

Liquen plano oral



González-Moles,
Miguel Ángel

Oral lichen planus

González-Moles, Miguel Ángel*
Rodríguez-Archilla, Alberto**
Ruiz-Ávila, Isabel***
Morales-García, Patricia****

* Profesor titular de Medicina Oral. Facultad de Odontología. Departamento de Estomatología. Universidad de Granada.

** Profesor asociado de Medicina Oral. Facultad de Odontología. Departamento de Estomatología. Universidad de Granada.

*** Especialista en anatomía patológica. Hospital General de Jaén.

**** Colaborador de la unidad docente de Medicina Oral. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.

Correspondencia

Miguel Ángel González Moles
Departamento de Estomatología.
Facultad de Odontología
Colegio Máximo s/n.
Campus de Cartuja
18071 Granada

Resumen: El liquen plano (LP) es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente de etiología desconocida, caracterizada por exacerbaciones y remisiones que afecta a la piel y/o membranas mucosas. Se trata de un proceso que afecta al 2% de la población adulta, sobre todo de raza caucásica y sexo femenino. Es un trastorno de etiología autoinmunitaria producido por una reacción linfocitaria citotóxica dirigida contra antígenos localizados en los keratinocitos de la capa basal del epitelio. El desarrollo del LP puede esquematizarse en dos fases evolutivas denominadas Fase Inductora/Proliferativa y Fase de Retención/Efectora. En el presente trabajo se hace una revisión sobre el LP, haciendo especial hincapié sobre su epidemiología y su etiopatogenia.

Palabras clave: Liquen plano oral, Revisión.

Abstract: Oral lichen planus (OLP) is a chronic and recurrent inflammatory disease of unknown origin, characterized by active and remission phases, that affects skin and/or mucous membranes. This entity affects to 2% the adult population, mainly caucasians and females. OLP is an autoimmunitary disorder with an lymphocytic citotoxic reaction against antigens located in keratinocytes the basal layer of the epithelium. The development of OLP may be schematized in two phases called Induction/proliferative phase and Effector phase. In this article, a review of OLP was made, with special reference the epidemiology and etiology of this disease.

Key words: Oral lichen planus, Review.

BIBLID [1138-123X (2000)5:3; mayo-junio 229-344]

González-Moles MA, Rodríguez-Archilla A, Ruiz-Ávila I, Morales-García P.
Liquen plano oral. RCOE 2000; 5(3): 255-269

RCOE, 2000, Vol 5, Nº3, 255-269

Concepto

El liquen plano (LP) se define, siguiendo a Vincent¹, como una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, caracterizada por exarcebaciones y remisiones impredecibles que afecta a la piel y/o a las membranas mucosas. El término liquen se aplica al proceso como consecuencia de la similitud existente entre las plantas simbióticas denominadas líquenes y algunas formas clínicas de la enfermedad (fig. 1).

La primera descripción del LP fue realizada por ERASMUS WILSON en el año 1869 en dos conferencias pronunciadas en el 34º congreso de la «British Medical Association» y publicadas en «The Journal of Cutaneous Medicine». En la primera descripción, publica los 50 casos encontrados entre 10.000 pacientes analizados en un período de 5 años, motivo por el que Wilson considero al LP como un proceso raro. En el segundo trabajo realiza una descripción detallada de la enfermedad, señalando tanto la participación de la mucosa oral como las implicaciones psíquicas del trastorno².

En 1895 Wickham, describió la disposición reticulada de las lesiones del LP y en 1900 Darier sistematizó la histopatología². A partir de este momento se ha incrementado progresivamente el interés por el trastorno, hasta tal punto que sólo entre 1988 y 1996, la base de datos Medline recoge más de 900 artículos sobre el tema, aunque debemos reconocer que desde la descripción inicial, hace ya más de un siglo, se ha avanzado poco en el conocimiento de la naturaleza básica del proceso.



Figura 1. Liquen, planta simbiótica que crece en superficies rocosas en lugares húmedos.

Epidemiología

Durante largo tiempo ha persistido la noción errónea de la rareza del LP propugnada por Erasmus Wilson, lo que probablemente se relaciona tanto con la existencia de formas asintomáticas que no motivan consultas médicas, como con la dificultad de muchos especialistas para el reconocimiento de las lesiones características de la enfermedad³. En efecto, en un estudio realizado en los EE.UU. en el año 1981, se midió la capacidad de 285 médicos de atención primaria para diagnosticar las dermatosis más comunes. Sólo el 16% fueron capaces de reconocer el LP⁴. Esta concepción acerca de la rareza de la enfermedad, cambia cuando se examinan grandes masas de población por personal experto, cifrándose en la actualidad la prevalencia del LP entre el 1% y el 2% de la población general. En la tabla 1, tomada del Cerero Lapiedra⁵, se exponen los resultados de prevalencia de

LP de algunos estudios realizados en diferentes países del mundo.

El LP es una enfermedad de adultos, puesto que al menos 2/3 de los afectados se encuentran entre los 30 y los 70 años y aunque ningún grupo de edad está exento de padecer el trastorno, su aparición es muy poco común entre niños y jóvenes⁶. Un aspecto epidemiológico controvertido es la predisposición racial del LP. Si bien para algunos autores no existe⁶, otros indican que afecta fundamentalmente a caucasianos. Así Silverman, en 1985⁷, en un estudio sobre 570 pacientes encontró que el 94% de los casos aparecieron en esta raza, mientras que sólo se dio en el 1% de pacientes de raza negra. En relación a la distribución por sexos, aunque se han publicado trabajos que indican que no existen diferencias significativas al respecto, en otros se muestra cierta predilección por el sexo femenino. En este sentido, Bagán⁸ sitúa las cifras de afectación del sexo femenino entre el 63% y el 67%. Otros estudios indican que la

Tabla 1. Prevalencia del liquen plano oral

Autor	Año	País	Prevalencia %
Pindborg	1966	India	0.02-0.22
Mehta	1971	India	0.3
Pindborg	1972	India	1.5
Bouquot	1986	EEUU	0.1
Axell	1987	Suecia	1.9
Salem	1989	Arabia Saudí	1.7
Borghelli	1990	Argentina	0.29
Bànóczy	1991	Hungría	0.08
Ikeda	1995	Camboya	1.8

Fuente: Cerero-Lapiedra R, García-Nuñez JA, García-Pola MJ.

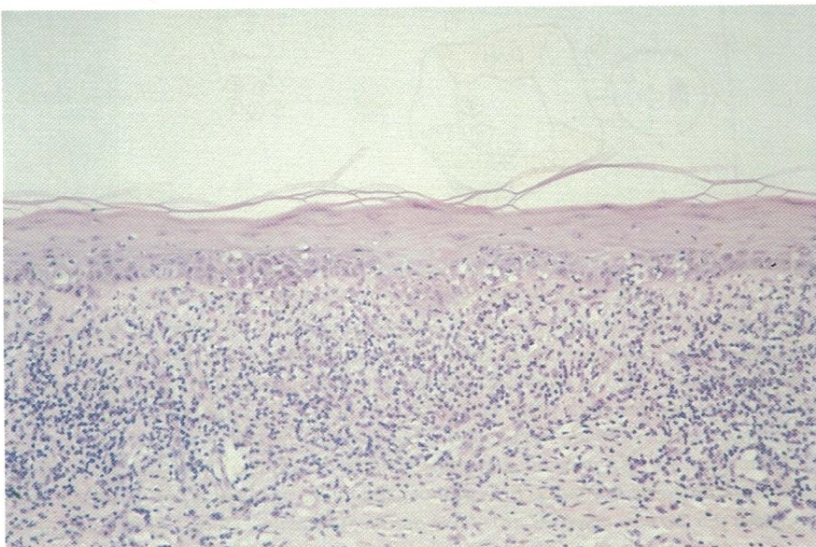


Figura 2. Imagen histopatológica en la que se observa degeneración vacuolizante basal e infiltrado inflamatorio en banda.

mujer desarrolla el LP oral con doble frecuencia que el hombre. Otro motivo de controversia en la descripción epidemiológica radica en una hipotética tendencia familiar. Se entiende por LP familiar la aparición de dos o más casos en la misma familia⁵. Al parecer este tipo de liquen comienza a edades más tempranas y tiene más tendencia a la cronicidad. No obstante, debe señalarse que hasta el momento hay menos de 100 casos de LP familiar

publicados en la literatura internacional, algunos de ellos separados en sus inicios por grandes períodos de tiempo⁵. En opinión de los autores del presente artículo un número tan reducido de casos descritos en todo el mundo en un trastorno tan prevalente como el LP debe hacer pensar más en una asociación casual o quizá relacionada con un factor ambiental común⁸.

Por último, se han descrito asociaciones entre LP y otras enfermeda-

des como diabetes mellitus, colitis ulcerosa, miastenia gravis, lupus eritematoso, alopecia areata y enfermedades hepáticas⁹. En relación a estas últimas, por la localización preferente de las lesiones de LP en lengua y la presentación atrófico-erosiva, algunos autores estiman que la coexistencia con enfermedad hepática confiere mayor agresividad al liquen plano. Así mismo, también parece más grave la afectación hepática puesto que aparecen cifras más elevadas de transaminasas en los pacientes con enfermedad hepática y liquen que en los que no la presentan¹⁰. No obstante, la posible asociación patogénica entre el LPO y las enfermedades hepáticas permanece desconocida. En el momento actual, la entidad hepática con la que más frecuentemente se asocia el LP es con la hepatitis C¹¹. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de la existencia en estos pacientes de reacciones liquenoides secundarias debidas bien al curso crónico de la propia enfermedad hepática, bien a los fármacos utilizados en el tratamiento de la misma.

Etiopatogenia

Existen numerosas evidencias que indican que el LPO es un proceso de etiología autoinmunitaria producido por una reacción linfocitaria citotóxica dirigida contra antígenos localizados en los keratinocitos (KCs) basales del epitelio. Esta idea se sustenta entre otras razones en sus datos histopatológicos básicos: la degeneración vacuolizante de la capa de keratinocitos basales y el infiltrado inflamatorio subepitelial (fig. 2). El análisis de las subpoblaciones del infiltrado ha demostrado un predomi-

nio de linfocitos T, con proporciones variables de los inmunofenotipos CD4+ (colaboradores-inductores) y CD8+ (citotóxico-supresores) dependientes de la fase de la enfermedad. Así mismo se ha comprobado un aumento del número y/o del estado de activación de las células de Langerhans (CL), cuya misión en el contexto de una reacción autoinmune citotóxica mediada por linfocitos T, es la captación, procesamiento y presentación antigénica. La inmunohistología del LPO recuerda estrechamente a la que aparece en las reacciones de hipersensibilidad retardada y en la enfermedad crónica del injerto contra el huésped (ECIH). La ECIH ocurre frecuentemente después del trasplante alogénico de médula ósea como respuesta a los antígenos del sistema MHC. Este proceso cursa con manifestaciones orales indistinguibles del LPO y, presumiblemente, los eventos inmunológicos involucrados en ambos fenómenos son similares.

Por otra parte, también algunas experiencias resaltan el papel esencial de los linfocitos T en el desarrollo del LP. Dos estudios realizados sobre ratones atímicos (carentes de linfocitos T funcionantes), han demostrado que tras recibir un trasplante de piel con lesiones del LP, desaparecen por completo las características histopatológicas del proceso, lo que indica que la migración de los linfocitos T y otras células implicadas en la respuesta autoinmune es un hecho crítico del desarrollo de la enfermedad. Se ha comprobado asimismo, que las lesiones cutáneas pueden inducirse en animales de experimentación mediante la transferencia de clones de linfocitos T con capacidad citotóxica.

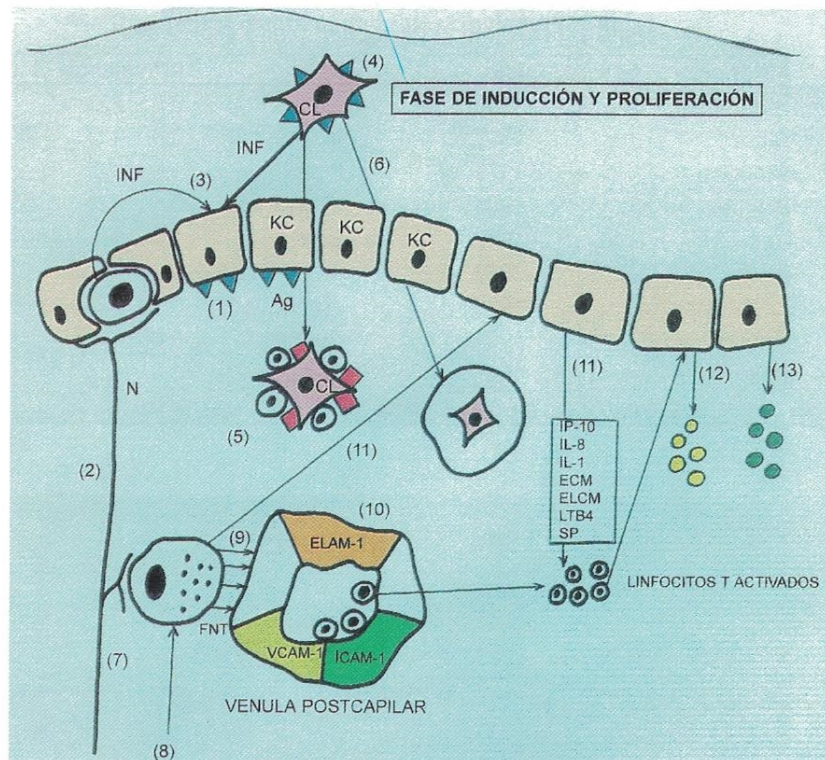


Figura 3. FASE DE INDUCCIÓN Y PROLIFERACIÓN

(1): Interacción de agentes exógenos o endógenos con KCs. (2): Nervios mucosos en proximidad a KCs que pueden facilitar la llegada de virus del herpes que actuarían como antígenos. (3): La producción de INF por linfocitos CD8 intramucosos y por CL produce la expresión de MHC clase II por KCs. (4): Los antígenos que alteran los KCs producen un estímulo inmunológico para las CL. (5): CL presenta antígenos a LT localmente. (6): CL presenta antígenos también a distancia en los ganglios linfáticos vía linfáticos de la zona. (7): Degranulación de los mastocitos por neuropéptidos liberados por nervios mucosos. (8): Idem por medicamentos. (9,10): El TNF liberado por los mastocitos induce la expresión de ELAM-1 y VCAM-1 preparando la microcirculación para la migración de LT. (11): Liberación de citoquinas que ejercen atracciones quimiotácticas sobre LT hacia los KCs del epitelio. (12): Producción de citoquinas por parte de los KCs promotoras de proliferación de células T. (13): Producción de citoquinas inhibitoras de proliferación de linfocitos T (prostaglandina E2, factor inhibidor linfocítico derivado de KCs, factor transformante del crecimiento B (INF-B), factor diferenciador de linfocitos derivado de células epidérmicas).

Otra evidencia de la participación de la autoinmunidad en la génesis del LPO ha sido extraída del análisis de células T CD4+ de sangre periférica de lesiones. Los linfocitos T CD4+ expresan el denominado antígeno leucocitario común (CD45) del que existen varias isoformas que pueden ser iden-

tificadas a través del empleo de anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos 2H4 y anti-Leu reconocen a la isoforma CD45RA, el anticuerpo VLHL 1 reconoce a CD45RO, mientras que el anticuerpo 4B4 reconoce a la isoforma CD29. En función del patrón de marcaje que se obtenga con estos

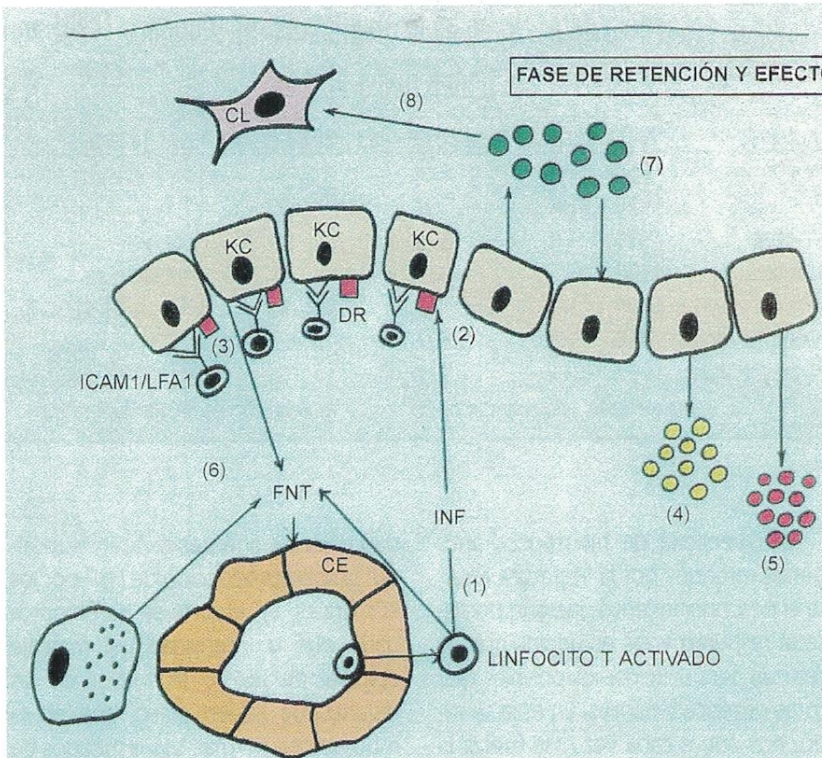


Figura 4. FASE DE RETENCIÓN Y EFECTORA

(1): Producción de INF por linfocitos T activados. (2): El INF incrementa la expresión de ICAM-1 y HLA-DR en la superficie de KCs. (3): Unión de KCs-LT mediante ICAM-1/LFA-1. Efecto citotóxico. (4): Liberación de citoquinas promotoras de la proliferación de células T (IL-1,-3,-6,GM-CSF) y factores quimiotácticos (IL-6, IL-8). (5): Liberación de citoquinas inhibitorias de la proliferación de linfocitos T: Prostaglandina E2, Factor transformante de crecimiento B, INF-B, Factor diferenciador de linfocitos derivados de células epidérmicas. (6): LT activados, KCs y mastocitos producen TNF que incrementa la expresión de moléculas de adhesión en células endotelial. (7): Citoquinas liberadas de KCs dañados pueden actuar como factores de crecimiento autónomos de KCs (IL-1,-6,-3,-8). (8): Citoquinas liberadas de KCs dañadas ejercen efectos estimulatorios sobre las CL (IL-1,IL-6).

anticuerpos, pueden diferenciarse dos subpoblaciones de células T CD4+. La primera está constituida por células CD45RA+, CD45RO- y CD29- que actúan como colaboradoras de los linfocitos CD8+ supresores. La segunda población está integrada por células CD45RO+, CD29+ y CD45RA-, con características de células memoria que proporcionarían ayuda a los linfocitos B en la producción de anticuerpos. El análisis de las citadas sub-

poblaciones en el LPO ha demostrado una reducción de las células CD45RA+, fenómeno documentado en un número considerable de trastornos autoinmunitarios como el lupus eritematoso, la esclerosis múltiple, la tiroiditis de Hashimoto y la aftosis oral recidivante. En este contexto, la carencia de células CD45RA+ pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad autoinmune merced a la reducción de la colaboración con las células

CD8+ supresoras haciendo permisible la actividad incontrolada de linfocitos autoreactivos.

Por último, entre los fenómenos que implican a la autoinmunidad en el desarrollo del LPO se encuentran la tendencia a la cronicidad, la edad de los pacientes afectados¹², la predilección por el sexo femenino⁷, la afectación preferente de tejidos que constituyen dianas habituales en los trastornos autoinmunes y la asociación del liquen plano con otras enfermedades autoinmunitarias conocidas.

El desarrollo del LPO puede esquematizarse en dos fase evolutivas, que se conocen como fase INDUCTORA/PROLIFERATIVA y FASE DE RETENCIÓN/EFECTORA (figs.3 y 4).

El primer evento que acontece en la fase INDUCTORA/PROLIFERATIVA es la alteración de los KCs basales del epitelio por antígenos exógenos o endógenos, de naturaleza diversa, sobre la que se ha especulado considerablemente (fig. 3). Algunos estudios han comunicado la existencia de un antígeno específico en los gránulos de los KCs del epitelio que, sin embargo, no han podido ser confirmados por otros autores. Recientemente se han descrito otros antígenos keratinocíticos que, al igual que en el caso anterior, no han podido ser corroborados⁵.

Por el contrario, cada vez son más consistentes los indicios que relacionan el inicio del LPO con algunos tipos de virus y especialmente con los papiloma virus humanos (PVH)^{13,14}. Los porcentajes de aparición de estos virus en lesiones de LP pueden observarse en la tabla 2 en la que también aparecen las técnicas empleadas y el tipo de PVH detectado. Nuestro grupo de investigación¹⁵ ha encontrado un 31,9% de positividad entre 47 casos de

LP analizados mediante hibridación *in situ* con sondas comunes que reconocen los tipos 6/11, 16/18 y 31/33/35. Resulta de notable interés la ausencia de asociación encontrada entre la positividad para PVH y las características clínicas del LP lo que también ha sido publicado por otros autores¹³. Esta observación se justifica si se considera a los PVH como meros desencadenantes de la reacción autoinmune que, una vez iniciada, presumiblemente sigue un camino independiente del agente causante del trastorno. Entre las ventajas de la técnica de hibridación *in situ* destaca la conservación de la arquitectura tisular, lo que permite la localización espacial de las células infectadas por el virus. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), si bien no conserva la arquitectura celular, aporta como ventaja esencial una gran sensibilidad en la detección del ADN viral. Los autores del presente artículo han observado un 11,7% de líquenes positivos para PVH tipo 16 utilizando PCR¹⁴. En otros estudios¹⁶ se ha teorizado sobre la participación de otros antígenos virales en la génesis del LPO. La observación de la estrecha aposición existente entre las fibras nerviosas de la mucosa oral y los KCs basales, así como la expresión de receptores para el virus de Epstein-barr (CD21) en lesiones de LPO sugiere que la infección persistente o de bajo grado de las células epiteliales por virus de la familia Herpesviridae pueden actuar también como factor desencadenante del LP¹⁷ (figs. 3•1,2). Nuestro grupo sin embargo, no ha podido documentar ningún caso positivo para ADN de virus del herpes simple tipo 1 y 2 entre los 15 casos LP estudiados mediante un ensayo con hibridación *in situ*.

Tabla 2. Presencia de secuencias de papilomavirus humanos (PVH) en el liquen plano oral

Autor	Año	Técnica	% de positividad	Nº de casos	Tipos de HPV
Maitland	1980	HIS	87%	8	16
Syrjanen	1986	HIS	50%	2	11,16
Jontell	1990	SB	30%	20	6/11
Jontell	1990	PCR	65%	20	6, 11, 16 o 18
Young y Min	1991	HIS	0%	6	6/11, 16/18, 31/33/35
González Moles	1996	PCR	11.76%	17	16
González Moles	1997	HIS	32%	47	6/11, 16/18, 31/33/35

SB: Southern blot; HIS: Hibridación in situ; PCR: Reacción cadena polimerasa.

La diversidad de hipotéticos antígenos referidos por la literatura resalta el desconocimiento que aún persiste al respecto y los esfuerzos que se realizan para dilucidar los posibles factores desencadenantes. En este sentido, hoy cobra cada vez más fuerza la hipótesis sobre el comportamiento de las denominadas proteínas del shock térmico (HSP) o de estrés como autoantígenos relacionados con el inicio del LPO. Esta familia de proteínas se encuentra en todos los organismos y tipos celulares y poseen una estructura y función altamente conservada a lo largo del desarrollo filogenético de las especies. Ante determinadas situaciones de estrés, como cambios de temperatura, infecciones virales, deprivación de nutrientes y factores de crecimiento, anoxia y transformación maligna, las células del organismo experimentan un notable incremento de la síntesis HSP. Parece ser por tanto que la célula posee un mecanismo común por el que responde a un amplio rango de agresiones no letales, y puesto que muchas de estas agresiones pueden estar relacionadas con la patogénesis del LPO, podría pensarse que en esta enferme-

dad diversos agentes exógenos resalten la sobreproducción de HSP por los KCs orales. En efecto, se ha comprobado que la intensidad del marcaje epitelial de HSP70 es mayor en las lesiones de liquen plano que en la mucosa oral normal. Los resultados de este trabajo sugieren, según los autores, que las proteínas del shock térmico sobreexpresadas en KCs basales de pacientes con LPO, en respuesta a agresiones diversas, pueden actuar como antígenos desencadenantes de la reacción autoinmunitaria.

Es de interés en este apartado hacer referencia a las alteraciones del patrón de expresión de las proteínas de la matriz extracelular en el LPO. Algunos autores han observado una notable pérdida de estas proteínas en la variante atrófica del liquen plano, tanto en el tejido conectivo superficial como en el profundo, lo que ocasiona una importante desestructuración de la arquitectura conjuntiva al compararla con la mucosa normal, y sugieren que la reacción autoinmune no es primariamente dirigida contra KCs orales sino contra un antígeno desconocido localizado en el estroma del tejido conectivo.

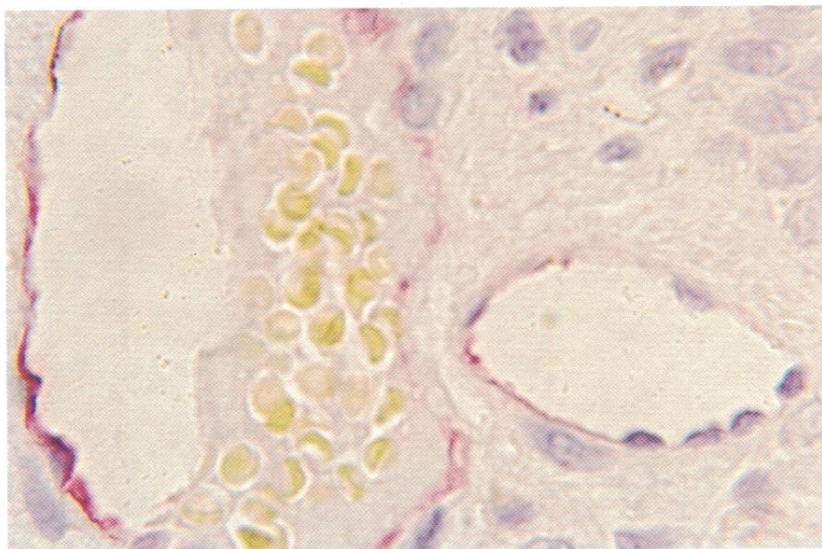


Figura 5. Expresión endotelial de ICAM-1

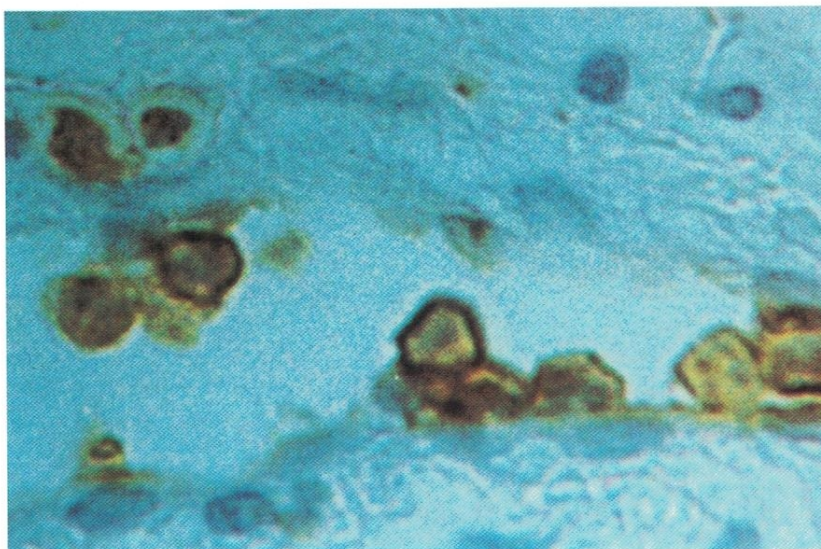


Figura 6. Expresión de LFA-1 en linfocito intravascular.

Sea cual fuere el antígeno y su localización, este ha de ser captado y procesado por las CL (fig. 3•4). Las CL intraepiteliales son capaces de captar antígenos y procesar péptidos, que son entonces transportados al retículo endoplásmico donde se unen a la región hendida variable de las proteínas diméricas MHC de clase II con las que forman un complejo trimolecular

que será transportado a la membrana plasmática. Las CL se movilizan hacia la membrana (fig. 3•5) o hacia los ganglios linfáticos regionales a través de los vasos linfáticos de la zona (fig. 3•6). En ambos lugares se presentan los determinantes antigénicos a los linfocitos T que adquieren así información concreta sobre el antígeno agresor¹⁸. La infiltración submucosa

por células T con memoria inmunológica requiere la participación de una importante citoquina denominada factor de necrosis tumoral alfa (TNF), liberada fundamentalmente, aunque no en exclusiva, por los mastocitos. Se ha demostrado una estrecha aposición de los nervios mucosos a los mastocitos (fig. 3•7). La estimulación crónica de estos nervios, la liberación de neuropéptidos como sustancia P, la administración de ciertos fármacos como tiazidas, la infección viral, o el estrés psicológico¹⁹ (fig. 3•8) producen degranulación de los mastocitos y liberación de TNF (fig. 3•9) que actúa fundamentalmente sobre las vénulas postcapilares aumentando la expresión de moléculas de adhesión endoteliales, entre las que se encuentran la molécula de adhesión linfocitaria endotelial-1 (ELAM-1), la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) (fig. 5) y la recientemente descrita molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1). Todas ellas, y en especial ELAM-1, son esenciales para la adhesión de linfocitos T activados a la superficie luminal de las células endoteliales y su posterior migración al espacio perivascular (fig. 3•10).

Así mismo resulta importante la expresión del antígeno asociado a la función linfocitaria-1 (LFA-1) en la membrana del linfocito T (fig. 6). El LFA-1 es el ligando natural de ICAM-1 y favorece la unión entre linfocitos y células endoteliales y la extravasación de linfocitos.

Los mastocitos pueden ser considerados como el nexo de unión entre la red neural de la mucosa oral y el tráfico de células inmunes en la zona²⁰. Una vez en el espacio perivascular, los movimientos de los linfocitos T activados son dirigidos por citoquinas quimiotácticas producidas por

las células epiteliales (fig. 3•11). Entre las múltiples moléculas quimiotácticas derivadas de queratinocitos se incluyen el factor epidérmico quimiotáctico para linfocitos, la interleuquina-1²¹, el leucotrieno, el factor transformante del crecimiento-B, la sustancia P, y una proteína de 10 kDa inducida por el TNF que se encuentra emparentada con el factor plaquetario 4 y las moléculas de la matriz extracelular. Además el TNF estimula a los KCs para la producción de interleuquina-8, la cual suma a las anteriores sus funciones quimiotácticas²² y aumenta la unión de linfocitos T a la fibronectina, una glicoproteína implicada en la migración de LT que ha sido identificada en lesiones de LPO. Este conjunto de influencias proporcionan los gradientes necesarios para conducir las células efectoras a la unión epitelio-conectiva.

Una vez que los linfocitos T activados se encuentran cerca de los KCs del epitelio, la siguiente fase que debe ser descrita, denominada de RETENCIÓN/EFFECTORA, integra todos aquellos mecanismos por los que los linfocitos se unen a los KCs, son retenidos en esta zona y ejercen una acción citotóxica (fig. 4). El evento esencial de esta fase está constituido por la producción, por parte de los linfocitos activados, de una importante citoquina denominada interferón gamma (INF) (fig. 4•1). Los dos efectos fundamentales del INF son la inducción de expresión de antígenos HLA-DR y de la molécula ICAM-1 en KCs del epitelio²³ (figs. 4•2 y 7). La inducción de los antígenos HLA-DR en respuesta al estímulo del INF es un fenómeno inportantísimo en el reconocimiento de los aloantígenos por los linfocitos T activados, habiéndose

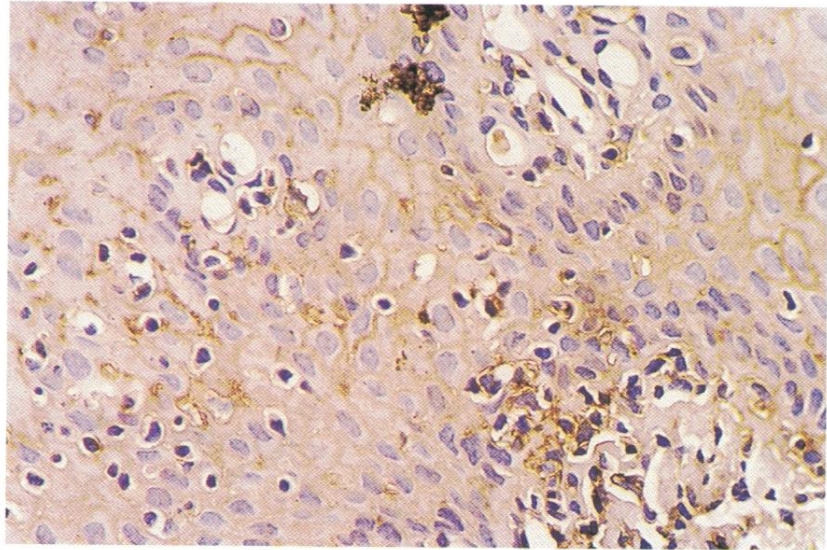


Figura 7. Expresión de ICAM-1 en liquen plano oral.

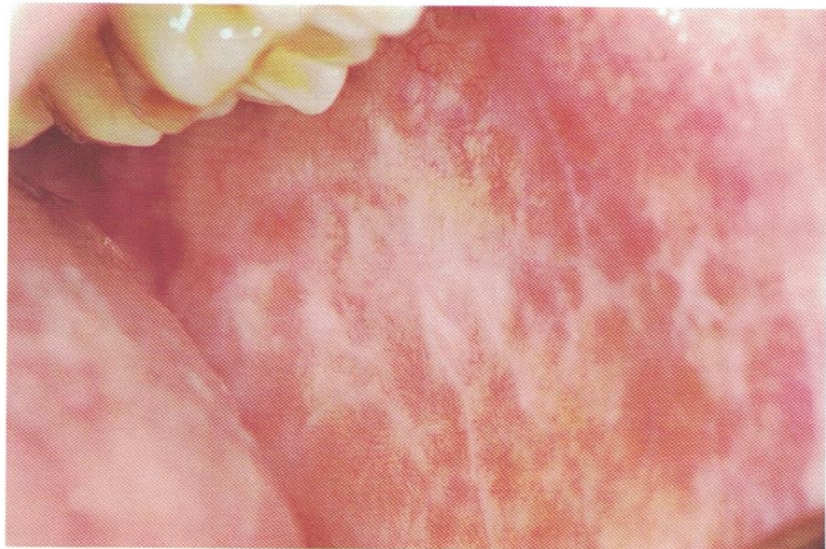


Figura 8. Liquen reticular.

observado en experiencias *in vitro* que los KCs tratados con INF constituyen dianas para los linfocitos T citotóxicos, mientras que este fenómeno no aparece en KCs no tratados con INF. Por el contrario, el mecanismo por el que las células T se unen a los KCs basales, al menos en apariencia, no requieren la expresión HLA-DR, si no

que involucra la expresión de ICAM-1 en KCs, fenómeno también dependiente de las influencias del INF²³. En este sentido se ha comprobado que los KCs tratados con INF exhiben una intensa expresión de ICAM-1²⁴. La unión de linfocitos T a KCs se realiza con la participación de otra importante molécula de adhesión, expresada

en la superficie de linfocitos, que recibe el nombre de antígeno asociado a la función linfocitaria-1 (LFA-1) y constituye el ligando natural de ICAM-1 (fig. 4•3). Se ha comprobado que la utilización de un anticuerpo anti LFA-1, que bloquea por tanto ésta molécula, inhibe la unión de KCs a linfocitos T. Además, el estudio del inmunofenotipo de los linfocitos T unidos a KCs tratados con INF ha demostrado que sólo se unen linfocitos T y no linfocitos B, y que las células CD8+, se unen más que las células CD4+.

Una vez formalizada la unión de KCs y linfocitos T (fig. 4•3) se ejerce, con la colaboración imprescindible de las **moléculas HLA-I**, el efecto citotóxico. Imbricados en los fenómenos anteriores se producen interacciones celulares (figs. 4•4-8) que serán responsables de la cronicidad o extinción de la reacción inflamatoria, así como, del comportamiento epitelial ante la **agresión**. En este sentido, es de gran importancia señalar que algunas citoquinas liberadas por KCs lesionados pueden actuar como factores de crecimiento autónomos de KCs²⁵.

Recientemente se ha sugerido que la agresión citotóxica puede inducir la muerte de los KCs orales a través de un mecanismo apoptótico, por lo que sería de esperar una sobreexpresión de las proteínas implicadas en la apoptosis en los KCs orales. En tal sentido, el porcentaje de células que expresan p53 en el LPO se ha cifrado en los diferentes estudios entre el 0% y el 64%. Algunos autores han considerado este marcaje consecuencia de la aparición nuclear de p53 mutada, sugiriéndose además un incremento del riesgo de transformación maligna de estas lesiones. Un trabajo encuentra que todos los casos de su serie

expresaron p53, y como consecuencia de que la transformación maligna es un evento raro en el LPO, los autores concluyen que la expresión de p53 es el resultado del acúmulo de proteína salvaje normofuncionante, cuya misión sería la detención del ciclo celular y la reparación del daño del ADN, o en caso de lesión irrecuperable, la inducción de apoptosis.

En esta fase de la exposición, es de interés en opinión de los autores del presente artículo, hacer una breve referencia a los posibles modelos de interacción entre KCs y LT, propuestos por Nickoloff²², denominados Modelo Citotóxico y Modelo de Tolerancia Antigénica. En el **Modelo Citotóxico** representado entre otros por el LP, el eritema multiforme o la ECIH, y a través de las vías que han sido ampliamente comentadas en este apartado, puede llegarse a producir la muerte de KCs. La consideración del **Modelo de Tolerancia Antigénica**, postula que, si bien los LT pueden unirse tanto a CL como a KCs, ésta última unión no puede sostener el estímulo continuo de las células T y conduce a una falta de respuesta antígeno específica, fenómeno también denominado de Tolerancia. En este sentido el grado de inflamación en el LPO, podría depender de la proporción de células T unidas a CL o a KCs. Si las CL se encuentran dañadas, depleccionadas o disfuncionantes, el predominio de células T unidas a KCs podría conducir a una falta de respuesta y cese de la inflamación, tal y como ha sido demostrado en experimentación animal. Este modelo de Tolerancia puede explicar los casos de liquen plano que mejoran o desaparecen basándose en el predominio de unión de linfocitos T a KCs. Así mismo, la destrucción de

KCs basales por linfocitos T citotóxicos en el LPO, podría interpretarse como un mecanismo preventivo del Modelo de Tolerancia Antigénica al eliminar las células que lo promueven, los KCs. Nosotros hemos comprobado²⁶ en este sentido, que la expresión de ICAM-1 es un marcador de mayor agresividad del LPO y se comporta como un factor protector de los mecanismos de Tolerancia Antigénica al favorecer la unión íntima entre KCs y LT y hacer permisible la citotoxicidad.

Clínica y potencial de transformación maligna

El liquen plano se presenta en la cavidad oral con formas clínicas diversas. Según la clasificación de Andreasen se distinguen 6 formas clínicas de liquen plano oral (reticular, atrófico, erosivo, ampollar, papular y en placas).

La variante reticular (fig. 8) aparece como una lesión blanca, lineal, en forma de retícula que se extiende en superficies amplias de la mucosa oral, generalmente de forma simétrica.

En el liquen atrófico (fig. 9) se observa un enrojecimiento generalizado secundario a la disminución del espesor del epitelio y a la transparencia de los vasos sanguíneos del corion subyacente. La variante erosiva (fig. 10) se caracteriza por la presencia de erosiones o ulceraciones epiteliales que aparecen generalmente sobre una mucosa atrófica. La encía es un lugar habitual de localización de líquenes atróficos y erosivos que cursan con enrojecimiento y erosión gingival. Este cuadro, denominado gingivitis descamativa (fig. 11), representa una

forma común por la que se manifiestan en la encía procesos diversos, entre los que se encuentran el liquen plano atrófico-erosivo, el penfigoide cicatricial, el lupus discoide crónico y el pénfigo vulgar. Las formas en placas (fig. 12) cursan clínicamente como leucoplasias, mientras que las variantes papulares y ampollares, menos frecuentes, aparecen en forma de pápulas y ampollas respectivamente.

La complicación más grave que puede presentar un liquen plano oral es el desarrollo de un carcinoma de células escamosas. En el pasado el liquen plano fue considerado una condición inocua y aún todavía persiste la controversia. Incluso algunos autores niegan la posibilidad de transformación argumentando coincidencias en la aparición de ambos procesos, errores en el diagnóstico inicial del liquen plano o evidencias insuficientes de premalignidad.

Se han propuesto tres teorías etiológicas que intentan explicar la asociación del liquen plano oral con el desarrollo de cáncer:

1º) el liquen plano oral puede transformarse en un carcinoma de células escamosas y así, realmente, se comportaría como una lesión o estado precanceroso;

2º) el epitelio de superficie alterado puede ser más susceptible a carcinógenos, virus o irritantes químicos,

3º) por último el desarrollo de un cáncer sobre un liquen plano podría ser simplemente una coincidencia. Van de Meij, en una reciente revisión sobre los artículos publicados en relación a casos de liquen plano oral malignizados realiza una interesante reflexión: «Si la prevalencia de liquen plano oral se estima entre el 1% y el 2% de la población de más

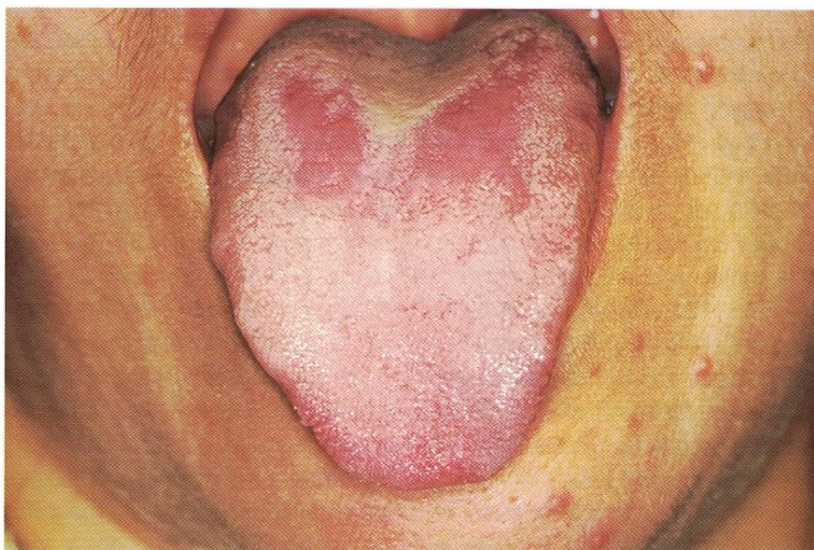


Figura 9. Liquen atrófico.

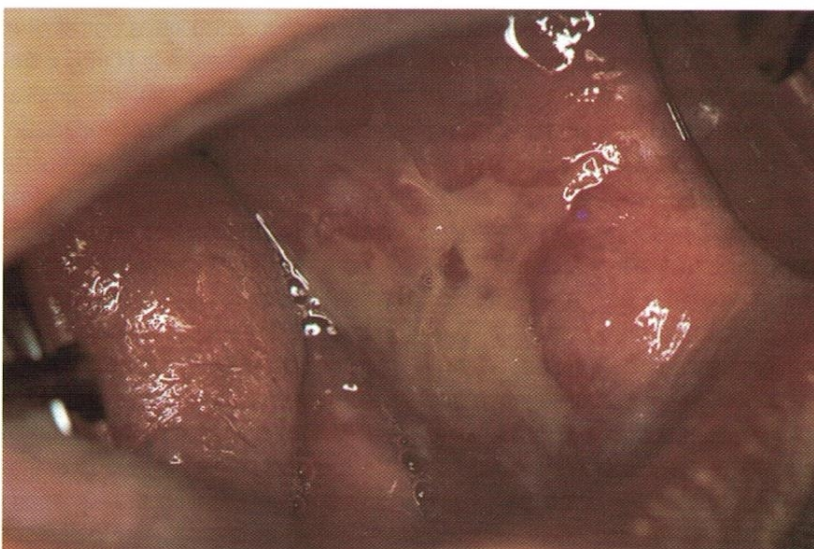


Figura 10. Liquen erosivo.

de 15 años y si el porcentaje de transformación maligna es del 1% en un período medio de 5 años, entonces entre 10 y 20 pacientes por cada 100.000 habitantes deberían desarrollar un cáncer oral en un período de 5 años. Esto quiere decir que en muchas partes del mundo todos los cánceres orales deberían

desarrollarse sobre un liquen plano oral, lo cual es extremadamente improbable». El autor concluye que la naturaleza premaligna del liquen plano oral todavía es incierta. Sin embargo, los resultados de estudios de seguimiento centrados en el desarrollo de carcinomas sobre lesiones de liquen plano oral son sorprendente-



Figura 11. Gingivitis descamativa.



Figura 12. Liquen en placas.

mente uniformes. Todos los estudios serios que incluyen en sus series más de 200 pacientes y que definen claramente el período de seguimiento (tabla 3) coinciden en cifrar la frecuencia de cambios malignos de esta lesión entre un 0,4% y un 3,3%. Los resultados de Sigurgeirsson y Lindelöf en 1991 son, en este sentido, de

notable relevancia. Los autores no encuentran un incremento del riesgo de transformación maligna en las lesiones de la piel de 2071 pacientes afectados por liquen plano cutáneo, sin embargo observan un incremento del riesgo de cáncer oral (0,4%) y, aunque no dan información sobre la participación oral del liquen plano en

su serie, afirman que entre el 15% y el 75% de sus pacientes padecen además de liquen plano cutáneo, liquen plano oral.

No obstante, el camino para la aceptación definitiva del liquen plano oral como una lesión o condición precancerosa ha estado salpicado por numerosas dificultades. Así, los criterios de inclusión utilizados en los estudios de seguimiento no son uniformes puesto que no existen criterios específicos universalmente aceptados para el diagnóstico del liquen plano oral. Los enfoques diagnósticos varían. Algunos estudios están basados exclusivamente en diagnósticos clínicos, otros en diagnósticos histopatológicos y por fin, algunos han incluido criterios clínicos e histopatológicos. Además la coincidencia con otras lesiones precancerosas también dificulta la interpretación de los cambios malignos en el liquen plano oral. La aparición de lesiones eritroplásicas en el liquen plano oral se ha puesto de manifiesto por diferentes autores en porcentajes que rondan el 1% de los casos. Se trata de lesiones rojas ligeramente deprimidas, bien delimitadas y que frecuentemente presentan displasia epitelial en el examen histopatológico o, más raramente, albergan un carcinoma plenamente desarrollado. También debe destacarse que la leucoplasia y el liquen plano pueden aparecer simultáneamente en la cavidad oral, y las leucoplasias homogéneas y no homogéneas pueden fácilmente confundirse con líquenes en placas y erosivos. Una dificultad añadida se relaciona con la presencia de displasia epitelial en muchas de estas lesiones. Muchos autores están de acuerdo en que la displasia epitelial puede formar parte de los hechos histológicos del liquen

plano oral. Para otros, las displasias epiteliales mimetizan al liquen plano oral y muchas lesiones de liquen plano oral diagnosticadas clínica e histológicamente podrían incluirse actualmente dentro del concepto controvertido de displasia liquenoide propugnado por algunos autores, es decir, lesiones premalignas displásicas con apariencia clínica y/o histopatológica liquenoide.

A pesar de todo lo comentado y de la controversia aún existente, tanto la OMS como otros autores de relevancia coinciden en aceptar que la aparición del liquen plano oral conlleva un mayor riesgo de cáncer oral que el observado en la población general.

La distribución del carcinoma de células escamosas asociado con el liquen plano es claramente diferente del que no se asocia con esta enfermedad. Por ejemplo, un sitio reiteradamente comunicado es el dorso de la lengua, que por el contrario se afecta raramente en el carcinoma no desarrollado sobre un liquen. Entre los tipos clínicos con mayor riesgo de cambios malignos se encuentran las formas atrófico-erosivas y en placas.

Las causas del desarrollo de un cáncer sobre un liquen plano son por el momento desconocidas. La exposición al tabaco y al alcohol no son hechos constantes en los pacientes con liquen plano malignizado. En algunos estudios, hasta el 60% de los pacientes no fumaban ni bebían. La sobreinfección por *Candida albicans* también se ha documentado y se ha intentado involucrar con el proceso de transformación maligna tal y como acontece en algunas leucoplasias. Algunos virus como el virus del herpes simple o el papilomavirus humano

Tabla 3. Estudios de más de 200 pacientes sobre transformaciones malignas de liquen plano oral (LPO)

Autor (año)	País	Pacientes con LPO	Pacientes que desarrollaron cáncer oral	Frecuencia de transformación maligna (%)	Intervalo de seguimiento
Janner y cols. (1967)	Alemania	585	9	1,7	1-24
Abramova (1968)	Rusia	436	5	1,1	5-8
Sklar (1972)	EEUU	600	3	0,5	1-15
Fulling (1973)	Dinamarca	225	1	0,4	3,6
Kovesi y Bánóczy (1973)	Hungría	274	1	0,4	1>10
Silverman y cols. (1985)	EEUU	570	7	1,2	5,6
Murti y cols. (1986)	India	702	3	0,4	5,1
Holmstrup y cols. (1988)	Dinamarca	611	9	1,5	1-26
Sigurgeirsson y Lindelöf (1991)	Suecia	2071	8	0,4	9,9
Silverman y cols. (1991)	EEUU	214	5	2,3	0,5>10
Barnard y cols. (1993)	Reino Unido	241	8	3,3	10

podrían estar implicados en el desarrollo de neoplasias sobre el liquen plano.

Jontell¹⁵ ha comunicado un 66% de casos positivos para papilomavirus humanos de alto riesgo. Nuestro grupo de investigación, utilizando tanto hibridación *in situ* como PCR, ha demostrado también la presencia de ADN de papilomavirus humano en liquen plano de la mucosa oral, así como una asociación significativa entre la presencia de displasia epitelial y la detección de papilomavirus de alto riesgo (tipos 16 y 18) en estas lesiones.

Finalmente, algunos estudios sugieren una pérdida de expresión del proto-oncogen C-erb-B-2 en el liquen plano oral malignizado, aunque el significado global de este hallazgo aún es desconocido.

Se ha comunicado reiteradamente que los líquenes más peligrosos son aquellos que se presentan como formas atróficas, erosivas, en placas, o que asocian zonas eritroplásicas, especialmente si se localizan en la

cara dorsal de la lengua. Asimismo, se ha puesto de manifiesto una marcada relación entre el liquen plano y el hábito de fumar, encontrándose cifras de prevalencia superiores en consumidores de tabaco. En relación a ello, algunos autores postulan que el desarrollo del cáncer en el liquen plano podría ser la consecuencia de la acción de carcinógenos del tabaco sobre la mucosa oral atrófica.

Tratamiento

A pesar de ser una entidad ampliamente estudiada, en la actualidad todavía no se conocen las causas que originan esta enfermedad o que hacen a los pacientes más susceptibles al LPO. El tratamiento de esta enfermedad es por tanto sintomático e inicialmente dirigido a interferir con la intensa respuesta inflamatoria de la misma. Además, en el tratamiento deben considerarse otros factores como la forma clínica de LPO, la sintomatología, la croni-

Tabla 4. Principales efectos secundarios de los fármacos empleados en el tratamiento del liquen plano oral (LPO)

CORTICOIDES	
Corticoides tópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Candidosis oral
Corticoides sistémicos	
A corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios de humor • Retención de líquidos • Insomnio • Trastornos gastro-intestinales
A largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> • Hematomas por fragilidad capilar • Aumento de peso • «Facies de luna» • Redistribución de la grasa corporal «giba de búfalo»
INMUNOSUPRESORES	
Azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Alteraciones gastrointestinales (náusea, diarrea) • Leucopenia severa*
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> • Nefrotoxicidad • Colestasis • Hipertensión • Hirsutismo • Neuropatía • Predisposición a las enfermedades linfoproliferativas de células B
RETINOIDES	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicidad • Teratogenicidad
*Rara a las dosis utilizadas en el tratamiento del LPO.	

idad del cuadro y los posibles agentes condicionadores de este proceso. Igualmente debe tenerse en cuenta la historia médica del paciente (historial de diabetes o hipertensión), su estado psicológico y la posible interacción con otros fármacos²⁷.

El tratamiento del LPO se basa en el uso de fármacos tópicos y sistémicos administrados de forma aislada o combinada. La gravedad de la enfermedad determinará la pauta de elección de fármacos, su dosis y su duración. Los principales agentes terapéu-

tics utilizados en el tratamiento del LPO son: corticoides e inmunosupresores tanto por vía tópica como sistémica y otros agentes como los derivados de la vitamina A (retinoides). Otras terapias que han sido utilizadas en el tratamiento del LPO incluyen la griseofulvina, el interferón α -2³ y el levamisol^{28**}. Además del uso de fármacos, el clínico debe prestar especial atención a la higiene oral del paciente, la cual contribuye a la reducción significativa de la sintomatología del LPO.

Corticoides

Los corticoides son agentes con una importante acción antiinflamatoria e inmunosupresora ya que bloquean la liberación de IL-1 por parte de los monocitos inhibiendo la proliferación de los linfocitos T.

El efecto beneficioso del uso de corticoides sistémicos en pacientes con LPO ha sido puesto de manifiesto en diversos estudios^{29,30}. Los pacientes más susceptibles de recibir corticoides sistémicos son aquellos con lesiones extensas de LPO en formas atróficas o erosivas persistentes donde otros tratamientos han fallado.

El tratamiento con corticoides sistémicos del LPO se inicia con una dosis inicial o de inducción de prednisona que oscila entre 40 y 80 mg/día en función de la severidad de la enfermedad. El fármaco se administra en una única toma matutina para no interferir con el ciclo fisiológico normal de secreción de cortisol y reducir al mínimo los efectos secundarios. Tras esta fase inicial que suele durar de 2 a 3 semanas, se instaura una dosis de mantenimiento de prednisona que varía entre 60-80 mg/día en días alternos. Esta fase de mantenimiento se continua hasta conseguir la

completa remisión del brote. Además, en la segunda semana se puede iniciar conjuntamente terapia con corticoides tópicos para evitar el uso prolongado de corticoides sistémicos y minimizar sus efectos secundarios⁹.

En pacientes con afectación severa debe considerarse la terapia combinada de corticoides sistémicos junto a un agente inmunosupresor como la azatioprina en dosis de 100 mg/día.

La aparición de efectos secundarios derivados del uso de corticoides sistémicos pueden considerarse a corto plazo (<2 semanas de tratamiento) y a largo plazo (>2 semanas)⁹ (tabla 4). No obstante, la mayoría de estos efectos indeseables pueden evitarse con la terapia combinada y el establecimiento lo más precozmente posible de la terapia de días alternos.

Los corticoides tópicos pueden utilizarse en la fase de inducción en caso de lesiones localizadas y accesibles en la cavidad oral y en pacientes en los que esté contraindicada la terapia sistémica. También se usan en la fase de mantenimiento una vez suspendida la terapia sistémica. Estos corticoides tópicos se administran en 3 aplicaciones al día, siendo generalmente suficientes para conseguir el control de la enfermedad. Posteriormente se seguirá esta pauta en días alternos en la fase de mantenimiento. Los efectos secundarios de los corticoides tópicos son escasos y fácilmente prevenibles. El principal de ellos es la candidosis oral que puede prevenirse asociando un antifúngico tópico (nistatina 100.000 U) junto a la administración del corticoide. Los corticoides tópicos prescritos en forma de ungüento deben ser mezclados a partes iguales con orabase para favorecer su adhesión a la mucosa oral y así aumentar el

tiempo de contacto del fármaco con la mucosa. El agente se aplica cubriendo suavemente la zona afectada, nunca frotándolo para evitar la irritación. También pueden utilizarse los corticoides tópicos en forma de gel (acetónido de fluocinolona al 0,05% y propionato de clobetasol al 0,05%) especialmente para el tratamiento de formas atróficas y erosivas de LPO de localización gingival. Para ello se diseñan cubetas en las que se aplica el agente y el paciente se las coloca durante 15 minutos de 2 a 3 veces al día durante la fase de inducción y una vez en días alternos en la fase de mantenimiento²⁷.

Inmunosupresores

Los principales agentes inmunosupresores utilizados en el tratamiento del LPO son la azatioprina y la ciclosporina. La azatioprina es un fármaco que bloquea la síntesis de nucleótidos, impidiendo la división de las células linfocitarias estimuladas. Su efecto adverso más importante es la leucopenia severa, aunque esta complicación es rara con las dosis utilizadas para el tratamiento del LPO. No obstante, deben hacerse controles periódicos con hemograma completo y determinación de enzimas hepáticas mensualmente durante los primeros 6 meses de instauración del tratamiento y al año del mismo. Los principales efectos secundarios con las dosis usadas para el tratamiento del LPO incluyen dolor de cabeza y alteraciones gastrointestinales²⁹ (tabla 4). Para minimizar estos efectos, el fármaco debe tomarse con alimentos y a la hora de acostarse. El uso de azatioprina en combinación con el corticoide sistémico permite reducir la dosis de este último de 40 mg a 5 mg diarios.

Los tratamientos combinados suelen iniciarse con una dosis inicial de azatioprina que varía entre 50-100 mg/día en la fase de inducción, para reducirse posteriormente a dosis entre 25-50 mg/día en la fase de mantenimiento.

La ciclosporina es otro agente inmunosupresor que interfiere con la activación tanto de los linfocitos B como de los T. Este fármaco posee importantes efectos secundarios que siempre deben considerarse incluso cuando el paciente está monitorizado. Entre ellos caben destacar nefrotoxicidad, colestasis, hipertensión, hirsutismo, neuropatía y una mayor predisposición a las enfermedades linfoproliferativas de células B (tabla 4). Para el tratamiento de lesiones orales y reducir la absorción sistémica suele emplearse en forma de colutorio para enjuague, sin ingerir, con dosis que oscilan entre 100 y 500 mg 3 veces al día. Los resultados de la efectividad del uso de ciclosporina tópica son controvertidos y dado sus importantes efectos secundarios, su uso debería quedar restringido a casos en los que las otras alternativas terapéuticas han fracasado.

Retinoides

Los retinoides son derivados de la vitamina A que intervienen en la proliferación y diferenciación epitelial. Aunque su uso está muy extendido en el tratamiento de diversos procesos dermatológicos, son pocos los estudios clínicos existentes acerca de su utilidad en el tratamiento del LPO. Esto posiblemente está motivado por el hecho de que los retinoides no constituyen una alternativa terapéutica realmente eficaz para el tratamiento de lesiones de LPO persistentes y por los

importantes efectos secundarios de los mismos entre los que destaca su hepatotoxicidad y su teratogenicidad (tabla 4). Algunos estudios refieren el uso de tretinoína tópica al 0,05% en solución acuosa para el tratamiento de

lesiones extensas de LPO, aunque sus resultados no son concluyentes.

En conclusión, un aspecto importante que el clínico debe siempre tener presente a la hora de establecer el protocolo de tratamiento de lesiónes

de LPO es la forma clínica, sobre todo, las formas erosivas, la naturaleza crónica de este proceso y los posibles efectos secundarios derivados del uso de fármacos durante largos períodos de tiempo.

Bibliografía recomendada

Para profundizar en la lectura de este tema, el/los autor/es considera/an interesantes los artículos que aparecen señalados del siguiente modo: *de interés **de especial interés.

- Vincent SD. **Diagnosis and managing**. Oral lichen planus. J Am Dent Assoc 1991; 122: 93-6.
- Samman PD. **Lichen planus: A dermatological centenary**. Br J Dermatol 1969; 81: 306-7.
- Savin JA. **Oral Lichen planus**. Br Med J 1991; 302: 504-5.
- Ramsay DL, Fox AB. **The ability of primary care physicians to recognise the common dermatoses**. Arch Dermatol 1981; 117: 620-2.
- Cerero-Lapedra R, García-Nuñez JA, García-Pola M^J. **Liquen plano oral**. RCOE 1997; 2(8): 643-60.
- Bagan JV, Vera F. **Patología de la mucosa oral**. Barcelona: Sintex Latino SA, 1989.
- Silverman S, Gorsky M, Lozada-Nur FA. **Prospective follow up study of 570 patients with oral lesions of lichen planus: persistent, remissions and malignant associations**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 60: 30-4.
- Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W. **Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 83: 358-66.
Este trabajo trata ampliamente los diferentes aspectos relacionados con el desarrollo del liquen plano oral y cutáneo pormenorizando los amplios efectos de las diferentes interleuquinas que se segregan en la enfermedad.
- Axell T, Rundquist L. **Oral lichen planus. A dermographic study**. Community Dent Oral Epidemiol 1987; 15: 52-6.
- Bagán JV, Aguirre JM, Del Olmo JA, et al. **Oral lichen planus and chronic liver disease. A clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation**. Oral Surg 1994; 78: 337-42.
El trabajo de Bagán y cols. aborda el interesante campo de la relación del liquen plano oral con la enfermedad crónica hepática abundando sobre los aspectos asociados a la gravedad del trastorno.
- Silverman S, Gorski M, Lozada-Nur F, Giannotti K. **A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus**. Oral Surg 1991; 72: 665-70.
Silverman y cols. en este estudio analizan los hallazgos clínicos más frecuentes en una amplia serie de pacientes con liquen plano en los que también se detallan aspectos del tratamiento.
- 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: 213-8.
- Jontell M, Watts S, Wallstrom M, et al. **Human papillomavirus in erosive oral lichen planus**. J Oral Pathol Med 1990; 19:2 73-7.
- González Moles MA, Rodríguez Archilla A, Ruiz Ávila Y, Esteban F, González Moles S, Bravo M. **Presence of the HPV-16 secuencias in oral lichen planus lesions**. Bull Group Int Rech Sci Stomatol et Odontol 1996; 39: 45-50.
- González Moles MA, González Moles S, Ruiz Ávila I, Rodríguez Archilla A, Bagan Sebastián JV, Ceballos Salobreña A. **Detección de ADN de Papilomavirus humano en el liquen plano oral mediante hibridación in situ**. Medicina Oral en prensa.
- Scully C, El-Kom M. **Lichen planus: review and update on pathogenesis**. J Oral Pathol 1985; 14: 431-58.
- Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. **Immunopathogenesis of oral lichen planus**. J Oral Pathol Med 1990; 19: 389-96.
- Eversole LR. **Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis**. Sem in Cutaneous Med & Surg 1997; 16: 284-94.
- Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. **Immunopathogenesis of oral lichen planus**. J Oral Pathol Med 1990; 19: 389-96.
- Kupper T S. **Production of cytokines by epithelial tissues. A new model for cutaneous inflammation**. Am J Dermatopathol 1989; 11: 69-73.
- Boyd AS, Neldner KH. **Lichen planus**. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 593-619.
- Nickloff BJ, Karabin GD, Barker JNWN, et al. **Cellular localization of interleudin-8 and its inducer, tumor necrosis factor.alpha in psoriasis**. Am J Pathol 1991; 138: 129-40.
- Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W. **Immunologic aspect of dermal and oral lichen planus. A review**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1997; 83: 358-66.
- Yamamoto T, Osaki T, Yoneda K, Ueta E. **Cytokine production by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus**. J Oral Pathol Med 1994; 23: 309-15.
- González Moles MA, Ruiz Ávila I, Esteban F, Galindo Moreno P, Rodríguez Archilla A. **Epithelial response to the immunitary aggression in oral lichen planus**. Acta Stomatológica Bélgica 1996; 93: 119-23.
- González Moles MA, Ruiz Ávila I, Muwaquet Rodríguez S, Fernández Martínez JA, Bravo Pérez M, Esteban F. **Expresión de los antígenos HLA-DR y de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en el liquen plano de la mucosa oral**. Medicina Oral 1997; 2: 14-20.
- Lozada-Nur F, Miranda C. **Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases**. Sem Cutan Med Surg 1997; 16: 273-7.
- Lozada-Nur F, Miranda C. **Oral lichen planus: topical and systemic therapy**. Sem Cutan Med Surg 1997; 16: 295-300.
Lozada-Nur expone magistralmente en este artículo las diferentes pautas de tratamiento sistémico y tópico para el control del liquen plano con especial referencia al tratamiento con corticoides.
- Lozada-Nur F. **Prednisone and azathioprine in the treatment of patients with vesiculerosive oral diseases**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1981; 52: 257-60.
- Lozada-Nur F, Silverman S, Migliorati C. **Adverse effects associates with prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases**. J Am Dent Assoc 1984; 109: 269-70.