

207



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EXPRESIÓN DE ANTÍGENOS
DE HISTOCOMPATIBILIDAD
LEUCOCITARIA EN LIQUEN
PLANO BUCAL.**

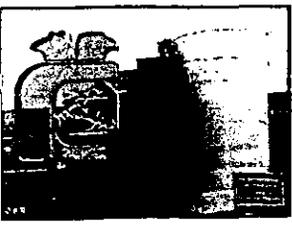
T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :
ADRIANA ANGÉLICA GONZÁLEZ REYES**

**DIRECTORA DE TESIS :
CD. SARA A. MONTAÑO GONZÁLEZ**

289301

Ciudad Universitaria. 2001





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A Dios:

Por permitirme tocar un sueño más, por la vida colmada de sueños realizados que me has brindado.

A mi universidad:

Por dejarme ser parte de esa "alma mater" que llevo en mi corazón, desde el primer día en que pise un aula, y aún me conmueve y engrandece.

Por ser el recinto que me mostró un México diferente y rico, plural y humano. Porque a través de tí, siento el orgullo de pertenecer a esta tierra hermosa, porque eres mucho más que salones y clases, en tí se concentra la grandeza del país y la riqueza del alma.

A mis padres Ernesto y Ma de los Angeles:

Por el esfuerzo que hicieron en darme una preparación académica.

Papá: Por tu amor y tus cuidados. Por toda una vida llena de trabajo y virtud, por darme un consultorio acreditado a base de experiencia y calidad humana, porque desde niña me ha acompañado un héroe, el mejor, el más fuerte, el más alto, el más sabio, el más bueno. Gracias.

Mamá: Por tu amor, tu apoyo, tu sabiduría, tus consejos, tu respeto y cada uno de los valores que con paciencia cultivaste y que hoy me integran como ser humano. Por la unidad de la familia que se sostiene en tus cimientos. Gracias.

A mis hermanos Ernesto y Ana Laura:

Por ser mis eternos compañeros, de juegos y peleas. Cuando los veo reconozco el paso del tiempo, y me llena de orgullo verlos crecer buenos, sanos, guapos, fuertes, capaces, alegres y unidos, como parte fundamental de mi hermosa familia.

A mis amigos, por ser parte de mis logros, porque sus triunfos me motivan y alegran, por su confianza y su afecto, por compartir y dejarme compartir los sueños, los alcanzados y los pendientes. Claus por 17 años de amistad. A Lulú y Raba mis amigos poetas. A mis amigos del Kipling y de la UNAM. A los que están lejos, a los que sólo me acompañaron de manera transitoria o virtual, a los que siguen ahí, gracias.

Y con un cariño muy especial a mis padrinos Rosita y Mario; Por dar muestra constante de su generosidad y afecto.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Sara Montaña:

Por su paciencia, su instrucción, su amistad, sus enseñanzas y su apoyo para ver concluir mi mayor reto.

A la Dra. Lourdes Suárez, Dr Luis Alberto Gaitán y a la Dra. Lila Dominguez:

Por el tiempo dedicado en la revisión de éste trabajo y sus aportaciones para mejorarlo.

A todos los profesores que tuve el honor de conocer y de quienes me llevo un grato recuerdo y un infinito agradecimiento por cada conocimiento que me dejaron.

A todo aquel que me dejo un aprendizaje cultural o humano.

A los pacientes que confiaron en una estudiante inexperta y me enseñaron la satisfacción que brinda el servir.

Debes amar la arcilla que dan tus manos,
debes amar su arena hasta la locura,
y si no, no la emprendas que será en vano,
solo el amor alumbra lo que perdura,
solo el amor convierte en milagro el barro...

Silvio Rodriguez



INDICE.

Indice.	2
Introducción.	4
I. Antecedentes.	5
1. La piel.	5
2. Embriogenia.	5
3. Histología.	5
4. Funciones de la piel.	8
II. Liquen plano bucal.	11
1. Etiología.	12
2. Histopatología.	14
3. Fisiopatología.	21
4. Aspectos clínicos.	24
4.1. Liquen Plano Reticular.	24
4.2. Liquen Plano Erosivo.	29
4.3. Liquen Plano en Placas.	32
4.4. Liquen Plano Cutáneo.	35
5. Diagnóstico.	38
6. Potencial de transformación maligna.	38
7. Tratamiento.	39
8. Diagnóstico Diferencial.	42
8.1. Nevo Esponjoso Blanco.	43
8.2. Leucoedema.	44
8.3. Leucoplasia.	45
8.4. Reacciones Medicamentosas.	51
8.5. Reacciones liquenoides.	54
8.6. Alergia por contacto	56
8.7. Lupus Eritematoso	58
-Discoide	
-Sistémico	
8.8. Pénfigo	64
8.9. Penfigoide	66



A. Planteamiento del problema.	68
B. Justificación.	68
C. Objetivo general.	68
III. Respuesta Inmune	69
1. Componentes celulares de la respuesta inmune.	70
- Leucocitos.	70
- Granulocitos.	70
- Eosinófilos.	71
- Basófilos.	71
- Neutrófilos.	71
- Mastocitos.	72
- Células Presentadoras de Antígenos.	72
- Monocitos.	73
- Macrófagos.	73
- Plaquetas.	74
- Linfocitos:	74
a) Células T	
b) Células Natural Killers.	
c) Células B.	
2. Componentes humorales de la respuesta inmune.	78
- Inmunoglobulinas	78
- Sistema del complemento	79
IV. Moléculas de Histocompatibilidad.	81
1. Estructura de las moléculas HLA clase I.	81
2. Estructura de las moléculas HLA clase II.	82
3. Codificación genética de los HLA.	84
4. Función de las Moléculas de Histocompatibilidad.	86
5. Relación de las moléculas de Histocompatibilidad con patologías.	91
V. Inmunopatología.	92
- Alergia.	93
- Inmunodeficiencia.	94
- Autoinmunidad.	94
- Hipersensibilidad.	94



VI.	Relación de los Antígenos de Histocompatibilidad con el Liquen Plano.	98
VII.	Conclusiones.	104
VIII.	Bibliografía.	107

INTRODUCCIÓN.

En la actualidad, a pesar de los avances en la medicina y específicamente en la odontología, se desconoce aún el origen de diversas patologías que afectan la salud de la población mundial.

Tal es en caso del Liquen Plano, que a lo largo de su investigación, ha ido revelando su posible origen en algún trastorno inmune. La inmunogenética cada día adquiere mayor importancia dado a la prevalencia de enfermedades con comprobada respuesta inmune, pero sin etiología definida. El estudio de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) llevado a cabo desde 1950, ha ayudado al esclarecimiento del comportamiento, evolución clínica, y tratamiento de distintas patologías, entre ellas el Liquen Plano, que ocupa nuestro interés dado a su posible potencial de transformación maligna.

Conocer la etiopatogenia del LP sería de gran relevancia para enfocar su manejo clínico y terapéutico.



I. ANTECEDENTES

1. La Piel.

Es el órgano más extenso, recubre a los órganos y tejidos del cuerpo humano y está expuesta a las agresiones que vienen del interior del mismo y del medio ambiente externo. Representa el 6% del peso corporal. Las faneras o anexos de la piel son el pelo corporal y las uñas.^{1, 2}

La piel, como todos los órganos, está constituida por células, vasos sanguíneos, nervios y además, glándulas que producen sebo y sudor.^{1, 3}

2. Embriogenia

La piel deriva del ectodermo y mesodermo, el primero da origen a la epidermis, folículos pilosos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, uñas, melanocitos y células de Langerhans (CL); el mesodermo origina tejido conjuntivo, músculo piloerector, vasos sanguíneos y células de dermis.¹

3. Histología

Se distinguen la *epidermis*, *dermis* e *hipodermis*.¹

La epidermis está formada (del interior hacia la superficie) por cuatro capas:



1) *Basal o germinativa*, constituida por una sola hilera de células cúbicas basófilas llamadas queratinocitos, cada cinco a diez de éstos se intercalan células dendríticas; melanocitos y células de Langerhans.¹

2) *Estrato espinoso o de Malpighi*, formado por varias capas de células polihédricas unidas entre sí por puentes intercelulares o desmosomas.¹

3) *Estrato granuloso*, constituido por células con gránulos de queratohialina.

4) *Estrato córneo*, formado por restos celulares, aplanados sin núcleo.

La unión del epitelio de la epidermis y el tejido conjuntivo de la dermis presenta ondulaciones dadas por las papilas dérmicas y las crestas interpapilares epidérmicas; por debajo de la capa basal hay una membrana basal formada por fibras colágenas y mucopolisacáridos que reaccionan con la tinción de ácido peryódico de shift (PAS).¹

La dermis está constituida por tejido conjuntivo, vasos, nervios y anexos cutáneos. Hay tres clases de fibras: colágenas, reticulares y elásticas, sustancia fundamental formada por mucopolisacáridos y células de varios tipos: Fibroblastos, Histiocitos, Mastocitos, Polimorfonucleares, Eosinófilos y células plasmáticas.^{1,3}



La dermis se divide en superficial o papilar, media o reticular y profunda.¹

La hipodermis o tejido celular subcutáneo está formado por adipocitos y tabiques de tejido conjuntivo.^{1, 2}

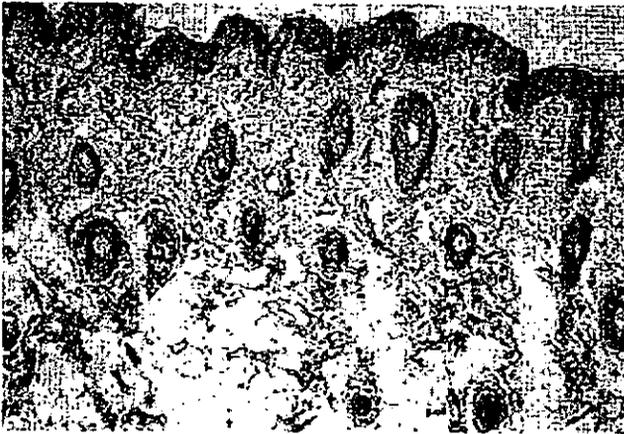


Fig. 1. HISTOLOGÍA DE LA PIEL NORMAL

El complejo pilosebáceo está formado por el folículo piloso, músculo erector del pelo y glándula sebácea.¹ Sobre toda la superficie de la piel se encuentran glándulas sudoríparas ecrinas y en regiones odoríferas, apocrinas. Las uñas constan de cuatro componentes epidérmicos: matriz, borde proximal, lecho ungueal e hiponiquio. Los pelos están formados (del centro a la periferia) por médula, corteza, cutícula y vainas radiculares interna y externa.¹



4. Funciones de la piel

- Produce queratina
- Melánica, síntesis de melanina
- Sebácea, formación de sebo
- Sudoral, libera sudor y otros solventes
- Sensorial, perceptiva
- Regulación térmica
- Control hidroeléctrico
- Metabolismo general

Función queratínica ocurre en los queratinocitos que forman la capa basal y que al emigrar a la superficie en tres o cuatro semanas, se impactan para producir la capa córnea de queratina, de donde se descaman en forma continua. El queratinocito está compuesto por 80% de agua y 20% de aminoácidos, principalmente Cisteína, en capas superficiales pierde agua y en la capa córnea sólo tiene un 10%. La Cisteína se transforma en Cistina. La queratina es una fibroproteína rica en azufre, con poco líquido y lipofílica, resistente a ácidos, alcalis débiles y enzimas; es mala conductora de las radiaciones.¹



Función melánica; los melanocitos que se encuentran en la capa basal sintetizan el pigmento melanina. La formación se inicia a partir de Tirosina por acción de Tirosinasa se transforma en Dioxifenilalanina (DOPA), al oxidarse se transforma en Dopa-quinona y finalmente en melanina. 1

La cantidad de melanocitos es igual en todas las razas, un melanocito por cada diez queratinocitos. La producción de melanina se da por influencia de la hormona estimulante del melanocito producida por la hipófisis. La melanina es un pigmento que da color a la piel y al pelo; protege contra las radiaciones. 1

Función sudorípara; es regulada por el sistema nervioso central y el hipotálamo, la efectúan las glándulas sudoríparas ecinas y apocrinas. El sudor es un líquido que contiene 99% de agua y 1% de sustancias sólidas como cloruro de sodio, cloruro de potasio y productos orgánicos como la urea; tiene importancia como regulador del metabolismo, el equilibrio electrolítico y la temperatura. 1

Función sebácea; es producto de la acción de las glándulas sebáceas, elaboran 50% de ácidos grasos esterificados, 20% de ácidos grasos saturados y no saturados, 5% de colesterol y otras sustancias, como fosfolípidos y vitamina E. 1

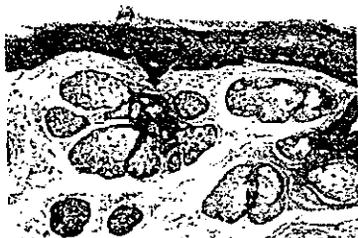


Fig. 2 y 3. Se observan glándulas sebáceas, comunes en adultos en labios y mucosa bucal.

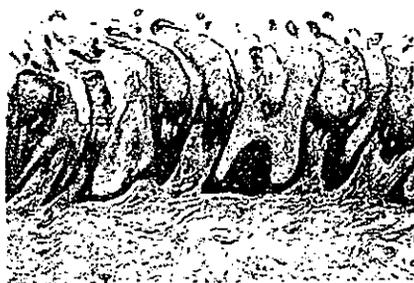


Fig. 4. Dorso de la lengua, muestra las papilas filiformes y colonias de bacterias en las capas superficiales



II. LIQUEN PLANO BUCAL

El LP bucal es una enfermedad mucocutánea que se manifiesta en forma de lesiones reticulares blancas, placas o lesiones erosivas con gran respuesta de linfocitos T en el tejido conjuntivo subyacente e inmediato. ⁴ Se le denomina así por la semejanza con ciertos líquenes que generan excrecencias escamosas sobre rocas o troncos de árboles. ⁵

En 1869, Wilson describió por primera vez la forma clínica y en 1906, Dubreuilh, los hallazgos histológicos de la lesión. Es considerada como la enfermedad mucocutánea crónica más frecuente, afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. ⁴⁻⁷ Las lesiones pueden afectar a la superficie cutánea y bucal (40%), exclusivamente a la superficie cutánea (35%), o tan solo a la mucosa bucal (25%).⁴ Las manifestaciones de LP bucal pueden presentarse semanas o meses antes de las lesiones cutáneas, o nunca manifestarse. Otras mucosas pueden estar afectadas como las del pene, vagina y la epiglotis y en un menor porcentaje, las uñas, el esófago y la zona ocular. ⁸⁻¹⁰

No parece existir predilección racial y muchos estudios han sugerido una predominancia de mujeres de aproximadamente el 60%. Ocurre con mayor frecuencia a personas de edades comprendidas entre 30 y 70 años, raramente a niños y adolescentes. ^{6,8}



El curso de la enfermedad es largo, desde meses hasta varios años y con frecuencia sufre periodos de remisión seguidos por exacerbaciones que corresponden a lapsos de malestar emocional, ansiedad o algunas formas de tensión nerviosa. 8

La importancia del trastorno se relaciona con la frecuencia en la población en general, la variedad de presentaciones clínicas, el índice de errores diagnósticos y su posible vínculo con enfermedades malignas. 11

1. ETIOLOGIA

Se desconoce la etiología del LP, de acuerdo a los conocimientos actuales, representa una respuesta inmunológica, 4,5,8,11,12 mediada por células, que induce cambios antigénicos en la piel y mucosas. Estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales, particularmente, los asociados con infiltrado celular inflamatorio subepitelial y su relación con los cambios epiteliales, la región basal celular y el antígeno intraepitelial presente en las células de Langerhans, han contribuido al conocimiento de la etiopatogenia de LP.13 El hallazgo ocasional de inmunoglobulinas en la interfase dermoepidérmica ha conducido a muchos autores a la hipótesis de una patogenia inmunitaria para esta enfermedad. 11



La predisposición genética se ha sugerido en algunos estudios que han encontrado HLA-A28 y en otros han hallado HLA-A3 o HLA-B7 así como la posibilidad de un patrón hereditario, por la presencia de LP en miembros de la misma familia. 6,8

Se ha investigado muy a fondo el estrés emocional como factor etiológico potencial. 6,8

El LP se ha asociado con otras entidades dermatológicas como el Péufigo, Penfigoide, Dermatitis herpetiforme, Alopecia areata, Xantoma verruciforme, así como con distintas enfermedades sistémicas, que incluyen diabetes, enfermedad hepática y trastornos considerados autoinmunes, como Colitis Ulcerosa, Miastenia Grave, Timoma, Eritema Multiforme y Lupus Eritematoso. 4,5,8,14-18

La Candidiasis bucal secundaria aparece en pacientes con LP en un 50%, lo que sugiere una alteración de la inmunidad celular como causa de estas lesiones. 11

Las teorías sobre posibles factores víricos ya no se aceptan 16, sin embargo, se ha estudiado la posible relación con el Papiloma virus (VPH) 19 que se asocia al LP en un 27% y con el virus de la hepatitis C (VHC), debido al notable aumento de anticuerpos circulantes directamente relacionados con la expresión antigénica en la mucosa bucal, presente en pacientes con VHC que manifiestan LP. 20-23



Se cita que el LP idiopático a nivel patogénico, sería similar a la enfermedad injerto versus huésped (EICH). Ésta se produce cuando los linfocitos T inmunocompetentes adquiridos atacan a las células del paciente que no son suficientemente histocompatibles. 4,5,8,11 Parte de la respuesta de las células del huésped ante la EICH es una reacción cutánea y mucosa histológicamente idéntica al LP. Las manifestaciones bucales pueden constituir la primera indicación de que existe un problema grave, que puede resultar fatal si no se trata. 5,24,25 No existe riesgo de confusión en el diagnóstico, debido a que debe haber un antecedente de injerto.

2. HISTOPATOLOGÍA

Los rasgos histopatológicos de LP, consisten en un epitelio escamoso estratificado hiperqueratinizado, capa granulosa engrosada, con un patrón focal distintivo en forma de cuña y acantosis (la capa espinosa está aumentada de espesor). El rasgo patológico distintivo se encuentra en la interfase dermoepidérmica, la capa basal es reemplazada por queratinocitos aplanados o poligonales y en la interfase se encuentran papilas infiltradas por linfocitos y macrófagos, separadas por proyecciones profundas de queratinocitos en forma de cuñas agudas (dientes de sierra). 4,5,8,11



Existe un infiltrado inflamatorio de linfocitos, macrófagos y melanófagos por debajo de la capa basal en forma de banda, el cual se asocia con cuerpos eosinófilos fibrilares redondos (cuerpos coloides, de Civatte, de Saboraud o fibrilares) que probablemente sean una manifestación de la destrucción focal de los queratinocitos. Estudios histoquímicos de los cuerpos fibrilares han demostrado la presencia de uniones cruzadas sulfhidríticas semejantes a las de la capa córnea. En una fase temprana del LP se detecta un aumento de las células de Langerhans epidérmicas. 5,26

Las características histológicas varían según el tipo clínico de LP.

El LP **reticular** Consiste en áreas focales de hiperplasia epitelial en cuya superficie existe una gruesa capa de ortoqueratina o paraqueratina. El estrato de células espinosas puede estar engrosado (acantosis), con crestas epiteliales cortas y puntiagudas (en dientes de sierra). Las áreas engrosadas se observan clínicamente como estrías de Wickham. 4

Entre estas áreas el epitelio está adelgazado, con pérdida de crestas. El tejido conjuntivo adyacente contiene un cúmulo denso y estrecho de linfocitos T, que atraviesa la membrana basal y se observa en las capas celulares basal y parabasal del epitelio. 4



Dentro del epitelio existen cuerpos eosinófilos amorfos, redondos u ovalados, conocidos como cuerpos de Civatte. Se cree que representan queratinocitos apoptósicos u otros componentes epiteliales necróticos, que son transportados al tejido conectivo para su fagocitosis. 4

El estudio con inmunofluorescencia muestra depósito de fibrinógeno a lo largo de la membrana basal con extensiones verticales hacia el tejido conjuntivo inmediato. El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos frente a la proteína S-100 indica un aumento de células de Langerhans en las capas medias del epitelio. Ocasionalmente se observan folículos linfoides en zonas más profundas del tejido conectivo, en pacientes con enfermedad de larga evolución. 4

En el estudio con microscopio electrónico, Pullon encontró, dos cambios adicionales en el epitelio: una irregularidad de la membrana nuclear de las células y un aumento en el engrosamiento y granularidad de las tonofibrillas epiteliales. El-Labban y Kramer describieron una "disolución" de los contenidos citoplasmáticos de las células epiteliales basales, sin que hubiese muerte celular y acumulación de fragmentos de material de lámina densa, en vez de una degeneración por licuefacción de la capa basal. 8

La infiltración de linfocitos en forma característica está bien limitada a la porción papilar y más superficial de las capas reticulares de tejido conjuntivo, éste es más profundo y casi libre de células inflamatorias. 8



Con frecuencia se ve una rotura que es un artefacto entre el tejido conjuntivo y el epitelio, lo que sugiere un debilitamiento entre estas estructuras. »

Los estudios directos de inmunofluorescencia realizados por Daniels y Quadra-White demostraron que casi todas las muestras de las lesiones bucales de esta enfermedad reaccionan con antifibrinógeno y tienen una fluorescencia intensamente positiva que delimita la zona de membrana basal con numerosas extensiones irregulares dentro de la lámina propia superficial. »

Hay una ausencia general de inmunoglobulinas en la lesión del LP, mientras que sólo unas pocas muestras exhibieron una fina fluorescencia granular con ant-C3 (complemento) en la zona de la membrana basal. »

Hay una ausencia general de inmunoglobulinas en la lesión de liquen plano, mientras que sólo unas pocas muestras exhibieron una fina fluorescencia granular con anti-C3 (complemento) en la zona de la membrana basal. Se concluyó que el patrón de depósito de fibrinógeno, en ausencia de fluorescencia por otros reactivos, es suficiente para usarse como criterio para el LP bucal. »

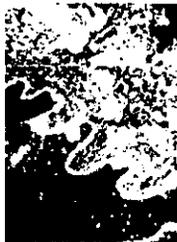


Fig. 5. Estudio de inmunofluorescencia directa en Liquen Plano.



En el epitelio aumenta el número de CL, demostrado por técnicas de inmunohistoquímica, que procesan y presentan los antígenos a los linfocitos T subyacentes. Los estudios de inmunofluorescencia directa, demuestran depósitos de fibrinógeno en la membrana basal, en 90 a 100% de los casos, y de inmunoglobulinas y factores de complemento, en porcentajes menores. Los patrones de inmunofluorescencia, son inespecíficos, ya que el mismo patrón puede encontrarse en el Lupus eritematoso y el Eritema multiforme. 4

El LP **erosivo** muestra un epitelio considerablemente adelgazado con áreas de pérdida completa de crestas epiteliales y un denso infiltrado de linfocitos T, que oculta la membrana basal y se extiende hasta las capas medias y superiores del epitelio. En la mayoría de las áreas se observa licuefacción de la membrana basal, vacuolización y destrucción de células basales. En ocasiones se produce una separación subepitelial. A menudo se pierde el epitelio quedando expuesto el tejido conjuntivo subyacente. 4

Los linfocitos se sitúan sólo en una banda estrecha en las capas superficiales del tejido conjuntivo. 4

El LP **en placas** presenta una histología similar al LP reticular, pero sin áreas atróficas intermitentes. 4



HISTOPATOLOGIA DE LIQUEN PLANO BUCAL



Fig. 6 y 7. L.P: hiperqueratosis, epitelio con proliferaciones irregulares, "dientes de sierra" y una banda densa de infiltrado linfocitario.

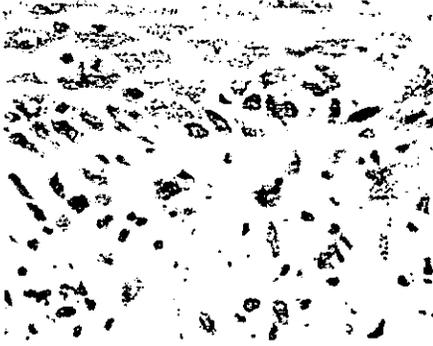


Fig. 8. Interfase del tejido epitelial - conectivo con necrosis de células basales reemplazadas por una banda eosinófila.

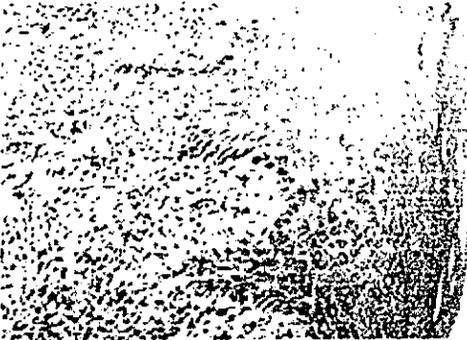


Fig. 9. Hiperqueratosis con un alargamiento irregular de las crestas, en forma de "dientes de sierra" y un denso infiltrado de linfocitos bajo el epitelio.



3. FISIOPATOLOGIA

El LP es la manifestación de mecanismos inmunes complejos. Las manifestaciones morfológicas de la enfermedad, en especial los cuerpos fibrilares que se consideran el resultado de la destrucción de queratinocitos y el aumento de la renovación celular epidérmica, demostrado por estudios cinéticos de estas células, indican que las lesiones son consecuencia de la destrucción celular seguida de proliferación epidérmica reactiva. 5

Las investigaciones sobre la patogenia se han centrado en el papel del macrófago epitelial como procesador de antígenos. Un agente desconocido, que puede ser farmacológico, microbiano o alogénico, lesiona las células epidérmicas alterando su estructura antigénica. 11

El antígeno alterado es ulteriormente presentado por las CL epidérmicas y dérmicas a las células T, que a su vez estimulan a las células B. Las linfocinas producidas por células T coadyuvantes (interleucina-2), determinan lesiones de las células epidérmicas mediadas por macrófagos, mientras que los anticuerpos formados por células B se depositan en la piel, en especial en el interior de los cuerpos fibrilares eosinófilos. 4,8,11

Una proliferación reactiva excesiva de la epidermis en respuesta a lesiones mediadas por mecanismos inmunes, se manifiestan por una reacción linfocítica aguda 4,8,11, los linfocitos T8 se convierten en citotóxicos para los



queratinocitos basales 24,27, secretan gammainterferón, que hace que los queratinocitos expresen los antígenos de histocompatibilidad HLA-DR tipo II y aumentan su tasa de diferenciación, a su vez, esto produce engrosamiento de la superficie que se manifiesta en la clínica como una lesión blanca y trae como consecuencia el cuadro patológico distintivo del LP. La expresión de los antígenos HLA-DR puede explicar también la atracción de linfocitos al epitelio. 11

Se sabe que la información antigénica se transfiere desde las CL y macrófagos, hasta los linfocitos donde hay una expresión recíproca de los antígenos HLA-DR. Al inducir a los queratinocitos para que produzcan antígenos HLA-DR, los linfocitos, que casi siempre expresan estos antígenos, pueden hacer contacto con las células epiteliales y, durante este contacto, transferirse información epitelial antigénica inapropiada. Por este mecanismo las células epiteliales reconocen autoantígenos como antígenos extraños, lo que produce una reacción autoinmunitaria. 11

También puede explicarse la destrucción de las capas basales por otro mecanismo en el que los queratinocitos presentan antígenos de superficie de estructura similar a los antígenos exógenos. Por esta razón, los linfocitos T del huésped los reconocen de manera errónea, y se transforman en citotóxicas para las células epiteliales al causar una reacción hiperinmunitaria. 11

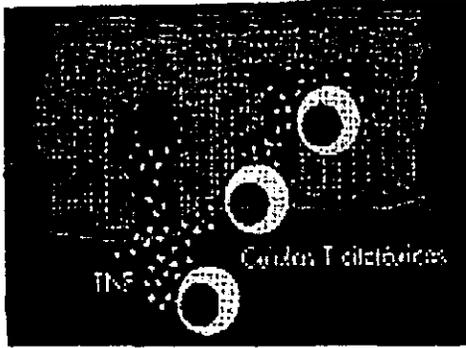


Fig. 10. La secreción de TNF que contribuye a la degeneración del epitelio, por linfocitos T citotóxicos, estimulados por las células de Langerhans intraepiteliales.

Hay un decremento de expresión de las CL en LP, en CD45RO comparado con la mucosa normal. Esto sugiere que la población de CL, puede cambiar en LP cuando CD45RO positivo, migra a las CL en un drenaje hacia los nódulos linfáticos, esto puede ser renombrado como una función epitelial por actividad del CD45RO negativo en la circulación de las CL, alternativamente CD45RO puede perderse de éstas en el LP bucal.²⁶

Se comprobó la presencia del factor XIIIa-positivo dendrocitos, en la capa submucosa el cual se une por vía de macrófagos y S-100 a las CL que



tienen una importante función para el desarrollo fisiopatológico del LP bucal. 27

4. Aspectos clínicos

El LP presenta una amplia variedad de aspectos clínicos que se correlacionan estrechamente con la gravedad de la enfermedad.

Existen tres formas distintas de presentación:

Reticular, Erosivo y en placas. 4

Es frecuente la combinación de las formas reticular y erosiva. El LP en placas suele aparecer aislado y se parece más a otros tipos de leucoplasia. 4

4.1 Liquen Plano Reticular

Es fácil de diagnosticar gracias a su patrón único y diferenciado. Consiste en líneas blanquecinas elevadas y finas, conectadas formando arcos, dando lugar a un patrón reticular o en encaje, sobre un fondo eritematoso. Las líneas blanquecinas se denominan "estrias de Wickham". 4

Los pacientes con LP reticular raramente tienen síntomas y no suelen ser conscientes de su afección a menos que se lo indique su dentista. 4 Estas lesiones no producen síntomas importantes, aunque en ocasiones los



pacientes se quejan de sensación de quemadura en las áreas afectadas ⁸. Pueden hacerse dolorosas si una zona se hace atrófica o erosiva por agravarse el trastorno. ⁴

El LP reticular es más frecuente en la mucosa y vestibulo bucal, y en segundo lugar en la lengua y las encías. Es raro que aparezcan lesiones en el paladar duro o blando, sin afectación de las otras superficies mucosas bucales. Una característica del LP reticular es que suele ser bilateral. ⁴



Fig. 11,12,13 y 14. LP reticular en la mucosa bucal. Estrias blancas sobre un fondo eritematoso.

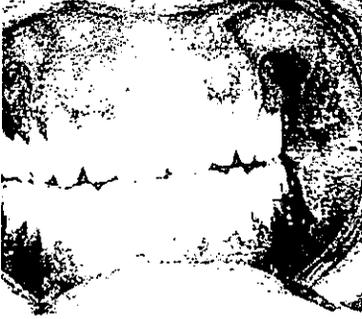


Fig. 15 y 16. LP reticular en las encías. Estrias blancas en la encía adherida.



Fig. 17. LP reticular sobre la mucosa del paladar.



LIQUEN PLANO BUCAL RETICULAR

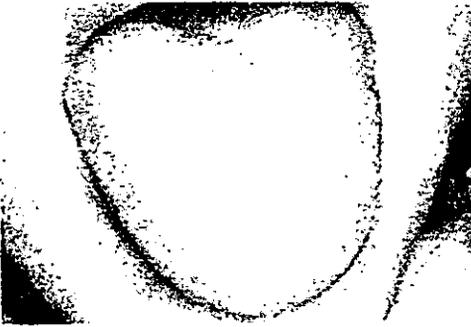


Fig. 18, 19 y 20. LP reticular en la lengua. Estrías blancas sobre el dorso y parte ventral y lateral de la lengua.

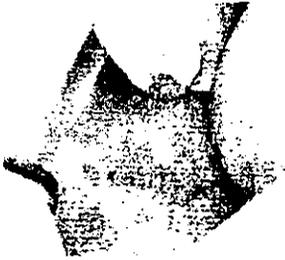


Fig. 21,22,23 y 24. LP reticular. Se observan lesiones blancas, rugosas, estriadas sobre un fondo rojo.



4.2. Liquen plano erosivo

Aparece como una mezcla de áreas pseudomembranosas eritematosas y blanquecinas, es más frecuente en la mucosa bucal y en el vestíbulo 4, la forma erosiva, por lo regular empieza como tal y no como un progreso progresivo a partir del liquen plano "no erosivo" que puede presentar ese aspecto cuando se rompen las vesículas. 8

Las lesiones erosionadas o francamente ulceradas son de tamaño y forma irregulares y aparecen como áreas cruentas y dolorosas en los mismos sitios generales que son afectados por la forma simple o reticular de la enfermedad. A pesar de la erosión de la mucosa, con frecuencia se pueden ver las características estrías radiales en la periferia de las lesiones individuales. 8

Los pacientes con este tipo de LP se quejan de irritación bucal y molestias al tomar alimentos fríos o calientes, picantes o bebidas alcohólicas. Si el LP erosivo es intenso, la mayoría de los pacientes realizan una dieta blanda. Durante la exploración si se tocan las zonas afectadas se produce dolor y hemorragia. En la mayoría de los casos no es posible establecer el diagnóstico correcto sin biopsiar el tejido perilesional. 4

El aspecto clínico del LP erosivo es difícil de diferenciar de la Candidiasis, el Penfigoide de las mucosas, el Pénfigo Vulgar y el Lupus Eritematoso Discoide. 4



Tras una afectación prolongada por LP erosivo aparecen a veces áreas de hiperpigmentación (melanosis) en la mucosa de las zonas cicatrizadas. 4



Fig. 25,26 y 27. LP Erosivo en la lengua. Zona eritematosa y dolorosa en la porción lateral de la lengua.



Fig. 28. LP erosivo en la encía. Tejido eritematoso y ulcerado en la encía del maxilar.



Fig. 29 y 30. LP erosivo en la mucosa bucal. Extensa úlcera rodeada por estrías blancas en la mucosa bucal.



4.3. Liquen plano en placas

Se manifiesta por una zona blanquecina aplanada y sobreelevada en la mucosa bucal y es indistinguible de otras leucoplasias focales. Su localización más frecuente es sobre la lengua, donde da lugar a áreas lisas blanquecinas irregulares y placas sobreelevadas. A menudo existe más de una zona afectada, especialmente en la superficie dorsal de la lengua. *

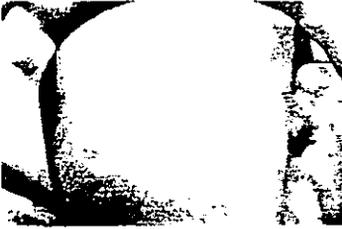


Fig. 31 y 32. LP en placas. Placas rugosas, blancas y alargamiento de las papilas filiformes en el dorso de la lengua.



Fig. 33. LP en placas en la mucosa bucal.



Se han descrito otras formas clínicas de LP que parecen ser variantes de LP en placas o de naturaleza transitoria. Una de ellas es el **Liquen plano atrófico**. 4

El aspecto del LP atrófico es idéntico al fondo eritematoso de la forma reticular y puede ser un estadio transicional entre el LP reticular y el erosivo, afecta sobre todo a las encías y la mucosa bucal 4, con áreas mal definidas, lisas de color rojo, que a menudo presentan estrias periféricas. 8

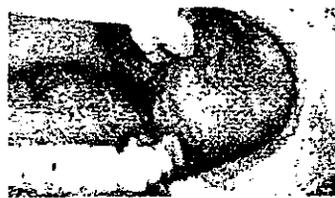
La **forma hipertrófica** se presenta como una lesión bien circunscrita, elevada, de color blanco que semeja una leucoplasia, y es necesario tomar una biopsia para establecer el diagnóstico. 8

Shklar y Andreasen estudiaron una **forma de ampolla** (también llamada **bulosa**) de liquen plano 12, que consiste en grandes ampollas de 4 mm a 2 cm de tamaño, que son de corta duración y se rompen casi inmediatamente, dejando una superficie ulcerada muy molesta. 11 Al perderse el epitelio separador el tejido conjuntivo subyacente queda expuesto y la lesión se convierte en un LP erosivo. 8

Diversos estudios indican que las lesiones ampollosas afectan fundamentalmente a la mucosa bucal posterior. 4



Caso clínico 2



Datos generales: Varón de 36 años de edad.

Anamnesis: Desde hace 3 meses presenta lesiones blancas en la mucosa bucal que a veces son dolorosas.

Exploración física: En ambos lados de la cavidad bucal, la mucosa muestra áreas blancas, no elevadas, ni induradas, de bordes irregulares. La superficie es lisa y las lesiones se hallan rodeadas de una zona eritematosa. Se observan algunas pápulas pruriginosas en cara flexora de las muñecas.

Diagnóstico diferencial: Candidiasis, Leucoplasia.

Laboratorio y exploraciones complementarias: Biopsia: Liquen plano. Microscopía directa y cultivo de hongos: negativo a *Cándida*.

Claves diagnósticas: Lesiones bidimensionales, blancas, lineales o reticulares en la mucosa, presencia de lesiones típicas de Liquen Plano en la piel; histología.

Tratamiento: Gran mejoría con tratamiento tópico con acetónido de triamcinolona al 0.1 % y ácido retinóico en Orabase al 0.05 %; posteriormente corticoides intralesionales.



4.4. Liquen plano cutáneo

Las lesiones de **LP cutáneo** tienen un aspecto muy diferente de las lesiones mucosas. Se considera que el liquen plano cutáneo afecta entre un 35 y 44% de los pacientes que solicitan atención médica por lesiones bucales. En la piel, las lesiones se manifiestan por grupos o áreas difusas de pápulas amarrotadas sobreelevadas con un "capuchón" blanco queratósico. 4

Dado que las lesiones suelen ser pruriginosas, los pacientes suelen producirse excoriaciones lineales que provocan la formación de un patrón lineal de lesiones adicionales a lo largo de las zonas de rascado. 4

El desarrollo de lesiones cutáneas a lo largo de zonas de lesión o irritación se conoce como "fenómeno de Koebner". Esta característica del LP puede explicar el mayor tamaño e intensidad de las lesiones bucales en áreas propensas a sufrir irritación crónica por dientes y cepillos dentales. Estas áreas suelen ser la mucosa bucal a lo largo de la línea de oclusión, las comisuras, los bordes laterales de la lengua y los bordes gingivales. Las lesiones cutáneas pueden aparecer casi en cualquier parte del cuerpo, incluidos el cuero cabelludo y los techos ungueales, pero son más frecuentes en el tronco superior, las superficies flexoras de los brazos y las piernas y los genitales. 4,9,10

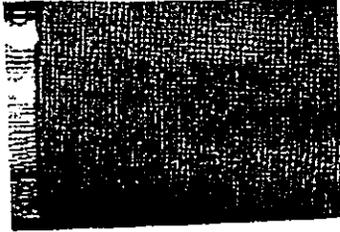


Fig 34. Lesiones cutáneas papulares distribuidas en un patrón lineal sobre la superficie flexora de la muñeca.



Fig. 35. Lesiones papulares en piel de la planta del pie.



Fig. 36. Lesión cutánea en forma de parche blanco en el tronco superior.



Caso clínico 2



Datos generales: Empleada del hogar, 50 años de edad.

Anamnesis: Erupción pruriginosa en los brazos y espalda que apareció hace seis meses.

Exploración física: Pápulas aplanadas en las muñecas, algunas aisladas y otras coalesciendo, de coloración violácea, umbilicación central y estrías nacaradas. Prurito intenso. No existen lesiones bucales.

Diagnóstico diferencial: Eccema papuloso.

Histopatología: Hiperqueratosis y engrosamiento localizado del estrato granuloso. Acantosis, irregularidad en las crestas interpapilares con aspecto de "dientes de sierra" y delimitación entre la dermis y epidermis difusa. Infiltrado linfocítico en banda, con borde inferior netamente delimitado de la dermis.

Claves diagnósticas: Estrías de Wickham. Histopatología.

Tratamiento: Prednisona oral. Crema tópica de acetónido de triamcinolona al 0.1 %. Lenta mejoría al disminuir de forma progresiva la dosis de prednisona oral. Tras 2 y 5 años, recurrencias típicas.



5. DIAGNÓSTICO

El LP se diagnostica a menudo a partir de información exclusivamente clínica, especialmente en casos de LP reticular con las características estrias de Wickham formando un patrón en encaje o anular sobre un fondo eritematoso. Las variantes erosiva y en placas del LP requieren siempre estudios de laboratorio ya que pueden remedar clínicamente numerosas lesiones mucosas, incluidas neoplasias malignas es necesaria una biopsia incisional para estudio histológico e inmunofluorescencia directa. 4

Depósitos lineales de inmunoglobulina a lo largo de la membrana basal, indican pénfigo cicatrizal. 4

6. Potencial de transformación maligna

No se conoce todavía la identidad del antígeno estimulador inicial.7

Se ha descrito en la bibliografía que el LP puede ser el responsable del desarrollo posterior de un carcinoma de células planas. 7 Aunque la documentación de muchos de los casos publicados no es completa, se calcula que surgen neoplasias malignas en el 0.4 al 2% de los pacientes con LP durante un periodo 5 o más años. 7



Se ha informado de varios casos de carcinoma epidermoide que se han desarrollado en las lesiones bucales de LP aunque puede ser causal su presencia simultánea en el mismo paciente ¹², la mayor cantidad de casos de cáncer se han presentado en el tipo erosivo y se ha informado de la transformación maligna análoga del liquen plano dérmico, pero es muy raro. ⁴

Dado que muchas displasias presentan un denso infiltrado linfocitario en la misma localización que el LP, es posible que algunos casos considerados histológicamente como LP precursor de neoplasia maligna, fueran en realidad casos de displasia epitelial. Actualmente, los casos de displasia epitelial con infiltrado linfocitario similar al del LP, se denominan "displasia liquenoide". ⁴

7. Tratamiento

No existe terapéutica específica para el liquen plano. En el pasado se usaron compuestos arsenicales, mercuriales y de bismuto, pero con resultados indiferentes. ⁸ En la actualidad el tratamiento continúa siendo sintomático ²⁹, se ha sostenido que el tratamiento con vitaminas da algún beneficio, sin embargo es difícil estimar el valor de dicha terapéutica. ¹¹



En los casos graves se han usado los corticoesteroides para aliviar la inflamación y disminuir el prurito de las lesiones cutáneas. 11

Las lesiones bucales también responden a los corticoesteroides, sobre todo a la administración intralesional. Esto está indicado principalmente en la forma erosiva o cuando existe un dolor importante. 8

En el tratamiento de las variantes reticular queratinizada y de placa, se administran análogos de la vitamina A (retinoides) por vía parenteral y tópica debido a que poseen efectos antiqueratinizantes e inmunoreguladores. En los casos con afección tisular importante, debe indicarse una combinación de fármacos que incluya esteroides por vía parenteral y tópica además de retinoides. 11, 30

Las formas graves de LP erosivo se tratan con dapsona (diaminodifenilsulfona), ya que se postula que este medicamento ayuda a controlar los procesos mediados por linfocitos, al regular la liberación de factores inflamatorios o quimiotácticos desde los mastocitos o neutrófilos. 11,30

Estudios recientes se han enfocado a tratamientos inmunosupresores, por ejemplo se han evaluado los efectos del "levamisol" en el sistema inmune en pacientes con liquen plano bucal y aftas recurrentes. Se encontró una disminución importante en la proporción celular linfocitaria CD4 y CD8 y disminución de los niveles de IGA, IGM en 4 meses de tratamiento. Estos



hallazgos sugieren que el *levamisol* modula los efectos de inmunidad celular y humoral que se encuentran incrementados en LP bucal. 31

También se ha estudiado la acción de *flucinolone acetonide gel 0.1%*, aplicado en seco sobre la lesión, cuatro veces al día durante un mes, concluyendo su eficacia como alternativa terapéutica en el tratamiento de LP bucal. 32

En casos de lesiones bucales sintomáticas, puede obtenerse alivio con anestésicos tópicos. Estos incluyen una pomada de lidocaína tópica o un lavado acuoso de difenhidramina. Se recomienda el uso de enjuagues bucales neutros (bicarbonato de sodio) y evitar las soluciones alcohólicas. 6

Los alimentos blandos y el evitar temperaturas extremas en los alimentos también benefician a los pacientes. Como ya se mencionaron, los esteroides tópicos, sistémicos e intralesionales (en áreas pequeñas) 6

Es muy importante reforzar la higiene bucal, el empleo de una solución de clorhexidina promueve la higiene bucal y mejora las lesiones. En pacientes con prótesis removibles, puede producir irritación mecánica y exacerbación de las lesiones, sobre todo en áreas ulcerativas. 6

De ser posible se recomiendan las prótesis fijas, en caso contrario, puede ser útil crear un aparato que mantenga los esteroides tópicos. 6



8. Diagnóstico Diferencial.

Las lesiones bucales que guardan semejanza superficial con el LP bucal son: Candidiasis, Eritema Multiforme, Sífilis y Carcinoma de células escamosas. Aunque puede necesitarse el exámen microscópico para establecer un diagnóstico definitivo, las características clínicas de estas diversas enfermedades, a menudo son suficientes para diferenciar una de otra.⁵

Deben considerarse otras enfermedades que presentan un componente queratósico o blanco, como la Leucoplasia, Erupción medicamentosa, Lupus Eritematoso Discoide, Nevo esponjoso blanco, Pénfigo y Penfigoide cicatrizal.¹¹

El LP erosivo o atrófico que afecta a la encía debe diferenciarse del Pénfigo cicatrizal, en este caso puede realizarse por estudios de inmunofluorescencia directa en los que el Pénfigo, posee un patrón diagnóstico específico.¹¹

Los cuerpos de Civatte con frecuencia contienen depósitos de inmunoglobulinas y son característicos de LP; además los depósitos lineales de inmunoglobulina a lo largo de la membrana basal, indican Pénfigo cicatrizal.¹¹



8.1. NEVO ESPONJOSO BLANCO

Características clínicas

Es una alteración autosómica dominante asintomática, con pliegues profundos de color blanco o gris, presenta ligero engrosamiento y tiene consistencia esponjosa. ¹¹

En la boca se distribuye de manera bilateral y simétrica, suele aparecer a temprana edad, por lo general antes de la pubertad. ¹¹

Se localiza con mayor frecuencia en la mucosa vestibular, aunque puede afectar otras zonas de la boca como los bordes laterales de la lengua; además puede encontrarse afección limitada de la conjuntiva y, en grados variables, de la mucosa esofágica, anal, vulvar y vaginal. ^{11,33,34}



Fig. 37 y 38. Nevo Esponjoso Blanco. Placas blancas en la mucosa bucal, paladar blando y zona retromolar.

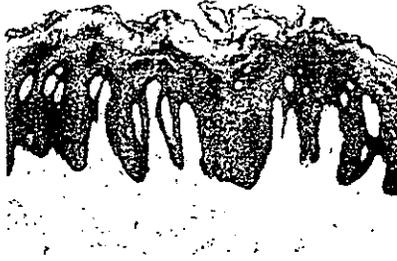


Fig. 39. Histopatología de Nevo Esponjoso Blanco. Paraqueratosis con colonias de bacterias en la capa superficial, acantosis y cambios hidrópicos en la porción superficial del estrato espinoso.

8.2. LEUCOEDEMA

No se conoce la etiología pero se habla de una posible relación entre esta enfermedad, mala higiene bucal y patrones de masticación anormal. También se observa una predisposición racial ya que se presenta con mayor frecuencia en sujetos de raza negra.¹¹



Características clínicas

Es un trastorno asintomático en el que se aprecia una superficie de color blanco o gris, simétrica, en la mucosa bucal. La lesión desaparece al distender la boca.¹¹

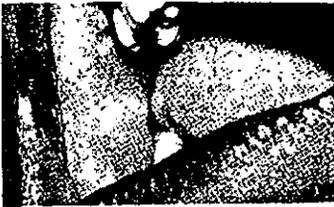


Fig 40 y 41. Leucoedema. Lesiones en la mucosa bucal.

8.3. LEUCOPLASIA

“Leucoplasia” es un término clínico que significa parche o placa blanca de la mucosa bucal que no se desprende al frotar y no posee características de alguna otra enfermedad.^{11,25}

Inicialmente se observaba en pacientes con el VIH, pero actualmente se observa en pacientes con cualquier tipo de inmunosupresión.^{33,34,36}



Las leucoplasias varían desde una hiperqueratosis benigna hasta un carcinoma invasor de células escamosas, es obligatoria una biopsia para establecer el diagnóstico definitivo. ¹¹

Muchas leucoplasias se relacionan en su etiología con el consumo de tabaco en cualquiera de sus formas y pueden remitir después de que se suspende su consumo. ¹¹

Se ha relacionado con deficiencias nutricionales, en especial, anemia por falta de hierro y la producción de disfagia siderogénica (síndrome Plummer-Vinson o Patterson-Kelly) y con traumatismos (hiperqueratosis friccional). ¹¹

Algunas leucoplasias se transforman en carcinoma de células escamosas (1 al 17% de los casos), pero las tasas de transformación varían de manera considerable en cada estudio y según los hábitos culturales de consumir tabaco y la combinación con otros agentes. ^{11,40}

B. Características clínicas

Este trastorno suele presentarse en hombres mayores de 40 años, pero la tendencia actual en el consumo de tabaco en jóvenes y mujeres está cambiando esta prevalencia. ^{11,23,36}



Los sitios en donde se presenta son, en la lengua, la mucosa mandibular y vestibular, el paladar, el proceso maxilar, el labio inferior, el piso de la boca y las regiones retromolares. 11,23,36

Y el riesgo de malignización es diferente según la región afectada: en el piso de la boca el 50% presenta cambios displásicos, en los labios y la lengua un 25%, en la zona retromolar 10%. 11



Fig. 42 y 43. Extensas placas blancas en el borde lateral de la lengua.



Fig. 44. Lesión en el paladar blando, la biopsia reveló hiperqueratosis.



Fig. 45. Lesión en el piso de la boca y en la porción ventral de la lengua, revela leve displasia epitelial.



Fig. 46. Placas blancas y elevadas, en el piso de la boca, la porción ventral de la lengua y el proceso alveolar.

Fig. 47. Eritroplasia combinada con leucoplasia en la lengua.



Fig. 48. Leucoplasia en la comisura y en la mucosa bucal, con apariencia granular.



Histopatología

Las alteraciones epiteliales son de naturaleza y extensión variable, y van desde hiperqueratosis, acantosis, displasia y carcinoma in situ hasta carcinoma de células escamosas.^{11, 36}

El diagnóstico de displasia epitelial puede establecerse al demostrar maduración anormal, aunque ésta no se encuentre en todo el espesor del epitelio. Mientras más grave es la alteración, mayores son las posibilidades de evolución a cáncer, aunque algunas lesiones persisten por tiempo indefinido, sin presentar cambios microscópicos.¹¹

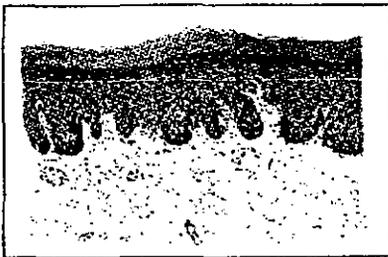


Fig. 49. Lesión en el paladar blando que muestra hiperqueratosis, con una prominente capa granular y una leve acantosis, así como displasia epitelial e infiltración inflamatoria subepitelial leve.

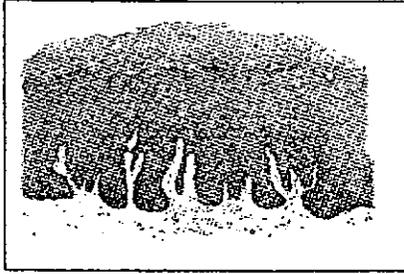


Fig. 50. Lesión de la mucosa bucal, revela hiperqueratosis y acantosis.

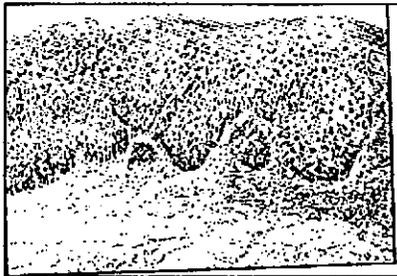


Fig. 51. Lesión en el borde lateral de la lengua. Muestra una leve hiperqueratosis, acantosis y displasia epitelial moderada.



8.4. REACCIONES MEDICAMENTOSAS

Aunque el daño cutáneo es más frecuente, en ocasiones se encuentran lesiones de la mucosa bucal, ya sea como único órgano afectado o como parte de una reacción medicamentosa en la piel.¹¹

Cualquier fármaco puede producir una reacción adversa, pero hay algunos que poseen mayor capacidad que otros para hacerlo; de igual manera existen pacientes con mayor predisposición a presentar reacciones a fármacos.

11

Tabla 1. Fármacos que causan reacciones medicamentosas. 11

Fármacos que causan reacciones medicamentosas	
Antimaláricos	Meprobamato
Aspirina	Metildopa
Barbitúricos	Clorhidrato
Clorpromacina	oxiprenolol
Cimetidina	Penicilina
Codeína	Fenitoína
Eritromicina	Retinoides
Compuestos de oro	Estreptomicina
Indometacina	Sulfonamidas
Ketoconazol	Tetraciclina
	Anestésicos locales



La patogenia de las reacciones medicamentosas se relaciona con mecanismos inmunitarios; la reacción inmunitaria se desencadena por un componente antigénico de la molécula del fármaco que produce una reacción hiperinmunitaria o alérgica. En este tipo de reacción interviene sobre todo la inmunidad humoral; el potencial alergénico del fármaco se vincula de modo directo con su inmunogenicidad, la frecuencia de exposición, la vía de administración y la reactividad natural del sistema inmunitario del paciente.¹¹

Uno de los mecanismos comprendidos es la reacción mediada por IgE, que ocurre cuando el medicamento (alergeno) reacciona con anticuerpos tipo IgE unidos a los mastocitos, lo que produce liberación de mediadores químicos desde los mastocitos que causan la enfermedad, la cual varía desde un exantema localizado, hasta una reacción anafiláctica.¹¹

Otro de los mecanismos es una reacción citotóxica en la que los anticuerpos se unen al fármaco (antígeno) que se encuentra adherido a la superficie de una célula específica o inespecífica.¹¹

El anticuerpo unido al antígeno produce alteraciones patológicas que pueden localizarse en cualquier órgano, por ejemplo; anemia si se afectan los eritrocitos.¹¹

Un tercer mecanismo es la sensibilización del sistema inmunitario del paciente, después de que circula el antígeno durante un periodo prolongado. Esto causa la formación de un anticuerpo que al unirse al antígeno produce un



complejo antígeno-anticuerpo que puede depositarse en cualquier órgano y desencadenar alteraciones alérgicas, como artritis, nefritis y dermatitis. El padecimiento producido por este mecanismo se denomina "enfermedad del suero".¹¹

Las reacciones medicamentosas que no se relacionan con un mecanismo inmunitario, no dependen de anticuerpos y se deben al efecto directo del fármaco sobre los mastocitos, que liberan mediadores químicos. Este tipo de reacción puede producirse por sobredosis, toxicidad o efectos colaterales del medicamento.¹¹

Características clínicas

Las manifestaciones cutáneas de las reacciones medicamentosas son muy variadas y dependen de numerosos factores, como el tipo de fármaco o alimentos como nueces o mariscos. Estas sustancias actúan como agentes sensibilizantes (antígenos) que estimulan la producción de IgE, ya que debido a la agresión antigénica, los mastocitos unidos a la IgE liberan su contenido en la piel o las mucosas, o que produce el cuadro clínico de *Angioedema*.¹¹

Otras manifestaciones cutáneas de la enfermedad incluyen urticaria, exantema maculopapular, eritema, vesículas, úlceras, lesiones en blanco de tiro (EM), y una forma poco frecuente conocida como reacción medicamentosa fija,



en la que los pacientes presentan una lesión eritematosa en el mismo lugar de la piel en donde se produce la reacción antigénica. 11

Las lesiones bucales pueden ser eritematosas, vesiculares o ulcerativas. En ocasiones pueden simular Liquen Plano, en cuyo caso se les denomina "reacciones liquenoides". 11,38

Con frecuencia las úlceras ampliamente distribuidas típicas del EM corresponden a esta enfermedad. 11

Algunas de las alteraciones microscópicas que pueden observarse son infiltración subepitelial o perivascular por mononucleares o polimorfonucleares, destrucción de células basales, edema, y necrosis de queratinocitos. 11,38

8.5. REACCIONES LIQUENOIDES

Se han identificado antígenos en las lesiones liquenoides que se observan en la piel y la mucosa, por medicamentos tópicos y sistémicos, entre ellos se incluyen el mercurio de las amalgamas, saborizantes artificiales, entre otros, los pacientes presentan mejoría al retirar el agente causal. 11,24,33



Se ha intentado usar un antígeno específico para LP para diferenciar el Liquen Plano de las reacciones liquenoides sin resultados favorables. 37

El proceso en el trastorno de reacciones liquenoides involucra una hipersensibilidad tardía tipo IV, que ataca los queratinocitos basales de la piel y de las mucosas. 29

Estudios recientes por inmunohistoquímica usando anticuerpos monoclonales, prueban reacciones alérgicas (prueba del parche) a varios componentes mercuriales, estos pacientes mostraron una buena respuesta clínica después de la remoción de la amalgama, las lesiones liquenoides bucales representan hipersensibilidad tardía por una vía de entrada de los haptenos (metales) liberados de los materiales de restauración dental. 38

En las reacciones liquenoides asociadas a administración de medicamentos, la ruta de acceso del antígeno al sistema inmune atraviesa directamente el epitelio, sitios de procesamiento y presentación de antígenos, lo cual podría ser la resultante de una reducida activación de las CL. 29

La *queratosis galvánica* varía desde placas definitivas hasta estrías más delicadas y distribuidas de manera difusa, similares a las del Liquen Plano. Esta última presentación se relaciona a menudo con zonas eritematosas.



En lesiones de poco tiempo de duración pueden regresar a la normalidad al eliminarse las restauraciones metálicas disímiles. 11,38



Fig. 52y 53. Placas blancas y estriadas después de una terapia con furosamida

8.6. ALERGIA POR CONTACTO

Una gran variedad de sustancias externas pueden producir alergia por contacto, en la cual la reacción inmunitaria predominante es celular. 11

En la fase de sensibilización las células de Langerhans parecen tener una función en el reconocimiento de antígenos externos, ya que a diferencia de los macrófagos, se distribuyen de modo amplio en la epidermis y mucosas. Son células dendríticas que suelen encontrarse entre los queratinocitos epiteliales y actúan en los procesos antigénicos que entran al epitelio desde el exterior. Por lo tanto estas células presentan los determinantes antigénicos apropiados para los linfocitos T. Después de una agresión antigénica los linfocitos locales



secretan los mediadores químicos de la inflamación (linfocinas) que producen alteraciones clínicas e histológicas características de este proceso. 11

Características Clínicas

Estas lesiones son adyacentes al agente causal a menos que el material sea de naturaleza volátil, en cuyo caso pueden afectar tejidos distantes. Presentan características clínicas que pueden ser eritematosas, vesiculares o ulcerativas. 11

Se presenta con mayor frecuencia en la piel y poco en la boca, algunos de los materiales que producen lesiones bucales son: dentífricos, enjuagues bucales, caramelos, chicle, antimicrobianos tópicos, esteroides tópicos, yodo, lípidos esenciales y el material base de las prótesis totales (que debe diferenciarse de la Candidiasis crónica). 11



Fig. 54 y 55. Lesiones en ambos lados del mismo paciente, en contacto con restauraciones con amalgama.



8.7. Lupus Eritematoso

El Lupus Eritematoso Sistémico; afecta la mayor parte de los órganos, el LE Discoide; afecta sobre todo a la piel y en raras ocasiones progresa a formas más graves y el LE Cutáneo subagudo es una forma intermedia y presenta lesiones cutáneas leves a moderadas y afección sistémica leve, además de la presencia de anticuerpos anormales. 11

LE se considera una enfermedad autoinmunitaria con posibles influencias genéticas y virales. En la patogenia, participan tanto la inmunidad celular como la humoral. 11

Características clínicas

Lupus Eritematoso Discoide

Es una enfermedad característica de mujeres de edad media, cuyas lesiones se presentan con mayor frecuencia en la cara y en el cuero cabelludo. Pueden encontrarse también lesiones bucales o labiales pero, por lo general, éstas se relacionan con daños cutáneos. 11

En la piel son placas eritematosas con forma de disco y bordes hiperpigmentados que se expanden desde la periferia y sanan desde el centro, se forman cicatrices y se pierde la pigmentación. El daño



permanente a los folículos pilosos causa pérdida permanente del cabello (alopecia).¹¹

En el 25% de los pacientes con LED cutáneo se encuentran lesiones en las mucosas.¹¹

Las regiones afectadas con mayor frecuencia, son mucosa bucal, encía y labios. Las lesiones se presentan como placas o erosiones con estrías blancas delicadas que irradian desde la periferia, también pueden encontrarse pápulas queratósicas en todas las lesiones. El diagnóstico clínico de los daños puede ser difícil pero debe sospecharse si se encuentran lesiones cutáneas; es poco probable que el LED progrese a LES.¹¹

Lupus Eritematoso Sistémico

En esta forma de LE, las lesiones cutáneas y mucosas son leves y los síntomas principales se originan de la afección de múltiples órganos.

La afección cutánea produce un exantema eritematoso, que al localizarse sobre el malar y el puente de la nariz produce la distribución característica en "mariposa" que se relaciona con la enfermedad.¹¹

También pueden encontrarse lesiones en otras zonas de la cara, tronco y manos, que no cicatrizan y pueden extenderse si la enfermedad progresa. De manera ocasional se encuentran lesiones discoides similares a las del LED. Las lesiones bucales son semejantes a las de LED, pueden



observarse ulceración, eritema y queratosis, además de las lesiones en labios, mucosa bucal, encía y paladar.¹¹



Fig. 56. Lupus Eritematoso discoide crónico, mancha típica en forma de mariposa.

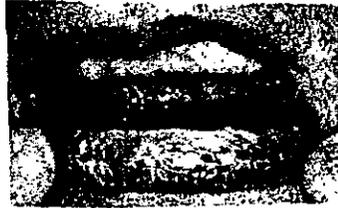
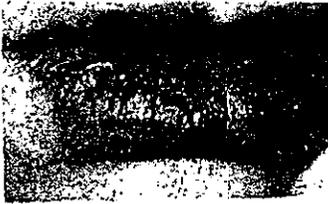


Fig. 57 y 58. Lesión en el labio inferior.



Fig. 59. Lesión de Lupus, semejante a una reacción medicamentosa.



Fig. 60. Placa curvilínea roja y blanca



Fig. 61. Líneas blancas y rojas alternadas

Las manifestaciones sistémicas iniciales, son fiebre, pérdida de peso y malestar general. Al progresar la enfermedad pueden afectarse la mayor parte de los órganos, con frecuencia las articulaciones, riñones, corazón y pulmones, pero la afección inflamatoria de otros órganos puede manifestarse con una amplia variedad de signos y síntomas, sin embargo, las lesiones renales (glomerulopatía) son las más importantes, ya que son las que causan la muerte del paciente. 11

Los exámenes serológicos para anticuerpos son positivos y los AAN son los que presentan mayor especificidad para LES. Pueden encontrarse pruebas positivas de anticuerpos anti-DNA simple y de doble hélice y de proteína ribonuclear. se dispone de estas y otras pruebas específicas para



autoanticuerpos de LES como la prueba de células LE, aunque es menos específica y sensible que las pruebas de AAN. También pueden encontrarse anticuerpos a antígenos citoplasmáticos Ro (SS-A) y La (SS-B).¹¹

Tabla 2. Histopatología comparativa entre Lupus Eritematoso y Liquen Plano.

Parámetro	Lupus Eritematoso	Liquen Plano
HISTOPATOLOGÍA		
Destrucción de células basales	si	si
Infiltrado linfocítico	si	si
Bandas subepiteliales perivascular	no	si
Hiperqueratosis	si	no
Atrofia epitelial	si	si
Eritema submucoso	si	en ocasiones
Vasodilatación	si	no
INMUNOPATOLOGÍA		
Inmunoglobulinas	si	no
Complemento	por lo general	frecuente
Fibrinógeno	por lo general	por lo general
SEROLOGIA		
Prueba AAN	LES, positivo LED, negativo	negativo
Prueba de células LE	LES, positivo LED, negativo	negativo



Fig. 62. LED. Se observa epitelio irregular, con hiperplasia e infiltrado inflamatorio que corresponde a la distribución perivascular.



Fig. 63. Extensa licuefacción de las Células basales y espesamiento de la membrana basal.



Fig. 64. Severa atrofia e hiperqueratosis.



8.8. PÉNFIGO VULGAR

Es un trastorno de la piel y de las mucosas, caracterizado por la formación de vesículas o ampollas intraepiteliales. Aparece con mayor frecuencia en personas en la quinta década de la vida y tiene predominancia en los judíos. La etiología es desconocida, pero estudios han sugerido un mecanismo autoinmunitario.^{34, 36}

Características clínicas

Clinicamente en la boca, aparecen vesículas que se rompen rápidamente, dejando una superficie erosiva y muy dolorosa. Afecta a la piel y a la mucosa, las primeras lesiones son bucales, y las lesiones predominan en la mucosa bucal, paladar y tejido gingival.³⁶



Fig. 65. Gingivitis descamativa, con una zona eritematosa en la mucosa gingival y alveolar, con ruptura de vesículas



Fig. 66. Vesículas en la región posterior del paladar y de la mucosa gingival con descamación y erosión epitelial.

HISTOPATOLOGÍA

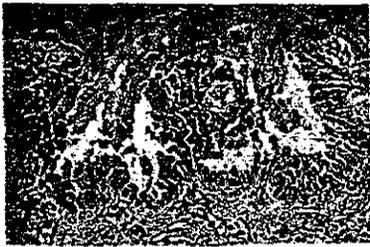


Fig. 67 y 68. Acanthólisis suprabasal y formación de una vesícula intraepitelial. Magnificación de la imagen, mostrando las células acantolíticas.



8.9. PENFIGOIDE

Existen dos tipos clínicos de Penfigoide en la mucosa bucal. El Penfigoide ampollosos que afecta a la piel y mucosa bucal y el Penfigoide mucomembranosos (Penfigoide cicatrizal) que afecta principalmente la boca, los ojos y los genitales. Los dos tipos presentan la misma histología.³⁴

Prevalece en mujeres de 50 a 60 años, y la mucosa bucal es el sitio mayormente afectado. Es un padecimiento crónico, con periodos de remisión y exacerbación. Puede afectar a la mucosa de la nariz, la garganta y el esófago, en la mitad de los casos se observan lesiones cutáneas. Los ojos y los genitales son afectados en menor porcentaje.^{17,34}

Características clínicas

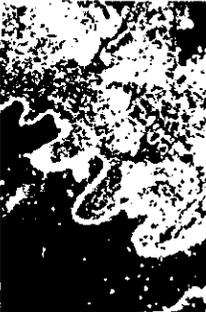
Las manifestaciones clínicas bucales, consisten en lesiones rojas y dolorosas en la encía, también llamada gingivitis descamativa, se pueden observar pequeñas ampollas con márgenes eritematosos, que duran poco, y al reventarse dejan una superficie eritematosa.³⁴



Fig. 69. Penfigoide en el borde lateral de la lengua, aparece clínicamente como una vesícula y una úlcera adyacente



Tabla 3. Inmunofluorescencia en Liquen Plano, Penfigoide y pénfigo.¹⁹

ANTISUERO	LIQUEN PLANO	PENFIGOIDE	PÉNFIGO VULGAR
			
<i>Fibrinógeno</i>	ZMB- patrón fibrilar continuo cuerpos coloidales	ZMB- patrón continuo lineal cuerpos coloidales	Espacios intercelulares células
<i>C3</i>	ZMB- fina, patrón granular cuerpos coloidales	ZMB. patrón continuo lineal	Espacios intercelulares
<i>C1q</i>	cuerpos coloidales	ZMB. patrón continuo lineal	Espacios intercelulares
<i>IgA</i>	cuerpos coloidales	ZMB. patrón continuo lineal	Espacios intercelulares
<i>IgG</i>	cuerpos coloidales	ZMB. patrón continuo lineal	Espacios intercelulares
<i>IgM</i>	cuerpos coloidales	ZMB. patrón continuo lineal	Espacios intercelulares

ZMB- Zona de Membrana Basal



A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado que el Liquen Plano Bucal tiene una etiología multifactorial, pero caracterizada por un componente autoinmune, muchos grupos de estudio han centrado sus esfuerzos en la utilización de Antígenos de Histocompatibilidad Leucocitaria (HLA) para la comprensión de su fisiopatología.

El uso de estos antígenos sería de gran relevancia para la investigación del comportamiento y etiología de esta patología.

B. JUSTIFICACIÓN

El LP bucal, es en muchas ocasiones, la primera manifestación de la enfermedad sistémica. El conocimiento del papel que juegan los antígenos de histocompatibilidad en el LP, ayudará a entender la evolución y repercusión clínica del LP, según las investigaciones realizadas a nivel mundial, encontradas en la revisión exhaustiva de la literatura

C. OBJETIVO GENERAL

Conocer los avances a nivel mundial de los estudios sobre antígenos de histocompatibilidad, cuáles son, cómo actúan y su repercusión en la patogenia de LP.



III. RESPUESTA INMUNE

La superficie corporal del hombre está completamente cubierta por epitelios que sirven de barrera física de separación entre el mundo exterior y el medio interno. Estos epitelios son la piel que recubre el cuerpo externamente y las mucosas de los aparatos digestivo, respiratorio y genitourinario. Las superficies epiteliales representan a la vez tres tipos de barreras frente a la infección: física (forma una pared sin fisuras), química (lisozima, jugos gástricos) y microbiológica (flora microbiana normal del propio organismo que impide por competición el crecimiento de otros patógenos más peligrosos. 3

Hay dos tipos de sistemas de defensa inmunitaria: **humoral y celular**. Ambos reaccionan a antígenos.3

La inmunidad humoral es la inmunidad debida a anticuerpos circulantes en la fracción gamma de globulina de las proteínas del plasma. Es una defensa natural contra infecciones bacterianas.3

La inmunidad celular se encarga de las reacciones alérgicas tardías y el rechazo de trasplantes de tejidos extraños. Constituye una defensa contra infecciones causadas por virus, hongos, y unas cuantas bacterias. También ayuda a defender contra tumores. 3



1. COMPONENTES CELULARES DE LA RESPUESTA INMUNE

Leucocitos

Hay normalmente de 4,000 a 11,000 leucocitos por microlitro de sangre humana. 3 Se dividen en:

Granulocitos o leucocitos Polimorfo Nucleares (PMN)

Tienen vida media menor a una semana, son "fagocitos profesionales", responden a agentes quimiotácticos y se adhieren a células endoteliales, su migración a l sitio de la inflamación es llamada diapédesis. 3

Todos los granulocitos tienen gránulos citoplásmicos con sustancias biológicamente activas implicadas en reacciones inflamatorias y alérgicas. Se dividen en neutrófilos, eosinófilos y basófilos. 3, 24

Eosinófilos

Constituyen el 2-5% de los leucocitos sanguíneos en personas sanas. Su concentración aumenta enormemente bajo determinadas circunstancias como procesos alérgicos y parasitosis. 24 Responden a agentes quimiotácticos y tienen cierta capacidad fagocítica, aunque preferentemente estas células liberan al exterior el contenido de sus gránulos en respuesta a parásitos que no



pueden fagocitarse y producen leucotrieno C4 y factor de activación plaquetaria (FAP) ambos implicados en las reacciones alérgicas.²⁴

Basófilos

Constituyen una fracción minoritaria de los leucocitos (menos del 0.2%), presentan gránulos citoplásmicos de un color azul violeta intenso. Responden a agentes quimiotácticos y pasan a los tejidos por diapédesis. Se semejan a las células cebadas, contienen histamina y heparina. Liberan histamina y otros mediadores inflamatorios cuando son activadas por un factor liberador de histamina secretado por linfocitos T y son esenciales para las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, éstas van desde urticarias y rinitis leves hasta choque anafiláctico grave. Son capaces también de liberar el contenido de sus gránulos frente a ciertos estímulos.²⁴

Neutrófilos

Representan del 50 al 70% de los leucocitos totales, se encuentran en una concentración de 2,000 a 5,400 células por microlitro de sangre. Responden a quimiotaxis como C5, se han llamado la primera línea de defensa del cuerpo contra infecciones bacterianas. La vida media promedio de los neutrófilos en la circulación es de seis horas. Muchos de los neutrófilos penetran a los tejidos. Son atraídos a la superficie endotelial por selectinas, y viajan a lo largo de esta superficie, fijándose firmemente a moléculas de



adhesión de neutrófilos de la familia de la integrina, luego se insinúan a través de las paredes de los capilares, entre las células endoteliales, en un proceso llamado *diapédesis*. Muchos de los que abandonan la circulación penetran en el tubo digestivo y se pierden del cuerpo.³

Mastocitos o células cebadas

Liberan grandes cantidades de mediadores inflamatorios preformados (como la histamina). La zona se inunda rápidamente con plasma sanguíneo y leucocitos frescos procedentes de los vasos locales.³

Son células granuladas, que se encuentran en áreas ricas en tejido conjuntivo, son abundantes por debajo de las superficies epiteliales.³

Sus gránulos contienen histamina, heparina y muchas proteasas. Tienen receptores IgE en sus membranas celulares y, como los basófilos, se degranulan cuando se fijan a la superficie de antígenos recubiertos con IgE. Además de producir respuestas alérgicas, es posible que desempeñen una función en la defensa contra infecciones parasitarias.^{3, 24}

Células Presentadoras de Antígenos (CPA)

Las CPA más importantes son las *células dendríticas o dendrocitos*, los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos) y los linfocitos B. Todas estas son capaces de captar antígenos del medio que las rodea mediante endocitosis o fagocitosis innata, una vez fagocitados estos antígenos son



degradados y procesados convenientemente para que puedan ser reconocidos.²⁴

Las CPA se localizan en tejidos como piel, mucosas, ganglios, bazo, timo.²⁴

Las células dendríticas de la piel se llaman *células de Langerhans*, y su trabajo consiste en fagocitar antígenos y llevarlos a los ganglios para presentarlos a los linfocitos T.²⁴

Monocitos

Penetran a la sangre desde la médula ósea y circulan por cerca de 72 horas. Luego penetran a los tejidos y se convierten en macrófagos tisulares.³

Macrófagos

Se originan diferenciándose de los monocitos de la sangre, posteriormente migran hacia los tejidos, especialmente el conjuntivo, también tapizan el interior de los vasos sanguíneos del hígado. Son activados por linfocinas de los linfocitos T y una vez activados migran en respuesta a estímulos quimiotácticos, fagocitando y lisando bacterias por procesos similares a los de los neutrófilos. Desempeñan una función elemental en la inmunidad. Llegan a secretar hasta cien sustancias diferentes, incluyendo factores que afectan a linfocitos y otras células, prostaglandinas de la serie E y factores promotores de la coagulación.³



Son monocitos con actividad fagocítica de linaje mieloide, el paso de monocitos a macrófagos, significa "madurez" y dura una semana. Dependiendo del lugar en que se encuentre reciben diferente nombre, ej. Kuffer en hígado, microglía en S.N.C. Son células presentadoras de antígeno profesionales.^{3, 24}

Plaquetas

Miden de 2-4 Mm de diámetro. Se encuentran aproximadamente 200,000 células por microlitro de sangre y tienen una vida media de cuatro días. Proviene de los megacariocitos de la médula ósea. Las plaquetas participan en la inflamación y en la reparación posterior del tejido dañado.^{3, 24}

Linfocitos

Por su capacidad para reconocer moléculas extrañas específicas y reaccionar contra ellas, los linfocitos son los rectores primarios de la respuesta inmune antígenoespecífica.²⁵

Existen dos tipos fundamentales: *las células T y las células B*. Ambos tipos celulares poseen en su membrana receptores capaces de reconocer al antígeno de una forma específica. ²⁴

a) Células T

Los linfocitos T se originan en la médula ósea y de allí pasan al timo, donde maduran. ²⁴



Las células T tienen un receptor de membrana de estructura similar a las Igs, conocido como receptor de la célula T (TCR), mediante este receptor los linfocitos T son capaces de identificar al antígeno de forma específica. Existen dos tipos de linfocitos T de acuerdo a su complejo: linfocitos $T\alpha\beta$ y linfocitos $T\gamma\delta$.²⁴

A diferencia de los linfocitos B, las células T necesitan que el antígeno sufra una serie de modificaciones antes de que lo pueda reconocer.²⁴

Las proteínas antigénicas deben ser degradadas, los TCR reconocen péptidos cortos (8-30 aminoácidos), además estos péptidos deben estar unidos a una molécula del sistema principal de histocompatibilidad (HLA) para que el TCR pueda reconocerlo. Por eso se dice que las moléculas de histocompatibilidad (MHC) tipo I y II "presentan" los péptidos a los linfocitos T.^{24, 25}

Los linfocitos $T\alpha\beta$ se subdividen en dos tipos fundamentales:²⁴

Los *linfocitos T citolíticos (TC)* que son portadores de la molécula CD8 en su membrana plasmática y los *linfocitos T cooperadores o helper (TH)* que expresan la molécula CD4.³

Los linfocitos TC, detectan los péptidos presentados por las MHC clase I. Su función es lisar las células que presentan péptidos extraños al organismo.³



Los linfocitos TH reconocen los péptidos cuando están unidos a MHC clase II. Su función es la de ayudar a que los linfocitos TC, las células B y fagocitos funcionen correctamente. Hay un tercer tipo de linfocito T que utiliza TCR distinto a TH y TC, se llama linfocito $T\gamma\delta$. Su función parece ser la lisis de células infectadas por virus o microbacterias.²⁴

b) Células NK (natural killer)

Son linfocitos con actividad citotóxica o citolítica innata. A diferencia de los linfocitos TC, estas células no expresan TCR, ni maduran en el timo.²⁴

Tienen en cambio, receptores innatos capaces de detectar la ausencia de moléculas de histocompatibilidad (MHC), algo muy común en las células infectadas por virus. (Herpes virus).^{24,25}

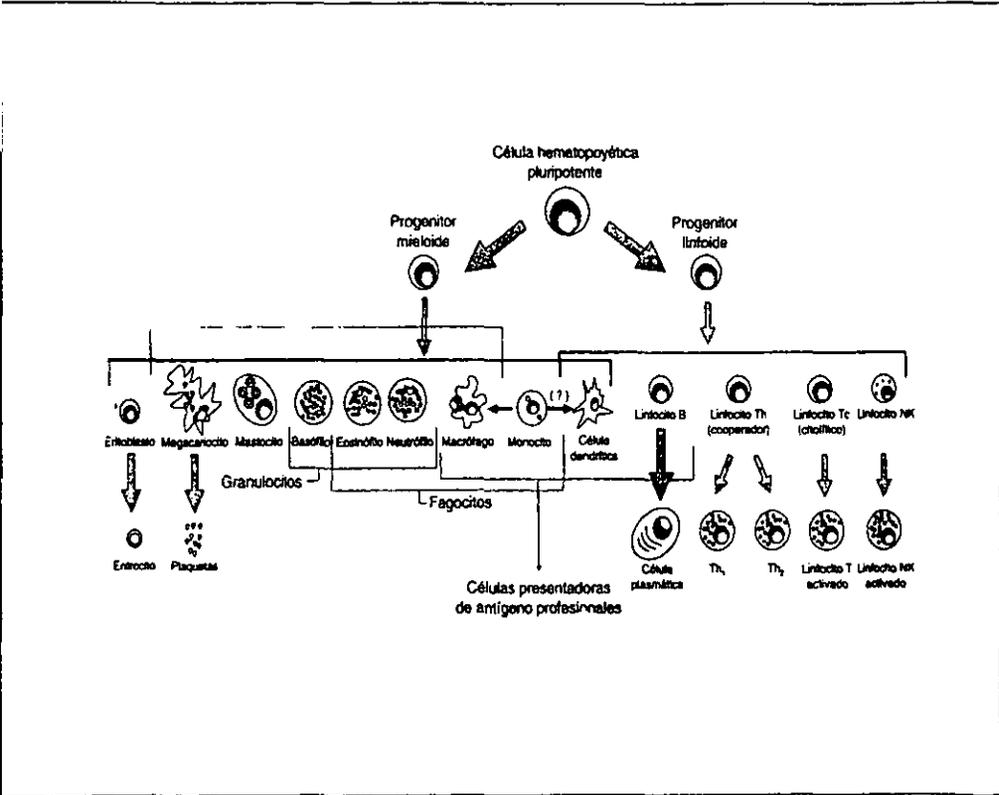
c) Células B

Las células B se diferencian en los mamíferos en el bazo durante la vida fetal y en la médula ósea en adultos.²⁵

Su principal característica consiste en la capacidad de producir anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig). Estas moléculas constituyen el receptor específico para el antígeno de las células B (BCR).²⁴



Fig 70. Componentes celulares de la respuesta inmune





2. COMPONENTES HUMORALES DE LA RESPUESTA INMUNE

Inmunoglobulinas

Son glicoproteínas cuya parte proteica está formada por cuatro cadenas peptídicas unidas entre sí por puentes disulfuro. Dos de estas cadenas son de bajo peso molecular y se conocen como cadenas ligeras y otras dos son de alto peso molecular y se conocen como cadenas pesadas.³⁹

Las inmunoglobulinas se unen al antígeno que indujo su formación por uno de sus extremos, mientras que por el otro se unen a ciertas células que mediarán la destrucción del antígeno.³⁹

Tabla 4. Inmunoglobulinas. 2

Inmunoglobulina	Función	Estructura	Concentración en plasma (g/mL)
gG	Fijación del complemento	Monómero	12 100
gA	Protección localizada en las secreciones externas (lágrimas, secreciones intestinales)	Monómero, dímero con las cadenas J o CS, trimero con la cadena J	2600
gM	Fijación del complemento	Pentámero con la cadena J	930
gD	Reconocimiento de antígenos por células B	Monómero	23
gE	Actividad reagínica: libera histamina de los basófilos y células cebadas	Monómero	0.5



Las Igs pueden ser de cinco clases: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. En función de los cinco tipos de cadenas pesadas existentes. Las diferentes estructuras de las cadenas pesadas confieren a cada una características distintas.³⁹ A su vez, cada clase de Ig posee distinto número de puentes disulfuro uniendo las dos cadenas pesadas, las cuales oscilan entre 1-7 dependiendo el tipo de Ig. La IgG humana se divide en cuatro subclases y la IgA en dos.³

La mayoría de las células B humanas que circulan por la sangre expresan dos isotipos en su membrana plasmática: IgM e IgD. Las células que producen IgG, IgA e IgE, se encuentran en su mayor parte en la médula ósea, los ganglios y el bazo y no aparecen en circulación.³⁹

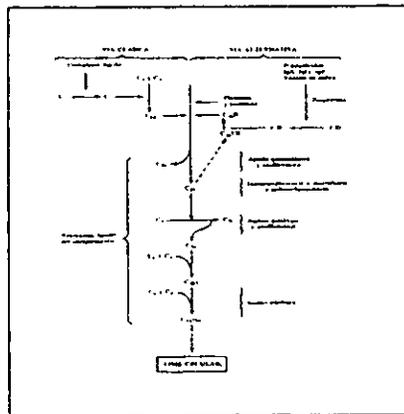
Sistema del complemento

Los efectos de los anticuerpos circulantes y de la inmunidad celular son mediados por un sistema de enzimas del plasma llamado sistema del complemento.³

Las enzimas se identifican por los números C1 a C9. El C1 está formado por tres subunidades, C1q, C1r, C1s, en forma tal que hay once proteínas en el sistema. La C1 se fija a las Igs que tienen antígeno fijo, y esto desencadena una secuencia de eventos que activa a otros componentes del sistema; la activación del complemento en esta forma es la *vía clásica*. Una consecuencia de activar el sistema es la inserción de moléculas formadoras de poros (perforinas) en las membranas de células sensibilizadas por anticuerpos. Otra



consecuencia de la activación es la formación de fragmentos C3a y C5a. Estos fragmentos liberan histamina de los granulocitos, células cebadas y plaquetas. La histamina dilata los vasos sanguíneos e incrementa la permeabilidad capilar. C5a y un complejo formado por C5b, C6 y C7, son quimiotácticos y atraen leucocitos al sitio de la reacción antígeno-anticuerpo. C3b causa la opsonización de bacterias, paso que precede a la fagocitosis por neutrófilos. La IgG también actúa como una opsonina. Puede producirse lisis celular mediada por complemento en ausencia de anticuerpos, a través de la *vía alternativa*, o de *properdina*. La llave de esta vía es una proteína circulante, factor I, que reconoce estructuras repetitivas de azúcar, como la poliglucosa o la polifructosa, en membranas celulares. Estas secuencias se encuentran en bacterias y virus pero no en las células de mamíferos. La interacción del factor I con la superficie de células invasoras desencadena reacciones que activan C3 y C5. 3



Cuadro del complemento. 3



IV. MOLÉCULAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Los antígenos de histocompatibilidad (HLA) son glicoproteínas de estructura polimórfica que se localizan en la superficie de las células de los tejidos animales que reciben distinta denominación según la especie (HLA en humano: Human Leucocyte Antigens). Su papel biológico radica en la presentación de péptidos a las células T. Las moléculas de histocompatibilidad, de acuerdo con su estructura, se dividen en dos grupos: moléculas de clase I y moléculas de clase II. Cada tipo de moléculas tiene a su vez distintas funciones inmunológicas y distribución celular. Así las moléculas HLA-clase I se encuentran presentes en la mayoría de las células nucleadas del organismo, mientras que las moléculas clase II se encuentran sólo en linfocitos T activados, macrófagos y linfocitos B. ³⁴ Son las células presentadoras de antígeno profesionales (APC o antigen presenting cells). ²⁴

1. Estructura de las moléculas HLA clase I

Está básicamente constituida por dos cadenas polipeptídicas: una cadena pesada, glicosilada, de mayor tamaño, con un peso molecular aproximado de 45.000 daltons, que se encuentra asociada mediante



interacciones no covalentes, a una cadena ligera, la beta-2-microglobulina que tiene un peso molecular aproximado de 12.500 daltons. ³⁹

La cadena pesada, por el contrario, es muy variable entre individuos de la misma especie, siendo la responsable del polimorfismo antigénico de las moléculas de histocompatibilidad clase I. ³⁹

2. Estructura de las moléculas HLA clase II

Están formadas por dos cadenas, denominadas cadena alfa, o pesada, y cadena beta, o ligera. Están asociadas entre sí mediante interacciones de naturaleza no covalente y unidas por uno de sus extremos a las membranas celulares. ³⁹

La cadena alfa tiene un peso molecular aproximado de 33.000 daltons y la beta de 29.000 daltons. Ambas cadenas tienen una organización semejante y están constituidas por dos dominios extracelulares, conociéndose con los nombres de alfa-1 y 2 en la cadena pesada y beta-1 y 2 en la cadena ligera. Un tercer dominio corresponde a la región de cada cadena que atraviesa la membrana celular, y el cuarto corresponde a la parte del citoplasma de las moléculas. Los antígenos de histocompatibilidad clase II son de tres tipos, HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ según las diferentes cadenas alfa y beta que componen la molécula. ³⁹

La región polimórfica de las moléculas de histocompatibilidad se dedica a la presentación de péptidos. ²⁴



En las moléculas de clase I la región polimórfica reside en la cadena alfa mientras que en las de clase II ambas cadenas contribuyen a la región polimórfica. El resto de la molécula es la región monomórfica, aquí se encuentra el sitio que sirve de anclaje al correceptor CD4 y CD8 del linfocito T y retiene a las moléculas de histocompatibilidad en la membrana. 24

Una misma célula expresa simultáneamente varias versiones de moléculas de histocompatibilidad de clase I son: HLA-A, HLA-B y AHL-C y las de clase II HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. Para cada versión existen hasta dos variantes (clase I) o más (clase II) en cada célula, unas de origen paterno y otras de origen materno. 24

Tabla 5. Cadenas de las moléculas de histocompatibilidad. 24

I	Prácticamente	Presentación de péptidos	44	6	$\alpha 1\alpha 2$	$\alpha 3$	Sí	Sí
I	ubicua	a los linfocitos T $\alpha\beta$ CD8+	12	15	-	β	no	no
II	Linfocito B	Presentación de péptidos a los linfocitos	32-34	6	$\alpha 1$	$\alpha 2$	si	no
II	Dendrocitos epitelioцитos tímicos	T $\alpha\beta$ CD4+	29-32	6	$\beta 1$	$\beta 2$	si	no

+ - poli/monomórficas

= - Aumentable o inducible con ciertas citocinas



3. Codificación genética de los HLA

Los genes responsables de las porciones polimórficas de las moléculas de clase I (cadena alfa) y clase II (cadena alfa y beta) se encuentran en una zona del genoma, a dicha zona se le ha denominado *complejo principal de histocompatibilidad o MHC* (major histocompatibility complex). A las moléculas codificadas por extensión, se les denomina **MHC**.²⁴

El descubrimiento de que los sueros de mujeres múltiples y de pacientes que han recibido transfusiones múltiples contienen anticuerpos contra los leucocitos sanguíneos, esto inició la definición de un intrincado sistema de proteínas de membrana (antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad -CMH- o antígenos leucocitarios humanos -Human Leukocyte antigen = HLA).²⁵

Estas proteínas son los principales antígenos efectores durante el rechazo de órganos trasplantados. Estos antígenos permiten el reconocimiento de lo propio durante las interacciones entre célula y célula, especialmente en las respuestas inmunes.²⁵

El complejo de genes HLA está en el brazo corto del cromosoma 6. Se codifica en tres clases principales de moléculas, designadas I, II y III. Los antígenos de clase III representan a ciertos componentes del complemento y no son antígenos de histocompatibilidad.²⁵



Se han estudiado algunos de estos genes mediante técnicas de hibridación de ADN, y se ha demostrado que se encuentran divididos en exones e intrones, al igual que los genes que codifican la beta-2-microglobulina, las inmunoglobulinas y otros tipos de proteínas. ³⁹

La región del MHC correspondiente a los antígenos HLA clase I está compuesta por tres loci: locus A, locus B y locus C, que codifican las cadenas pesadas de las moléculas de superficie del mismo nombre (HLA-A, HLA-B, HLA-C). ³⁹

La región del MHC correspondiente a los antígenos HLA clase II se denomina región D y está formada por tres subregiones (DR, DP y DQ) que codifican las cadenas alfa y beta de las moléculas de superficie HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ. En la subregión DR se encuentran un gen DR α constante (no polimórfico) y tres genes DR β polimórficos. La subregión DQ contiene dos pares de genes, dos genes α y dos genes β , próximos entre sí y todos polimórficos. La subregión DP consiste también en dos pares de genes alfa y beta (DP α -1 y DP β -2; DP α -2 y DP β -2). Finalmente, existe otra subregión que contiene un gen alfa, denominado DZ α y un gen beta, DO- β . ³⁹

Los genes del MHC se heredan de acuerdo con las leyes de Mendel, como caracteres codominantes simples. La región genética de un cromosoma que contiene todos los genes HLA (a excepción de los que codifican las beta-2-microglobulina) se denomina haplotipo HLA. ³⁹



Cada célula del organismo, excepto las células germinales, poseerá un haplotipo procedente del padre y otro de la madre. La mayoría de los genes del MHC son muy polimórficos, es decir, podrán ser estructuralmente diferentes entre individuos de la misma especie, presentando en consecuencia diferentes alelos. Cada especificidad definida en la superficie celular correspondería al producto de un alelo diferente a nivel genómico. 39

Además de los genes antes mencionados, en el complejo MHC se encuentra un grupo de genes que codifican antígenos denominados HLA de clase III y que corresponden con ciertos componentes del complemento. 39

4. Función de las moléculas de histocompatibilidad

El papel biológico de las moléculas de histocompatibilidad es la presentación de péptidos a los linfocitos $T\alpha\beta$. 24

Todas estas moléculas llevan siempre un péptido unido que es imprescindible para que la molécula sea expresada en la membrana. 24

La presentación de péptidos incide en dos momentos de la vida de los linfocitos T. En el timo cuando el linfocito T aún inmaduro está ensamblando su $TCR\alpha\beta$, necesita recibir señales a través de ese TCR naciente para ser seleccionado positivamente. En caso contrario, el timocito muere. Entre los timocitos seleccionados hay algunos que reconocen con demasiada afición péptidos propios, y éstos son seleccionados negativamente (eliminados). 24



En ambos casos, las señales provienen del reconocimiento, por parte del TCR, de moléculas de histocompatibilidad del estroma tímico que presentan péptidos a los timocitos. 24

En otros tejidos, las moléculas de histocompatibilidad presentan péptidos propios y ajenos a los linfocitos $T\alpha\beta$ maduros. Cuando el péptido es ajeno y es reconocido por algún linfocito $T\alpha\beta$, éste se activa y desencadena su programa de funciones predefinido (síntesis de citocinas, proliferación, diferenciación...).

Las moléculas de clase I presentan péptidos a los linfocitos T $CD8+$, y las de clase II a los $CD4+$, esta selectividad está en la interacción del correceptor $CD4$ o $CD8$ con la molécula de clase II o I. Dentro de cada una de estas categorías de linfocitos $T\alpha\beta$, se pueden distinguir subcategorías, tantas como moléculas de histocompatibilidad distintas tenga el individuo. Cada subcategoría agruparía a los linfocitos $T\alpha\beta$ que pueden reconocer péptidos sobre cada molécula de histocompatibilidad disponible. El repertorio de péptidos que cada individuo es capaz de presentar es ligeramente distinto en cada individuo, puesto que también lo es el conjunto de moléculas de histocompatibilidad heredado. Debido a la flexibilidad en la presentación, sin embargo, todos podemos presentar péptidos de cualquier proteína ajena y propia. 24



Por lo tanto, no es extraño que existan algunas enfermedades, generalmente autoinmunes, que se encuentren con más frecuencia en individuos que tienen alguna molécula de histocompatibilidad en particular. 24

Las moléculas de histocompatibilidad son la principal barrera contra los injertos de órganos; al trasplantar un órgano de un individuo a otro, la principal respuesta celular que se produce va dirigida contra las propias moléculas de histocompatibilidad del injerto, que normalmente serán diferentes a las del huésped. Este hecho es el que da nombre a las moléculas del sistema MHC. Por esta razón se busca elegir el receptor que más se parezca en sus moléculas de histocompatibilidad al donante. De esta manera se reduce el riesgo de rechazo y, por tanto, la supervivencia del injerto. 24

Existen unas proteínas TAP (transportadores asociados con el procesamiento de antígenos) que ayudan a los péptidos a atravesar la membrana. Los polipéptidos TAP, codificados por dos genes localizados dentro de la región MHC de clase II (TAP1 y TAP2) tienen sitios capaces de unir ATP, y son capaces de transportar activamente moléculas, incluidos pequeños péptidos, a través de las membranas. TAP1 y TAP2 se asocian para formar dímeros cuya función consiste en transportar los péptidos en el citosol hacia el interior del RE. Los heterodímeros TAP se localizan, en el RE y en el aparato de Golgi y aparecen íntimamente unidos a las moléculas de clase I recién sintetizadas. 24



Los genes LMP2 y LMP7 (large multifunctional proteasome) están también localizados en la región de clase II, codifican sendas proteínas que a su vez, forman parte de un gran complejo polipeptídico denominado proteasoma. Este complejo es responsable de llevar a cabo la mayor parte de toda la actividad proteolítica que se detecta en el citoplasma.²⁴

Las moléculas de clase I que no se pliegan adecuadamente, que no sean capaces de interactuar de forma correcta con beta-2-microglobulina o que no lleven su cargamento correspondiente de péptido son retenidas dentro del RE por la acción de la calnexina y, posteriormente degradadas.²⁴

Estos procesos de degradación, transporte y carga de péptidos en las moléculas de clase I se están produciendo de forma constante durante la vida de una célula. Todas estas moléculas en la superficie celular tienen un péptido unido. En condiciones normales estos péptidos provienen de proteínas codificadas por genes celulares. En este caso los linfocitos T reconocerán estos péptidos como propios y no generarán una respuesta citolítica, pero si los péptidos provienen de proteínas extrañas, por ejemplo de un virus que se está replicando dentro de una célula, los linfocitos TC destruirá esta célula para evitar su propagación.²⁴

La función de las moléculas HLA clase I es mostrar o sacar hasta la membrana célula una selección suficientemente amplia de péptido de todas las



proteínas que están siendo sintetizadas por una determinada célula para que los linfocitos T puedan detectar patógenos que se replican de forma intracelular.

Las moléculas de clase II, son capaces de unir péptidos procedentes de proteínas exógenas, generalmente de patógenos fagocitados por macrófagos o endocitados por dendrocitos o linfocitos B. 24

Los heterodímeros de clase II se unen, una vez sintetizados en el RE, a una tercera proteína: la cadena invariante. La unión de esta cadena impide que las moléculas de clase II puedan unir los péptidos presentes en el RE. 24

Las moléculas de clase II son desviadas desde el aparato de Golgi hacia la ruta endocítica, donde irán a parar a compartimentos especiales. En estos compartimentos la cadena invariante es degradada quedando entonces libres las moléculas de clase II para interactuar con los péptidos presentes en estas vesículas y que proceden, en su mayor parte, de proteínas que han sido internalizadas por la ruta de endocitosis y posteriormente, degradadas. Las moléculas clase II ahora cargadas con sus correspondientes péptidos, salen hacia la membrana celular. 24

Existen proteínas que son capaces de estimular a los linfocitos T sin necesidad de ser procesadas por ninguno de los mecanismos anteriores. A estas proteínas se les conoce con el nombre de superantígenos. Se unen a las moléculas de clase II por la parte lateral. También interactúan lateralmente con la región variable del TCR. Los superantígenos son producidos por



determinados virus y bacterias y tienen la cualidad de activar un número enorme de linfocitos T. Esta activación produce una liberación masiva de citocinas que pueden provocar diversas patologías.²⁴

5. Relación de las moléculas de histocompatibilidad con patologías

Muchas de las patologías autoinmunes tienen un importante componente genético además del ambiental (probablemente infeccioso). Muchas de estas enfermedades presentan una fuerte asociación con ciertas moléculas HLA, principalmente de clase II, aunque a veces también de clase I. Puesto que la respuesta inmune (y autoinmune) implica la participación de células T que reconocen precisamente, péptidos presentados por las moléculas del MHC. Para determinar la existencia de este tipo de asociaciones HLA/enfermedad autoinmune, se suelen comparar las frecuencias de determinados alelos HLA en pacientes con su frecuencia correspondiente en individuos normales o, también, estudiar las familias de pacientes afectados. Además de las moléculas HLA, otros factores genéticos, como el sexo, son importantes en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.²⁴



Tabla 6. Ejemplos de la asociación del fenotipo HLA, el riesgo relativo estima la probabilidad de desarrollar la enfermedad que tienen los portadores del alelo que se indica. 24

ENFERMEDAD	ALELO AHI	Riesgo relativo	incidencia
Espondilitis anquilosante	B27	90	0.3
Uveítis anterior aguda	B27	10	0.4
Esclerosis múltiple	DR2	5	10
Enfermedad de Graves	DR3	4	8
Miastenia grave	DR3	3	2
Lupus eritematoso sistémico	DR3	6	15
Diabetes mellitus insulino dependiente	DR3 y DR4	10	5
Artritis reumatoide	DR1 y DR4	5	3
Pénfigo vulgar	DR4	15	?
Liquen Plano*			

*(será presentado posteriormente)

V. INMUNOPATOLOGÍA

La *inmunología* estudia los mecanismos que permiten reconocer los componentes propios, distinguir las sustancias extrañas o antígenos y su destrucción por medio de la respuesta inmune que genera. 39

La función del sistema inmune es la defensa frente a las infecciones. Para ello cuenta con dos tipos de mecanismos que actúan de manera coordinada: unos innatos (fagocitos, linfocitos NK, complemento), con receptores inespecíficos de reconocimiento del antígeno, que no presenta



memoria y que actúan en las primeras fases de la infección y otros adaptativos (linfocitos T y B), inducibles caracterizados por su especificidad para reconocer los antígenos por selección clonal y por la memoria inmunológica. 24

Las respuestas de los leucocitos atraviesan tres fases principales: *reconocimiento*, *activación* (que incluye la proliferación y diferenciación de los clones seleccionados en el caso de linfocitos T y B) y *función efectora*. 24

Los fallos del sistema inmune por exceso o por defecto generan enfermedades (autoinmunidad, alergia, inmunodeficiencia). 24

A pesar de su complejidad, el sistema inmune puede ser manipulado para estimular y suprimir respuestas inmunes específicas. El mayor éxito en la manipulación del sistema inmune ha sido la obtención de vacunas frente a algunos patógenos. 24

Alergia

Se produce cuando el sistema inmune de un individuo, reacciona desmesuradamente contra antígenos inocuos, como el polen (denominados *alergenos*). Esta hiperreactividad puede causar más daño que un patógeno, e incluso provocar la muerte del individuo, como en el caso de la alergia frente a los antibióticos. 24



Inmunodeficiencia

Se origina a causa del defecto en algún componente del sistema inmune, por ejemplo la ausencia de Igs, esto produce una mayor susceptibilidad del individuo a las infecciones e incluso puede provocar su muerte. Pueden ser congénitas (ausencia de linfocitos B) o adquiridas (SIDA). 24

Autoinmunidad

En una pequeña proporción de la población, se producen las llamadas enfermedades autoinmunes. Su característica principal es una lesión tisular producida por una evidente reacción inmunológica del huésped contra sus propios tejidos. 40

En condiciones normales manifiesta autoidentificación y tolerancia para todos los componentes de su organismo; pero en las enfermedades autoinmunes, se presenta la condición anormal que Ehrlich llamó "horror autotoxicus". caracterizada por fenómenos de autodestrucción iniciados por el propio sistema inmune. 40

Hipersensibilidad

Existen cuatro formas de hipersensibilidad que describiremos brevemente:



Tipo I (inmediato o anafilaxia): Se manifiesta como una reacción localizada o generalizada que ocurre inmediatamente (minutos) después de la exposición a un antígeno al cual el individuo se había sensibilizado con anterioridad. Se caracteriza por un anticuerpo citotrope específico que se fija a receptores de los basófilos y mastocitos y reaccionan con un antígeno específico, con su subsecuente activación y liberación de productos preformados de los gránulos, así como la síntesis de mediadores que producen las manifestaciones clásicas de hipersensibilidad inmediata. 25

Tipo II (citotóxico): Se deben a una reacción antígeno-anticuerpo, pero, como su nombre lo indica, los anticuerpos formados a menudo son citotóxicos y están dirigidos contra antígenos de las superficies celulares o de la matriz del tejido conjuntivo. 25

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II suelen ser directa o indirectamente citotóxicas y entrañan la formación de anticuerpos contra antígenos que están en la superficie de las células o en la matriz del tejido conjuntivo. Muchos de estos fenómenos citotóxicos requieren complemento. La lisis es mediada de modo directo por el complemento o indirectamente por opsonización o la atracción quimiotáctica de fagocitos. Las reacciones que no dependen del complemento, como la citotoxicidad anticuerpodependiente mediada por células, también forman parte de esta categoría. 25



Tipo III (enfermedades por complejos inmunes): Presentan lesión histica mediada por complejos inmunes, en la cual los complejos antígeno-anticuerpo, que no suelen ser organoespecíficos, se forman en la circulación y en particular, directamente en los tejidos. Una vez depositados en los tejidos, estos complejos inducen una respuesta inflamatoria, activando el sistema del complemento y atrayendo así a los neutrófilos y macrófagos. La activación de estas células y su liberación de mediadores de la inflamación es la causa directa de la lesión. Muchas patologías humanas incluyendo a las enfermedades autoinmunes (como el LES y glomerulonefritis) parecen ser producidas por este tipo de hipersensibilidad. 25

Tipo IV (inmunidad mediada por células): Es una reacción inmunológica celular desencadenada por un antígeno, que produce lesión en los tejidos y no requiere la participación de anticuerpos. Los antígenos son procesados por los macrófagos y presentados a linfocitos T antígenoespecíficos. Estos se activan y liberan diversos mediadores (linfocinas), que reclutan y activan linfocitos, macrófagos y fibroblastos, la lesión resultante es causada por éstos. La inflamación granulomatosa de enfermedades como tuberculosis y sarcoidosis es un ejemplo de este tipo de hipersensibilidad. 25



Rechazo de injertos o aloinmunidad

La aloinmunidad es la respuesta inmune adaptativa a los antígenos de otros individuos (aloantígenos).²⁴

Es una enfermedad por exceso de respuesta a antígenos inocuos causada por el hombre como consecuencia del trasplante de órganos. Los antígenos de histocompatibilidad son moléculas inmunógenas críticas que estimulan los episodios de rechazo.²⁴

Huésped versus injerto:

Rechazo hiperagudo; ocurre los primeros días consecutivos al trasplante, rechazo crónico; se produce varios meses a años después del trasplante.²⁵

Injerto versus huésped:

En determinados tipos de trasplante, como el de médula ósea, se producen fenómenos de reconocimiento alogénico del injerto contra el huésped, por falta de inmunocompetencia del receptor, por inmunosupresión o por ausencia de su sistema inmune.²⁴

Los linfocitos inmunocompetentes de la médula injertada intentan rechazar a los tejidos del huésped. También ocurre cuando a pacientes con inmunodeficiencia severa se le transfunden productos hemoterápicos que contienen linfocitos HLA-incompatibles.²⁴



Clínicamente, la enfermedad se manifiesta con erupciones cutáneas, las lesiones en sus primeras manifestaciones semejan a las del Liquen Plano, pero evidentemente no existe problema diagnóstico debido al antecedente de injerto. 24

VI. RELACIÓN DE LOS ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD LEUCOCITARIA (HLA) CON LIQUEN PLANO (LP)

Muchas investigaciones epidemiológicas y experimentales de los tipos de LP que afectan la piel y la mucosa bucal, han dado un rango de hipótesis para explicar los factores que determinan, la susceptibilidad, la dirección del tratamiento y los mecanismos inmunológicos con los cuales el LP ha sido asociado.41

El LP es una reacción de la interfase que consiste en la típica infiltración linfocitaria de la dermis superior y de la aposición de las capas basales de la epidermis, lo que sugiere una reacción de hipersensibilidad. 6 La destrucción de las capas basales por un mecanismo, en el que los queratinocitos presentan antígenos de superficie de estructura similar a los antígenos exógenos, los linfocitos T del huésped los reconocen de manera errónea, y se transforman en citotóxicas para las células epiteliales al causar una reacción hiperinmunitaria.11



Las células de Langerhans (CL), juegan un papel importante en la iniciación de la respuesta inflamatoria en LP, es posible que antígenos no identificados por la epidermis en los plexos de las CL, sean presentados por éstas a los linfocitos T, llevando a la destrucción de los queratinocitos basales.⁴²

El LP idiopático, inicia con la permeación de antígenos dentro del epitelio bucal, seguido por una red de antígenos transepiteliales por las CL. Las CL son células dendríticas inmunocompetentes, que forman un plexo con el epitelio, y se encuentran también en la dermis o en la lámina propia, pero no son visibles con los estudios histológicos de rutina. Estas células procesan antígenos para presentarlos a los linfocitos CD4 (helper/inducer), que a su vez, activan a los linfocitos CD8 (supresor/citotóxico) que posiblemente sean los responsables del daño de las células basales ⁴²

Se ha considerado una posible causa inmunogenética en el LP, debido al resultado de estudios donde se observa la frecuencia de determinados antígenos de histocompatibilidad leucocitaria (HLA) en pacientes con LP. ⁴¹

Se ha comprobado que algunos queratinocitos expresan HLA-DR en lesiones de LP ^{9,43,44}, otros autores han encontrado la presencia de HLA-A3, HLA-B7, HLA-A28.^{10,42} y antígeno HLA-Te22 en pacientes con LP erosivo, en este estudio comprobó una notable asociación entre la expresión del antígeno con la existencia de anticuerpos antinucleares. ⁴⁴

Todas las CL, en LP y en el epitelio normal, expresan CD1 y HLA-DR, aunque con variantes: En el epitelio normal, la expresión de HLA-DR en CL



oscila entre el 34 y 79 %, mientras que en el LP varía del 47 al 89% (usando el anticuerpo NAI34), y usando la proteína S-100, en el epitelio normal la expresión de AHL-DR en CL es de 27% y en el LP de 33%. 42

La expresión de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DR/la) por las CL es mayor en LP, que en la mucosa normal, este fenómeno supone la asociación en la activación y la presentación del antígeno. 11,42

La expresión de HLA-DR, puede explicar la atracción de linfocitos al epitelio. Se sabe que la información antigénica se transfiere desde las CL y macrófagos hasta los linfocitos donde hay una expresión recíproca de los antígenos HLA-DR. 11

Al inducir a los queratinocitos para que produzcan antígenos HLA-DR, los linfocitos, que casi siempre expresan estos antígenos, pueden hacer contacto, transferirse información epitelial antigénica inapropiada. Por este mecanismo las células epiteliales reconocen autoantígenos como antígenos extraños, lo que produce una reacción autoinmunitaria. 11

Así la expresión de HLA-DR por CL es considerada como evidencia de la activación de dichas células, que intervienen directamente en la patogénesis de LP. 42



En el LP predominan las células T (auxiliares/inductoras) expresando la activación y proliferación de antígenos (CD4, CD4RA, CD29, HLA-DP, HLA-DR). 42

Argumentando la predisposición genética en el LP, se ha estudiado, el llamado LP "familiar" (LPF). Se considera LPF cuando afecta a dos o más miembros de la misma familia, las lesiones pueden presentarse en intervalos, afecta a pacientes más jóvenes que en el LP idiopático y la mayoría de los pacientes presentan lesiones cutáneas diseminadas que persisten por más de 2 años y pueden ser recurrentes. La causa del LPF es desconocida, se ha considerado que podría estar relacionada con un factor ambiental desconocido. 8, 43

Se ha propuesto para mostrar la asociación entre HLA y el LP, desde Lowe (1976) y colaboradores que fueron los primeros en reportar un aumento en la frecuencia del **HLA-A3** en un grupo de pacientes británicos con LP cutáneo.

Halevy notó un incremento en la incidencia de **HLA-A28** en un paciente judío no-diabético. Simon reportó aumento de **HLA-B8** y **HLA-DR1** en pacientes Alemanes con LP. Watanabe reportó la frecuencia de **HLA-DRw9** en pacientes japoneses con *LP bucal*, y el **HLA-DR3** que fue mayor en pacientes con *LP erosivo*. En pacientes Chinos con *LP bucal* se encontró un incremento de **HLA-DR9**. El aumento de **HLA-B27**, **HLA-B51** y **HLA-Bw57** fue encontrado



en pacientes blancos ingleses con LP bucal y cutáneo, pero se observó una disminución en la frecuencia de HLA-DQ1 en estos pacientes.⁴¹

Las frecuencias de HLA-B27, Bw57 y HLA-DQw1 fueron incrementadas en pacientes con LP bucal.⁷

Una asociación significativa con HLA-DR (y la falta de asociación con DR4), en pacientes judíos con LP erosivo, ha sido reportada, sin embargo, algunos estudios de DR1 no son específicos para el alelo DR2 que está asociado en el LP.⁴¹

La disparidad de los resultados en los estudios tempranos podría reflejar la variación racial y clínica de la selección de pacientes y limita la viabilidad del antisuero para el tipo HLA.⁴¹

El incremento de la frecuencia de HLA-DR1 en el LP cutáneo, es de mucho interés, particularmente a causa de la asociación entre el LP y algunos pacientes con el alelo DRB1*0101.⁴¹

La predisposición de LP puede ser correlacionada con un aminoácido llamado valina en la posición 85 y glicina en la posición 86 en el segundo exon del gen DRB1.⁴¹



Los cambios múltiples en la frecuencia del HLA en los grupos y subgrupos en los pacientes con LP no pueden ser atribuidos al desequilibrio de los ligandos entre genes. La observación consistente de una *reducción en la frecuencia de HLA-DQ1* en LP sugiere que puede ser relevante el considerar que el HLA-DQ1 pudiera ser un factor de resistencia en el LP. 41

Tabla 7. Antígenos de histocompatibilidad con relación a la manifestación de LP. 41

Antígeno HLA	Autor	Año	Tipo clínico de LP
A3	Lowe	1976	cutáneo y mucoso
A5	Lowe	1976	cutáneo
A28	Halevy	1979	cutáneo y mucoso
B16	Simon	1984	cutáneo y bucal
Bw35	Simon	1984	cutáneo
DR1	Powell	1986	cutáneo y generalizado
	Valsecchi	1988	cutáneo y bucal
DR3	Jontell	1987	erosivo bucal
DRw9	Watanabe	1986	bucal
DQwi	Powell	1986	cutáneo localizado
DR9	Lin y Sun	1990	erosivo bucal
DR2	Roitberg-Tambur	1994	erosivo bucal
B27	Porter	1993	erosivo bucal
B51	Porter	1993	bucal mixto
Bw57	Porter	1993	erosivo bucal



VII. CONCLUSIONES

El Liquen plano bucal (LPB) es una entidad clínica que se caracteriza por varias condiciones a describir: Desde el punto de vista histológico hay actividad celular predominante de mastocitos, presencia de infiltrado inflamatorio, hiperqueratosis, acantosis con edema intracelular de células espinosas (aspecto de dientes de sierra), aumento de células de Langerhans en las capas medias del epitelio, denso infiltrado de linfocitos T, presencia de cuerpos eosinófilos llamados "cuerpos de Civatte" macroscópicamente se observan distintos tipos clínicos, que van desde placas, lesiones erosivas y el típico patrón reticular.⁵

Aunque se desconoce la causa del trastorno, es evidente su etiología multifactorial. Se reportan asociaciones infecciosas, mecanismos de estrés, desnutrición, traumatismos y reacción alérgica a restauraciones dentales metálicas. Se ha sugerido un patrón hereditario, se ha asociado con Candidiasis y enfermedades autoinmunes.^{5,5,8,11}

La relevancia del diagnóstico es debida a su dualidad como una patología considerada controversialmente precancerosa o de células transformantes.^{5, 11,28,29,45,46}

Las pruebas de inmunofluorescencia en la que el patrón de depósito de fibrinógeno, en ausencia de fluorescencia por otros reactivos era suficiente para diagnóstico según Shafer (1985) ⁸ no son en la actualidad aceptados.⁴



En 1998, Sapp publicó que estos patrones eran inespecíficos, ya que también se encontraban en Lupus Eritematoso y Eritema Multiforme.⁴

Debido a que se desconoce la etiología, son varias las alternativas terapéuticas, las que varían según el enfoque etiopatogénico y la sintomatología. Actualmente se aprueba que existen mecanismos inmunitarios en el trastorno, ^{7-9,12,34,36-38} por lo que la terapéutica ha sido enfocada a fármacos inmunosupresores como el levamisol (1994) ³¹

Diversos estudios han coincidido en la búsqueda de un patrón genético, dado a la prevalencia de ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA), desde Lowe (1976) ⁴² hasta el Chino Sun A y colaboradores (2000).⁴⁴

La probabilidad, de cada vez, estar más cerca de una certeza diagnóstica, nos obliga a cuestionarnos sobre la necesidad de encontrar sendas que ayuden a su desenvolvimiento. Es el caso de los marcadores antigénicos que pueden estar implicados en el curso de esta enfermedad. Es así, como la continuidad en la investigación de la expresión de antígenos de histocompatibilidad podría ser uno de los elementos para evaluar otros tipos de alternativas diagnósticas y terapéuticas en el Liquen Plano.

La teoría inmunológica en la patogénesis de LP, todavía no está clara. No se tienen bases sólidas para sostener un factor inmunogenético, ni sabemos



si se determina genéticamente la respuesta inmune ante agentes externos identificados o no identificados.

Está claro que el sistema inmune es activado, posiblemente por la presentación de antígenos de las CL y que el LP es principalmente una respuesta mediada por células. Los linfocitos T son reclutados en la piel o en la mucosa por una sobreexpresión en la expresión de moléculas de adhesión, posiblemente manejadas por las citocinas y el daño de los queratinocitos y de la membrana basal está mediado por el linfocito T citotóxico predominante.

El LP, tal vez representa una reacción de hipersensibilidad tardía (IV) que responde a un agente externo que altera la función de los queratinocitos. No existen suficientes datos aún, para explicar la patogénesis del LP.



VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1."Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento", Roberto Arena, Ed. Mc Graw-Hill, 1ra edición, México, 1995.
- 2."Dermatología clínica", Fitz Patrick, Ed. Interamericana, segunda edición, España, 1990.
- 3."Fisiología médica", William F Ganong, Ed. El Manual Moderno, 16ta edición, México DF, 1998.
- 4."Patología oral y maxilofacial contemporánea", J Phillip Sapp, Lewis R, Eversole, George P Wysock, Ed. Harcourt, Madrid, 1998.
- 5."Patología", Rubin, Ed Médica Panamericana, pag: 1104-5, México DF, 1990.
- 6."Medicina interna en odontología", Louis. Rose, Donald Kaye, Ed Salvat, Tomo II, pags 1045-48, Barcelona España, 1992.
- 7.Brown RS, Bottomley WK, Puente E, Lavigne GL, "A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus", J Oral Pathol Med 1993; 22: 69-72.
- 8."The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endos 1999 Oct; 88 (4): 431-6
- 9."Tratado de patología bucal", Shafer, Ed. Interamericana, 3ra edición, pags 841-46, 1985, México DF.
- 10.Bermejo A, Bermejo MD, Roman P, Botella R, Bagán JV, "Lichen planus with simultaneous involvement of the oral cavity and genitalia", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990; 69: 209-16.
- 11."Patología bucal", Regezi, Ed. Interamericana, 1ra edición, pags 35-38,60-67, 73-85 88-100,103-120, España, 1991.
- 12.Boisnic S, Frances C, Branchet MC, Szpirglas H, Le Charpentier Y, "Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: diagnostic and pathophysiological aspects", Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990 oct; 70 (4): 462-5
- 13.Jungell P, "Oral lichen planus. A review", J Oral Pathol Med 1998 mar; 27 (3): 116-23



14. A. Giménez-Arnau, A Pou, JG Camarasa., "Coexistence of miastenia gravis and oral lichen planus with and without thymoma. Two cases", Universidad autónoma de Barcelona, Spain

15. Farthing PM, Maragou P, Coates M, Tatnall F, Leigh IM, Williams DM, "Characteristics of the oral lesions in patients with cutaneous recurrent erythema multiforme", J Oral Pathol Med 1995; 24: 9-13

16. Firth NA, Rich AM, Radden BG, Reade PC., "Direct immunofluorescence of oral mucosal biopsies: a comparison of fresh-frozen tissue and formalin.fixed., paraffin-embedded tissue", J Oral Pathol Med 1992; 21: 358-63

17. D.M. Williams, "Non-infectious Diseases of the Oral Soft Tissue: A new Approach", Department of Oral Pathology, The London Hospital Medical College and Institute of Dental Surgery, England, Adv Dent Res 7 (2): 213.19, August, 1993

18. Steven D. Helander, MD, and Roy S. Rogers III, MD Rechester, Minnesota "The sensivity and specificity of direct immunofluorescence testing in disorders of mucous membranes", J Am Acad Dermatol 1994; 30: 65-75

19. Sand L, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM, "Human papilloma viruses in oral lesions", Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Odontology, Goteborg Univesity, Sweden., Anticancer res 2000 Mar- Apr; 20 (2B): 1183-8

20. Lodi G, Carrozzo M, Harris K, Piattelli A, teo CG, Gandolfo S, Scully C, Porter SR, "Hepatitis C virus-association oral lichen planus: no influence from hepatitis G virus co-infection", J Oral Pathol Med 2000 Jan; 29 (1): 39-42

21. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, Suzuki H, Mizokami M, Kameyama T, Tanikawa K, "GB virus infection in patients with oral cancer and oral lichen planus", J Oral Pathol Med 1997; 26: 138-41

22. Lodi G, Olsen Y, Piattelli A, D'Amico E, Artese L, Porter SR, "Antibodies to epithelial components in oral lichen planus (OLP) associated with hepatitis C, virus (HCV) infection", J Oral Pthol Med 1997; 26: 36-9

23. Gandolfo S, Carbone m, Carrozo M, Gallo V, "Oral lichen planus and hepatitis C virus (HCV) infection: Is there a relationship? A report of 10 cases", J Oral Pathol Med 1994; 23: 119-22

24. "Principios fundamentales de inmunología", Alcaraz Fernandez JM, Castillo Saavedra C, Guerrero MV, Ed Limusa, Madrid 1999.



25. "Inmunología", Bellanti Joseph A, Ed. Interamericana, 2a edición, Tomo II, México DF, 1986
26. Walton LJ, Macey MG, Thornhill MH, Farthing PM, "Intra-epithelial subpopulations of lymphocytes and Langerhans cells in oral lichen planus", J Oral Pathol Med 1998; 27: 116-23
27. Regezi JA, Daniels TE, Saeb F, Nickoloff BJ, "Increased submucosal factor XIIIa-positive dendrocytes in oral lichen planus.", J Oral Pathol Med 1994; 23: 114-8
28. White FH, Jin Y, Yang L, "Quantitative cellular and nuclear volumetric, alterations in epithelium from lichen planus lesions of human buccal mucosa", J Oral Pathol Med 1994; 23: 205-8
29. Dienne C. Duffey, Eversole LR, Elliot Abemayor, "Oral Lichen Planus and its association with Squamous Cell Carcinoma: An update on pathogenesis and treatment implications", Laryngoscope, 106; 357-362, 1996
30. McCreary CE, McCartan BE, "Clinical managment of oral lichen planus Br J Oral Maxillofac Surg 1999 Oct; 37 (5): 338-43
31. Andy Sun, Chun-Pin Chiang, Pi-Shia Chiou, Jeng-Tzung Wang, Bu-Yuan Liu, Ying-Chin Wu, "Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphthous ulcers or oral lichen planus, J Oral Pathol Med 1994; 23:172-77
32. Buajeeb W, Poburksa C, Kraivaphan P, "Efficacy of fluocinolone acetonide gel in the treatment of oral lichen planus", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod 2000 Jan; 89 (1): 42-5
33. "Color atlas of common oral diseases", Robert P Langlais, Craigs, Miller, Ed Lea and Febiger, Malvern, PA 19355 USA, 1992, pags 45,53,55,65 y 67
34. "Atlas of oral pathology", RB Lucas, TW Eveson, EdMTP Press Limited/, Lancaster, England, 1985, pags: 18,54-61
35. Mabruk MJEMF, Flint SR, Coleman DC, Sheils O, Toner M, Atkins GJ, "A rapid microwave-in situ hybridization method for the definitive diagnosis of oral hairy leukoplakia: Comparison with immunohistochemistry", J Oral Pathol Med 1996; 25: 170-6
36. "Color atlas of oral pathology", Goro Ishikawa, MD, DDS, EdIshiyaku EuroAmerica, Inc, St Louis. Tokyo, 1987, pags: 79,80,90,93,94



37. Ramaesh T, Mendis BRRN, Ratnatunga N, Thattil RO, "Cytomorphometric analysis of squames obtained from normal oral mucosa and lesions of oral leukoplakia and squamous cell carcinoma", *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 83-6
38. McCartan BE, Lamey P, "Lichen planus-specific antigen in oral lichen planus and oral lichenoid drug eruptions. (In process Citation), *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000 May; 89 (5): 585-7
39. "Bioquímica", Emilio Herrera, Ed. Interamericana, 1ra edición, Tomo II, cap 49, España Madrid.
40. "Inmunología básica y clínica", Daniel P Stites, Abbal Terr, Tristam G Passlow, Ed, Manual moderno, 8va edición, México, 1996.
41. SR Porter, alun Kirby, Irwin Olsen, W Barrett, "Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus. A review", *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1997; 83:358.66
42. McCartan BE, Lamey PJ, "Expression of CD1 and HLA-DR by Langerhans cells (LC) in oral lichenoid drug eruptions (LDE) and idiopathic oral lichen planus (LP)", *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 176-80
43. Gombos F, Serpico R, piccirillo P, Gaeta G, "The pathogenesis of lichen planus. Experimental research on the significance of HLA-DR antigenic expression by Keratinocytes", *Minerva Stomatol* 1991 Jan-Feb; 40 (1-2): 3-7
44. Sun A, Wu YC, Wang JT, Liu BY, Chiang CP, "Association of HLA-te22 antigen with anti-nuclear antibodies in Chinese patients with erosive oral lichen planus", *Proc Natl Sci Counc Repub China B*, 2000 Apr; 24 (2): 63-69
45. Hietanen J, Paasonen MR, Kuhlefelt M, Malmstrom M, "A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy", *Oral Oncol* 1999 May; 35 (3): 278-82
46. Van der Meji Eh, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Besmer Pd, van der Waal Y, "A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus", *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999 Sep; 88 (3): 307-10
47. Dienne C. Duffey, Eversole LR, Elliot Abemayor, "Oral Lichen Planus and its association with Squamous Cell Carcinoma: An update on pathogenesis and treatment implications", *Laryngoscope*, 106; 357-362, 1996.



GLOSARIO

Autosoma: Cada uno de los cromosomas normales, que se diferencian de los gonosomas, en grado de condensación, características de orientación, tipo de movimiento y morfología, aparecen por pares homólogos en la diploidía.

Acantólisis: Pérdida de la cohesión de las células espinosas de la piel por degeneración de los desmosomas; conduce a la formación de ampollas intraepidérmicas.

Acantosis: Engrosamiento del estrato espinoso que da lugar a un aumento de la epidermis. Es consecuencia del aumento del índice mitótico y/o de un retraso en la maduración.

Alogénico: Procedente de un individuo de la misma especie aunque genéticamente distinto (antígenos diferentes del sistema HLA).

Alopecia: Caída del pelo hasta su pérdida completa, rara vez congénita, a menudo adquirida.

Ampolla: Vesícula del tamaño de un guisante que contiene líquido seroso, como eflorescencia primaria de la piel con origen y posición debajo de la capa córnea o de la epidermis, intraepidérmica o subepidérmica.

Anticuerpo: Proteína perteneciente a la fracción de las gammaglobulinas; inmunoglobulina formada y secretada por los linfocitos B y las células plasmáticas en respuesta a un estímulo antigénico.



Antígeno: Abreviatura de antisomatogen; denominación para cualquier sustancia (exógena, alógena, isógena, autóloga) con grupos químicamente característicos que el organismo considera extraña y que posee la capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria: inmunógeno; en la alergia: alérgeno.

Anular: Semejante en forma o referente a un anillo.

Apoptosis: Desprendimiento permanente de células de un tejido con la subsecuente fagocitosis o degradación.

Atrófia: Disminución adquirida del tamaño de un órgano o tejido a consecuencia de una nutrición deficiente, por trastornos del equilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos celulares con predominio del catabolismo. La atrofia simple se debe a disminución del tamaño de las células, aunque con preservación de su número. En ocasiones se presenta como degenerativa, con modificación simultánea de las estructuras celulares, o como atrofia numérica, por reducción del número de células.

Basófilo: Afinidad por los colores básicos. Basofilia.

Cicatriz: Estado terminal de la reparación de una herida, como respuesta del tejido conjuntivo frente a la agresión con destrucción hística mediante la formación de un tejido de granulación que posteriormente se substituye por un tejido conjuntivo colágena denso, que se atrofia en el curso de la curación.

Citocinas: Interleucinas.



Carcinoma: Tumor maligno de origen epitelial, designado generalmente como cáncer, con numerosas formas distintas en cuanto a su estructura histica y de crecimiento.

Carcinoma de células escamosas: Tumor epitelial que se origina en la epidermis o en las mucosas que están revestidas de epitelio pavimentoso. Está constituido por células atípicas y dispuestas en nidos sólidos; las células tienen la característica de cohesividad, estando unidas entre sí por desmosomas. Las formas más diferenciadas (epitelio queratinizado) evidencian perlas córneas, y las indiferenciadas presentan a veces papilas visibles.

Citotóxico: Citolítico, tóxico celular que resulta lesivo para la célula.

Citotropismo: Afinidad por las células vivas, o incluso dependencia de las mismas para su viabilidad.

Corium: Dermis, piel.

Cruento: Sangriento, mezclado con sangre, de color rojo.

Dermatitis. Inflamación aguda de la piel. Se manifiesta como una rubefacción cutánea (eritema), inflamación (edema), en ocasiones exudación, formación de vesículas, costras y escamas (eflorescencia).

Desmosoma: Mácula adherente: engrosamiento de la membrana celular, identificable al microscopio electrónico, que se presenta con tonofilamentos a lo largo de las hendiduras intercelulares de los epitelios.



Diapédesis: Paso de componentes celulares de la sangre a través de la pared intacta de los capilares sanguíneos, que puede ser un proceso fisiológico o presentarse como un suceso patológico cuando aumenta su intensidad.

Disfagia paradógica: Dolores al tragar cualquier porción de alimento por pequeña que sea.

Displasia: Término que designa células o tejidos anómalos de carácter premaligno.

• **Eritema:** Rubefacción cutánea, más o menos circunscrita como consecuencia de dilatación y aumento del llenado de los vasos sanguíneos.

Erosión: Pérdida de sustancia no cruenta, que afecta sólo al epitelio de piel o mucosas. Aparece también como eflorescencia secundaria después de pápulas o ampollas.

Excoriación: Lesión abierta y superficial de la piel, limitada a la epidermis y que también puede afectar a la dermis superficial (profunda); con secreción serosa y hemorragias puntiformes.

Fibrinógeno: Factor I de la coagulación sanguínea. Proteína soluble de tipo glucoproteico que contiene hexosa, acetilhexosamina y ácido acetilneuramínico.

Hipófisis: Glándula hipofisaria o pituitaria, glándula en el suelo del diencefalo rodeada por una cápsula de tejido conjuntivo y del tamaño y la forma de una avellana. Asienta en la silla turca. Produce las diferentes hormonas hipofisarias o almacena las hormonas hipotalámicas (oxitosina, vasopresina),



vertiéndolas a la circulación general a través del sistema porta-hipofisiario. Se divide en adenohipófisis y neurohipófisis.

Hiponiquio: Lecho ungueal, distal a la lúnula y al pliegue ungueal.

Hipotálamo: Porción del diencefalo que forma el suelo y parte de la pared lateral del 3er ventrículo. Comprende el quiasma óptico, los cuerpos mamilares, el tuber cinereum, la neurohipófisis y otros centros. Interviene en la regulación del equilibrio neuroendocrino.

Histocompatibilidad: Compatibilidad entre los tejidos del donante y del receptor de un órgano destinado al trasplante, indica una coincidencia amplia o total de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) y de los grupos sanguíneos clásicos entre dos individuos, donante y receptor.

HLA: Siglas inglesas de *human leukocyte antigens* (antígenos humanos de los leucocitos). Designa los antígenos de histocompatibilidad humanos o antígenos del complejo principal de histocompatibilidad humano.

Inmunofluorescencia: Método para la detección de antígenos en células y tejidos; en la inmunofluorescencia directa, Ac marcados con sustancias fluorocrómicas se unen directamente al Ag. En la inmunofluorescencia indirecta los Ac específicos no marcados se unen a una 1ra etapa al Ag y en una 2da etapa al Ac (Ac anti-Ig) fluorocromados. Actualmente suelen utilizarse, anticuerpos monoclonales en ambos procedimientos.



Inmunosupresión: Supresión artificial de las reacciones inmunitarias; empleada en los trasplantes y enfermedades autoinmunes.

Inmunosupresor: Medicamento que produce inmunosupresión.

Interferones: Proteínas de bajo peso molecular producidas por los virus tras la infección, que inhiben la replicación vírica intracelular.

Interleucinas: Factores polipeptídicos, carentes de especificidad para el antígeno, producidos por los linfocitos T y monocitos-macrófagos tras su activación por el antígeno. Vehiculan señales entre las células responsables de las respuestas inmunes, y actúan determinando la activación, proliferación o diferenciación de las mismas.

Licuefacción: Fusión de un cuerpo sólido.

Linfocinas: Interleucinas.

Líquen: Formación resultante de la agrupación simbiótica de hongos o algas. Término colectivo para enfermedades cutáneas agudas o crónicas que dan lugar a la formación de nódulos pequeños, planos o puntiagudos, aislados o agrupados y en ocasiones ligeramente descamativos.

Melanosis: Coloración oscura superficial de la piel o mucosas por el aumento del depósito de melanina.

Pápula: Prominencia sólida de la piel, del tamaño de una lenteja, de forma redonda, oval, poligonal, hemisférica, aplanada o no, con superficie lisa o rugosa; de color y consistencia variables. Puede ser epidérmica, dérmica o dermoepidérmica como en el Liqueen Plano.



Placas: Lesión primaria a modo de área sobreelevada cutánea o de mucosas.

Prurito: Sensación específica cutánea de escozor o picor que provoca movimientos de rascado.

Queratina: Escleroproteína altamente polimerizada de la capa córnea de la epidermis, cabello y uñas, contiene hasta un 16% de cistina.

Queratinocito: Célula de la piel que produce queratina, también llamada célula espinosa o de Malpighi.

Quimiotaxis: Reacción motriz desencadenada por un estímulo químico de determinadas células sanguíneas, macrófagos y granulocitos neutrófilos polimorfonucleados, cuya membrana celular es activada por dicho estímulo.

Reticular: en forma de red.

Seudomembrana: Costra que se forma en algunas inflamaciones fibrinosas constituida por fibrina, células hemáticas, células histicas, sin necrosis superficial (seudomembrana cruposa) o con necrosis superficial (seudomembrana profunda o difteroidea).

Úlcera: Pérdida de sustancia de la piel o mucosa, debido a una causa local o, como úlcera sintomática, a una enfermedad general.

Vacuolización: Formación de vacuolas por degeneración vacuolar.