- 328 Vincent SD., Fotos PG., Baker KA., Williams TP.**
Oral lichen planus: the clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases.
Oral Surg. (1990) 70: 165-171.

329 Waldron Ch A.

Oral lichen planus, leukoplakia and Erithroplakia: some observations on diagnosis and clinical management.

New Dent (1980) 10: 28-32.

330 Walker DM.

Immunological processes involving the oral mucosa in lichen planus.

Proc. Soc. (1976) 69: 7-8.

331 Walsh LJ., Ishii T., Savage NW., Gemmell E., Seymour GJ.

Immunohistologic analysis of epithelial cell population in oral lichen planus.

J. Oral Pathol. Med. (1990) 19: 177-181.

332 Walsh LJ., Tseng PW., Savage NW., Seymour GJ.

Expression of CDW29 and CD45R antigens on the epithelial cells in oral lichen planus.

J. Oral Pathol. Med. (1989) 18: 360-365.

333 Warin RP.

Epithelium following lichen planus of the mouth.

Br. J. Dermatol. (1960) 72: 288-291.

334 Weir DM.

Immunologic.

1ª Ed. Ed. El Manual Moderno S.A., México D.F. (1990).

335 White CF. (Citado por Shklar: 282)

Lichen planus.

J. Cut. Dis. (1919) 37: 671.

- 336 Wickham L.**
Sur un signe pathognomique du lichen de Wilson stries des
punctuations grisâtres.
Ann. Derm. (1895) 3: 517.
- 337 Wiesenfeld D., Scully C., MacFadyen E E.**
Multiple lichenoid drug reactions in a patient with Ferguson-Smith di-
sease.
Oral Surg. (1982) 54: 527-529.
- 338 Wilson E.**
On leichen planus.
J. Cut. Med. (1869) 3: 117-132.
- 339 Winer LH., Leeb AJ.**
Lichenoid eruptions.
Arch. Derm. Syph. (1954) 70: 274-281.
- 340 Wood GS., Warner NL, Warnke RA.**
Anti-Leu 3/T₄ antibodies react with cells of monocyte/macrophage and
Langerhans lineage.
J. Immunol. (1983) 131: 212-216.
- 341 Wood NK., Goaz PW.**
Differential diagnosis of oral lesions.
2nd Ed. The C.V. Mosby Company. Ed. St. Louis, Missouri (U.S.A.).
(1980).

342 World Health Organization.

Definition of Leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer.

Oral Surg. (1978) 46: 518-539.

343 Wyatt E.

Lichen planus and ulcerative colitis.

Br. J. Dermatol. (1976) 93: 465-468.

344 Zegarelli DJ.

Multimodality steroid therapy of erosive and ulcerative oral lichen planus.

J. Oral Med. (1983) 38: 127-130.

345 Zegarelli D.J.

Lichen planus: a simple and reliable biopsy technique.

J. Oral Med. (1981) 36: 18-20.

346 Zegarelli DJ.

Treatment of oral lichen planus with topical Vitamin A acid.

J. Oral Med. (1984) 39: 186-191.

347 Ziskin DE., Silvers HF.

Report of a Case of Descamative Gingivitis and lichen planus.

J. Periodontol. (1945) 16: 7-15.