



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

LIQUEN PLANO ORAL: VARIANTES CLÍNICAS,
PATOGENIA Y SU RELACIÓN CON CÁNCER ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ISAÍ MARTÍNEZ PÉREZ

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ



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.

Tus probabilidades de éxito aumentan cada vez que lo intentas.
Tu futuro no ha sido escrito todavía, ningún futuro lo ha sido. Tu futuro es lo que haces de él ¡así que construye uno bueno!,
¡Choose life!

Es un orgullo pertenecer a la máxima casa de estudios, la
Universidad Nacional Autónoma de México.

Gracias a la universidad y a la facultad de Odontología y a cada uno de los maestros y doctores que fueron parte de mi formación; a mi tutora, la Mtra. Claudia Patricia.

A mis padres Obed y Amalia, siempre les estaré agradecido, el camino ha sido difícil, pero lo he logrado gracias a su enorme apoyo y esfuerzo que me han brindado, no solo en mis estudios, también en la vida. ¡Los amo!, Sarahí, a ti también.

Gracias a mis tíos y tías Jorge, Susana, Gregorio y Clara, por abrirme las puertas de sus hogares. Gracias a mi tía Leticia que fue parte fundamental del inicio de esta aventura. Mi prima Areli por ser una gran amiga.

Gracias a mis familiares que en alguna etapa me apoyaron. Sofía, Ana, David, Aldair Y Karem, gracias por su gran amistad y a sus padres por ser buenos conmigo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVO	7
1. CAPÍTULO 1: MUCOSA ORAL	8
1.1. MUCOSA ORAL	8
1.2. POBLACIÓN CELULAR	9
1.2.1. Células queratinocitos.....	9
1.2.1.1. Capa basal.....	10
1.2.1.2. Estrato espinoso	10
1.2.1.3. Estrato granuloso.....	10
1.2.1.4. Estrato córneo.....	11
1.2.2. Células epiteliales no queratinocitos	11
1.2.2.1. Células de Langerhans	12
1.2.2.2. Células de Merkel	13
1.2.2.3. Melanocitos.....	13
1.2.2.4. Leucocitos.....	14
1.3. HISTOTOPOGRAFÍA DE LA MUCOSA ORAL	16
1.3.1. Mucosa de revestimiento	17
1.3.2. Mucosa masticatoria	17
1.3.3. Mucosa especializada.....	18
1.4. FUNCIONES DE LA MUCOSA ORAL.....	20
1.4.1. Función de protección.....	20
1.4.2. Función sensorial	20
1.4.3. Función secretora	21
1.4.4. Temperatura.....	21

2. CAPÍTULO 2. LIQUEN PLANO ORAL	22
2.1. CONCEPTO	22
2.2. ANTECEDENTES HISTORICOS.....	22
2.3. ETIOPATOGENESIS.....	24
2.4. EPIDEMIOLOGÍA	27
3. CAPÍTULO 3. CLASIFICACIÓN. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DEL LIQUEN PLANO ORAL.....	28
3.1. TIPO RETICULAR	28
3.2. TIPO EROSIVO	29
3.3. TIPO PAPULAR.....	30
3.4. TIPO PLACA.....	30
3.5. TIPO ATRÓFICO.....	31
3.6. TIPO AMPOLLOSO	32
3.7. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICOS.....	33
3.7.1. Criterios de diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud del liquen plano oral de 1978.....	33
3.7.2. Criterios de diagnóstico modificados de liquen plano oral y lesión liquenoide oral de la Organización Mundial de la Salud del 2003.....	34
3.7.3. Diagnóstico final de liquen plano oral y lesión liquenoide oral.....	35
3.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	37
3.8.1. Hipersensibilidad de contacto a materiales dentales.	38
3.8.2. Lesiones liquenoides inducidas por fármacos.....	40

3.8.3. Reacciones liquenoides en la enfermedad crónica de injerto contra huésped.....	42
3.8.4. Lesiones no clasificadas	44
3.8.4.1. Síndrome pénfigo / paraneoplásico autoinmune multiorgánico.....	44
3.8.4.2. Lesiones liquenoides de lupus eritematoso discoide	46
3.8.4.3. Estomatitis ulcerosa crónica	47
3.8.4.4. Liquen plano penfigoide.....	49
3.9. TRATAMIENTO	50
4. CAPÍTULO 4. LIQUEN PLANO ORAL Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER ORAL	53
4.1. CÁNCER ORAL.....	53
4.2. EPIDEMIOLOGÍA	54
4.3. LIQUEN PLANO Y EL CÁNCER ORAL.....	55
4.3.1. Ciclo celular.....	58
4.3.2. p53.....	59
4.3.3. Inestabilidad cromosómica.....	61
4.3.4. Metaloproteinasas de matriz	62
4.3.5. Citocinas asociadas a la banda factor nuclear kappa B (IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF)	63
4.3.6. Virus de la hepatitis C	64
4.4. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.....	65
CONCLUSIÓN.....	67
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

INTRODUCCIÓN

El liquen plano oral (LPO) es un trastorno inflamatorio crónico que demuestra alguna alteración inmunológica. Se manifiesta como una combinación de lesiones blancas y rojas que casi siempre presentan un patrón simétrico bilateral, las cuales siguen un curso crónico, un pequeño porcentaje de ellas muestran cicatrización completa y definitiva. Se manifiesta con mayor frecuencia en el tercio posterior de la mucosa bucal (90%), y se presenta en menor grado en el dorso de la lengua, encía, mucosa labial y bermellón del labio inferior; las lesiones en paladar, piso de la boca y labio superior no son muy comunes, sin embargo, hay casos reportados, ya que son regiones de trauma frecuente. Estas lesiones se clasifican en seis tipos que son: reticular, pápular, placa, atrófico, erosivo y ampoloso.

La patogenia de la enfermedad se caracteriza por la migración de linfocitos T CD8 + citotóxicos y la inducción de la apoptosis del epitelio de los queratinocitos basales. Existe una gran controversia sobre la naturaleza potencialmente maligna de esta condición, se ha reportado que el LPO tiene un potencial maligno inequívoco y un riesgo no especificado.

En el diagnóstico existen dificultades para distinguir el LPO de las lesiones liquenoides o las lesiones de contacto liquenoide.

Se han desarrollado numerosos y variados protocolos de actuación para su tratamiento, destacando como procedimiento terapéutico de primera línea el uso de glucocorticoides como el acetónido de triamcinolona formulado al 0,1%, aunque no existe una evidencia científica contrastada de su eficacia terapéutica.

OBJETIVO

Por medio de investigación monográfica, obtener información y conocimiento acerca del liquen plano oral, sus distintas formas clínicas, etiopatogenia, métodos de diagnóstico, etc. Así como concientizar a los odontólogos sobre la importancia de su detección temprana y asociación al cáncer oral.

1. CAPÍTULO 1: MUCOSA ORAL

1.1. MUCOSA ORAL

Las membranas mucosas se definen como revestimientos húmedos de las cavidades del cuerpo, esto incluye las fosas nasales, el tracto gastrointestinal, la vagina y otras cavidades que se comunican con el exterior del cuerpo. Refiriéndonos a la que se encuentra en la cavidad oral, esta se llama mucosa oral. ¹

Las principales características estructurales de la mucosa oral son el epitelio oral, la lámina propia y la submucosa. El epitelio oral se describe como un epitelio escamoso estratificado y contiene múltiples tipos de células con diferentes morfologías dispuestas en capas discretas (Figura 1). ²

La mucosa oral se divide en dos patrones distintos de maduración que dan como resultado el epitelio queratinizado del paladar duro y las encías y el epitelio no queratinizado de la mucosa lingual y bucal. ²

La mucosa oral tiene varias características comunes con los epitelios de otras partes del organismo. Una de estas características es la lámina propia, la capa de tejido conectivo inmediatamente subyacente al epitelio. ²

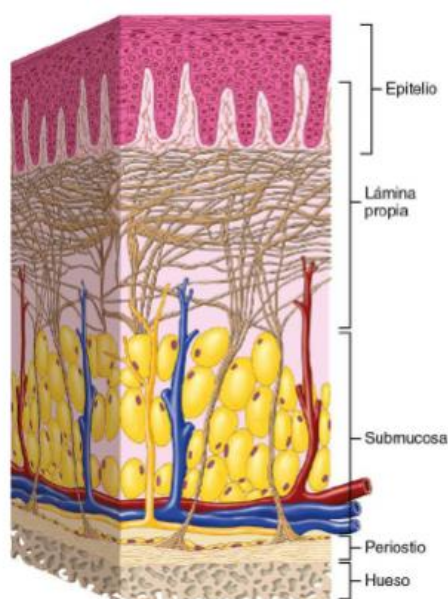


Figura 1. Capas de la mucosa oral. ¹

1.2. POBLACIÓN CELULAR

1.2.1. Células queratinocitos

Los queratinocitos constituyen aproximadamente el 90% de la población celular total del epitelio de la mucosa oral. Son células del epitelio destinadas a queratinizarse, en mayor o menor grado. Migran desde las capas más profundas del epitelio hasta la superficie del mismo. Pueden permanecer en la capa basal o dividirse y migrar de nuevo hacia el exterior, siendo células especializadas hasta convertirse en ocasiones en una escama queratinizada que más tarde se descama y cae del epitelio bucal.^{2 3}

Los queratinocitos que revisten la mucosa oral se renuevan constantemente. El mecanismo de auto renovación está controlado por un equilibrio de mitosis de las células de la capa basal y la descamación de la capa superficial. Los queratinocitos se pueden disponer en el epitelio formando cuatro capas o estratos: basal, espinoso, granuloso y corneo (Figura 2).^{2 3}

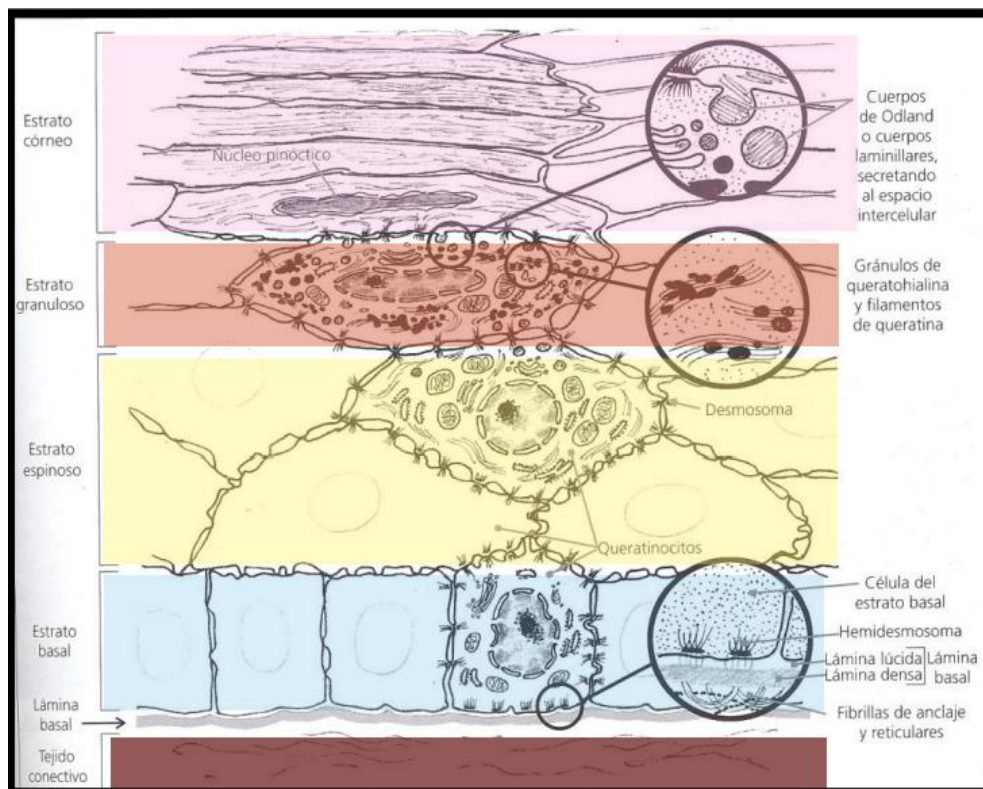


Figura 2. Esquema de la diferenciación celular en un epitelio estratificado queratinizado.³

1.2.1.1. **Capa basal**

Es una capa única de células cubicas con núcleo redondo y basófilo, lo cual indica su intensa actividad sintetizadora de proteínas, en la cual se localizan las células madre del epitelio. Los queratinocitos son junto con los fibroblastos del corión, los encargados de la formación de la lámina basal que une a este con el epitelio. En esta capa inicia el proceso de renovación epitelial a partir de la célula madre. Los queratinocitos más inmaduros se encuentran en el estrato basal y espinoso, este tipo de queratinocito, produce interleucina 1 (IL1), factor de crecimiento transformante (TGF), factor de necrosis tumoral (TNF), moléculas de adhesión intercelular clase 1 (ICAM-1), las cuales cumplen un papel importante en la migración celular, contribuyendo en la organización de los epitelios en desarrollo y reparación de heridas (Figura 2).^{2 3}

1.2.1.2. **Estrato espinoso**

Esta segunda capa está formada por varias hileras de queratinocitos, células poligonales de núcleo redondo más o menos pequeños, de cromatina laxa con citoplasma ligeramente basófilo, caracterizado por presentar abundantes tonofibrillas (puentes intercelulares). Estos puentes en realidad son desmosomas y las tonofibrillas son haces de tonofilamentos constituidos por una subunidad de citoqueratina ácida y una subunidad de citoqueratina básica.^{2 3}

1.2.1.3. **Estrato granuloso**

En esta capa se encuentran 2 o 3 capas de células aplanadas o escamosas, con un pequeño núcleo de cromatina densa. Los tonofilamentos son muy abundantes y ricos en citoqueratinas fosforiladas

y poseen más puentes que en los estratos basal y espinoso. En este estrato se identifican los cuerpos de Odland o queratinosomas, los cuales son organoides de las células granulosas más profundas, aunque también pueden hallarse en el estrato espinoso. Estos queratinosomas cumplen un papel importante en el proceso de queratinización.^{2 3}

La célula granulosa desarrolla una importante actividad de síntesis de proteínas, lípidos, receptores y antígenos relacionados con la queratinización, para posteriormente prepararse para destruirse y convertirse en un elemento del estrato corneo (Figura 2).^{2 3}

1.2.1.4. **Estrato córneo**

El estrato córneo está constituido por células planas sin núcleo evidente. Estas células son denominadas corneocitos y no presentan gránulos de queratohialina. Las células de las capas cornificadas carecen de organoides y están compuestas de filamentos agrupados de forma compacta, que se forman a partir de los tonofilamentos de citoqueratina.²

³ La célula queratinizada toma la apariencia de una escama compacta y deshidratada, que está íntimamente adosada a las escamas adyacentes.

Su membrana plasmática es más gruesa que las de las células más profundas.^{2 3} Las uniones intercelulares se modifican, facilitando la descamación celular (Figura 2).^{2 3}

1.2.2. **Células epiteliales no queratinocitos**

Los no queratinocitos constituyen aproximadamente el 10% de la población celular de la mucosa. Estas células tienen un halo claro alrededor de sus núcleos y se les llama células claras.^{2 3}

Hay tres tipos de células no queratinocitos, estas tienen prolongaciones

dendríticas largas y a menudo se denominan células dendríticas. Estas células son: las células de Langerhans, las células de Merkel y los melanocitos. En los casos de inflamación aparecen otros dos tipos, los cuales son los linfocitos y leucocitos polimorfonucleares. ^{2 3}

1.2.2.1. Células de Langerhans

Son células procesadoras de antígeno de tipo II que se encuentran en el estrato espinoso y se cree que actúan en el procesamiento de material antigénico. Tienen una localización ideal para contactar con bacterias invasoras y establecer los mecanismos de respuesta para proteger el organismo.^{2 3} Estas células tienen prolongaciones, pero no tienen desmosomas o tonofilamentos. Tienen organelos específicos en forma de raqueta. Las células de Langerhans migran y pueden entrar y salir del epitelio en respuesta a estímulos antigénicos (Figura 3). ^{2 3}

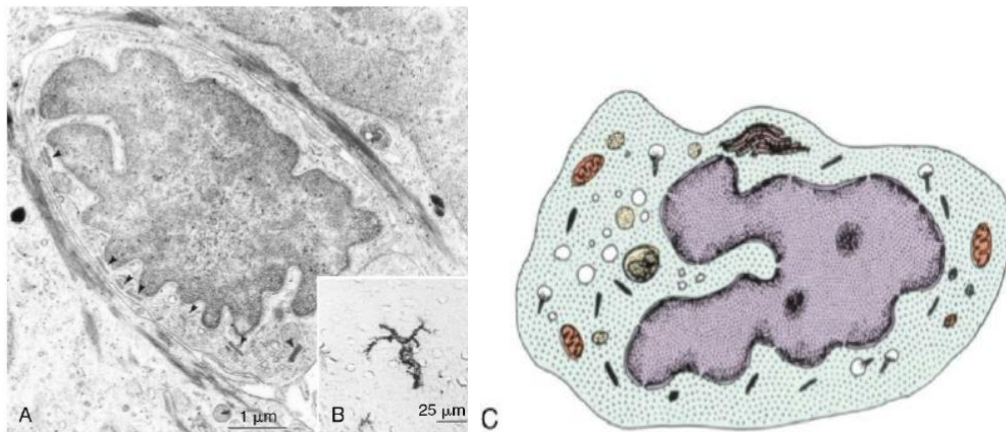


Figura 3. Imágenes de una célula de Langerhans. A, fotomicrografía electrónica de una célula de Langerhans. B, aspecto de la célula al microscopio óptico. C, esquema de una célula de Langerhans. ¹

1.2.2.2. **Células de Merkel**

Se localizan en la capa basal del epitelio gingival. A diferencia de los queratinocitos, estas células se asocian con terminaciones axónicas y pueden contener gránulos redondeados, electrodensos, en sus citoplasmas adyacentes a sus axones. Sus axones actúan como receptores táctiles y de presión, con una adaptación lenta (Figura 4).^{2 3}

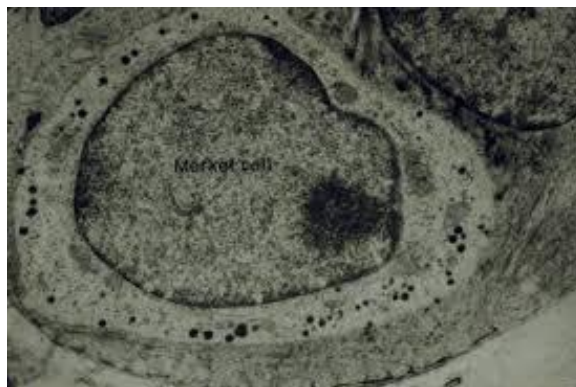


Figura 4. Imagen electrónica de una célula de Merkel.²

1.2.2.3. **Melanocitos**

Son células productoras de melanina en la lámina basal del epitelio gingival. Estos carecen de desmosomas y tonofilamentos y son dendríticos. Un rasgo característico del melanocito son los gránulos de melanina en el citoplasma (Figura 5).^{2 3}

Estas células pueden inyectar gránulos de melanina en el interior de queratinocitos cercanos. Derivan de células de la cresta neural que migraron al epitelio durante el desarrollo.^{2 3}

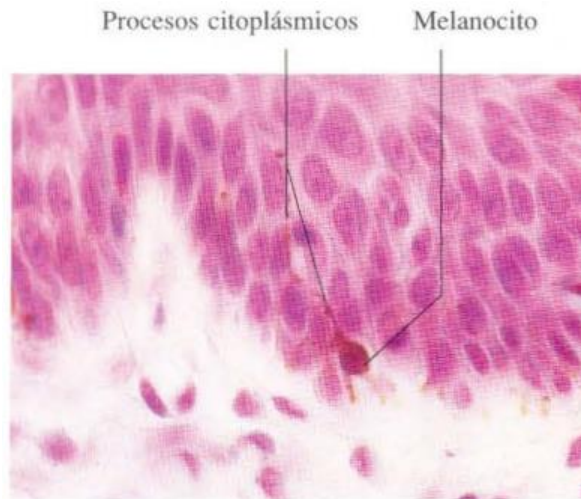


Figura 5. Vista a gran aumento de la porción basal de la epidermis mostrando un melanocito. ³¹

1.2.2.4. Leucocitos

Estos están asociados con la inflamación gingival. Se pueden encontrar en el epitelio gingival y el tejido conectivo subyacente, en cualquier parte de la encía, pero más a menudo se hallan subyacentes al epitelio de unión. Tienen un aspecto distinto de los queratinocitos, esto porque no tienen desmosomas y tonofilamentos. ^{2 3}

Los linfocitos tienen un aspecto típico, con un núcleo grande oval el cual ocupa la mayor parte del espacio citoplasmático. ^{2 3} Los mastocitos también participan, son portadores de gránulos que también pueden observarse en la mucosa gingival durante la inflamación (Figura 6).^{2 3} Los neutrófilos son leucocitos polimorfonucleares, componentes esenciales del sistema inmune natural. Son las principales células fagocíticas encontradas en sangre periférica con un 50-70% del total de células blancas. Se les considera la primera línea de defensa contra infecciones bacterianas y fúngicas.⁴ Los granulocitos, tienen citoplasma muy granuloso y el núcleo multilobulado. Los eosinófilos participan principalmente en procesos inflamatorios; los basófilos son los responsables de las reacciones alérgicas liberando histaminas (Figura 7).

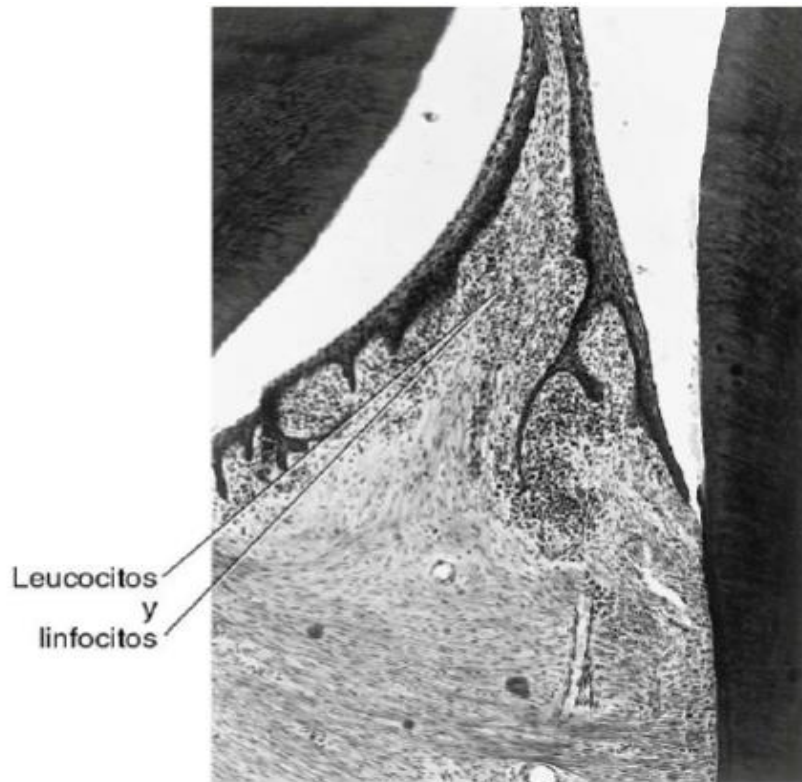


Figura 6. Encía inflamada con numerosos leucocitos y linfocitos en el tejido conectivo de la encía. ¹

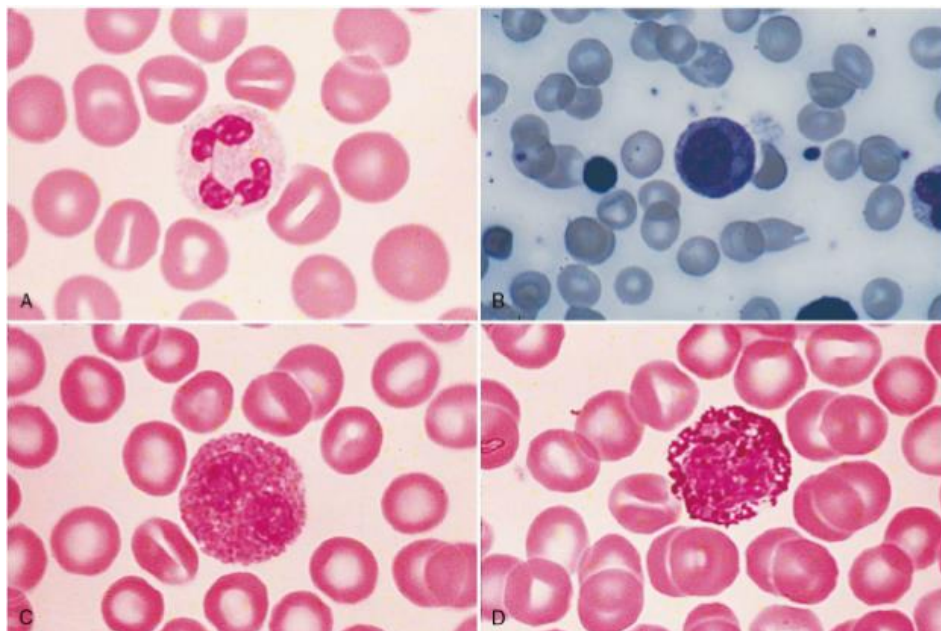


Figura 7. A) Neutrófilo. B) Los monocitos abandonan la sangre y se convierten en macrófagos. Puede observarse un único macrófago rodeado por varios linfocitos y eritrocitos. C) Eosinófilo. D) Basófilo. ²

1.3. HISTOTOPOGRAFÍA DE LA MUCOSA ORAL

La cavidad bucal está compuesta por epitelio escamoso estratificado, el cual se divide en tres tipos de tejido: mucosa de revestimiento, la cual cubre el suelo de la boca y las mejillas, los labios y el paladar blando; ^{1 2} mucosa masticatoria, que cubre el paladar duro y las crestas alveolares y es nombrada de esta manera debido a que entra en contacto primario con el alimento durante la masticación;¹ mucosa especializada, esta cubre la superficie de la lengua y es muy diferente en estructura y aspecto, con respecto a las mucosas de revestimiento y masticatoria (Figura 8). ¹

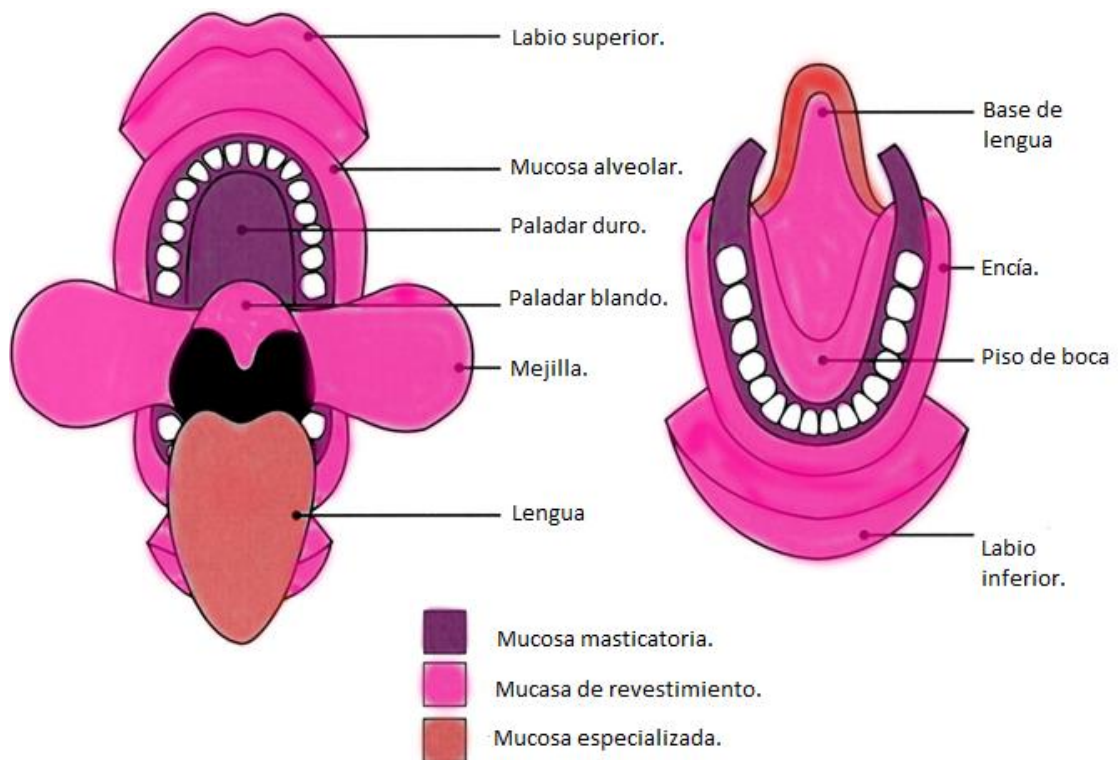


Figura 8. Localización de los diferentes tipos de la mucosa bucal. ²

1.3.1. Mucosa de revestimiento

La mucosa de revestimiento está compuesta por una capa delgada de epitelio y una lámina propia subyacente.^{1 2}

El epitelio está formado por una capa basal de células cúbicas, que se denomina estrato basal. La segunda capa celular se denomina estrato intermedio o estrato espinoso, las células son ovales y un poco aplanadas. La tercera capa o capa superficial se denomina estrato superficial. Sus células son aplanadas y muchas de ellas contienen pequeños núcleos ovales. Estas tres capas celulares forman el epitelio no queratinizado de la mucosa oral. El otro componente de la mucosa es la lámina propia, esta se compone por capas de tejido conectivo papilar y reticular (Figura 9).^{1 2}

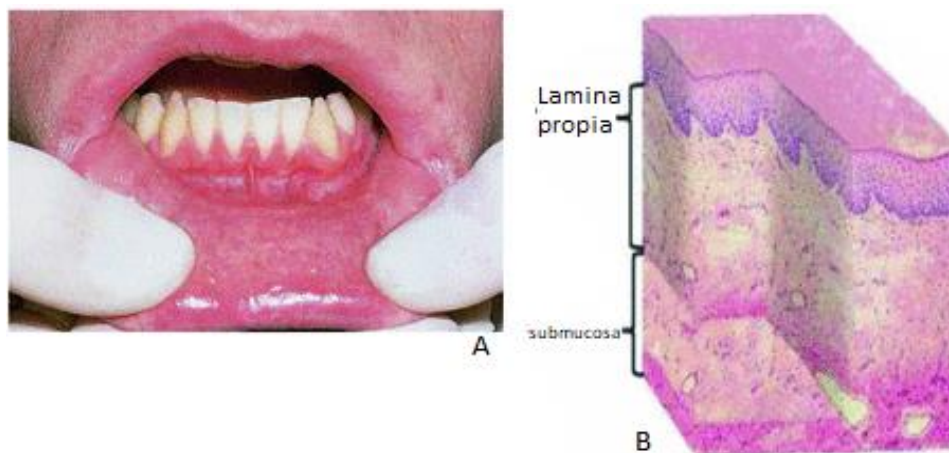


figura 9. Mucosa de revestimiento. A) Aspecto clínico. B) Elementos estructurales.²

1.3.2. Mucosa masticatoria

La mucosa masticatoria es la que cubre la encía y el paladar duro. Esta mucosa es más gruesa que la mucosa no queratinizada, tiene una superficie queratinizada de células planas y cornificadas, que ofrecen resistencia a la atrición.^{1 2}

Las capas de los estratos basal e intermedio (estrato espinoso) son las mismas que las del epitelio no queratinizado. Las otras dos son la capa granular (estrato granuloso) y la capa superficial (estrato córneo).^{1 2 3}

Las células de la capa basal son cúbicas o cilíndricas. Limitan con una membrana que separa el epitelio y el tejido conectivo, denominada lámina basal. Las células basales se unen a la lámina basal mediante pequeños discos denominados hemidesmosomas.^{1 2 3}

La segunda capa, el estrato espinoso, tiene un espesor de varias células. Estas células son de forma oval a poligonal.^{1 2}

La capa de células superficial, el estrato córneo, se caracteriza por células claras, aplanadas y anucleadas. Estas células están llenas de una queratina blanda que reemplaza al citoplasma celular. La queratina es un material muerto, fuerte, que es resistente a la fricción e impermeable a la invasión bacteriana (Figura 10).^{1 2 3}

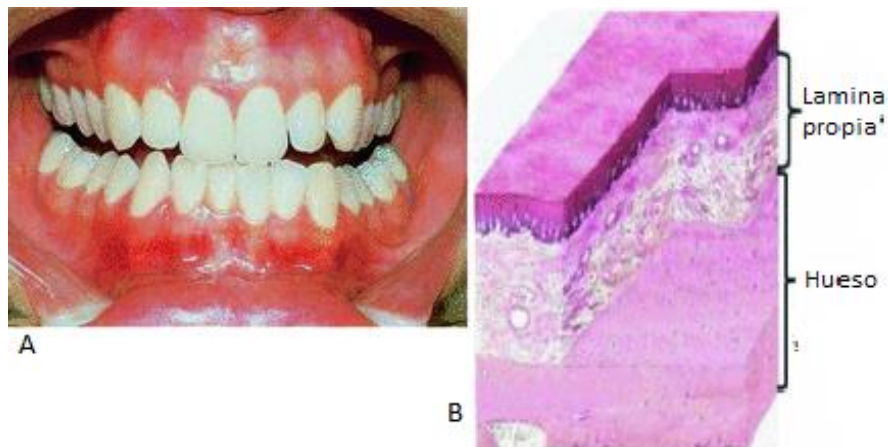


Figura 10. Mucosa masticatoria. A) Aspecto clínico. B) Elementos estructurales.²

1.3.3. Mucosa especializada

Esta mucosa cubre el dorso o cara superior de la lengua. Está compuesta por cuatro tipos de estructuras epiteliales denominadas papilas. La mayoría de estas papilas son papilas filiformes, que son extensiones delgadas, en forma de hilos, queratinizadas de las células epiteliales de la superficie. Toda la superficie rugosa de la lengua está cubierta con estas

papilas. Estas papilas facilitan la masticación y el movimiento del alimento sobre la superficie de la lengua. ^{1 2}

Dispersas entre las papilas filiformes están las papilas fungiformes, menores en número, aunque más abundantes cerca del vértice de la lengua. Las papilas fungiformes tienen forma de seta, con la cabeza normalmente mayor que el tallo. El epitelio de recubrimiento de las papilas fungiformes es delgado y no queratinizado, por lo que las papilas aparecen rosadas o rojizas debido a que los vasos sanguíneos se hallan cerca de la superficie. ^{1 2}

En la cara superior de las papilas fungiformes se encuentran botones gustativos. Un tercer tipo de papila es la papila circunvalada. Sólo hay entre 10-14 papilas circunvaladas y se localizan a lo largo del surco en forma de V entre el cuerpo y la base de la lengua. Estas papilas están al mismo nivel que la superficie de la lengua y cada una tiene un surco que la rodea. Son grandes, con un tamaño de 3 mm de diámetro. Los conductos de las glándulas serosas subyacentes (glándulas de Ebner) se abren en los surcos que rodean estas papilas. Las paredes de las papilas están revestidas de botones gustativos. La secreción serosa o acuosa de estas glándulas arrastra las sustancias para que puedan reconocerse nuevos sabores. ^{1 2}

En los lados posterolaterales de la lengua hay de 4-11 surcos o ranuras verticales que contienen botones gustativos. En estos surcos se encuentran las papilas foliadas. Al igual que las papilas circunvaladas contienen glándulas serosas subyacentes a los botones gustativos, que limpian las depresiones que rodean las papilas foliadas (Figura 11). ^{1 2}

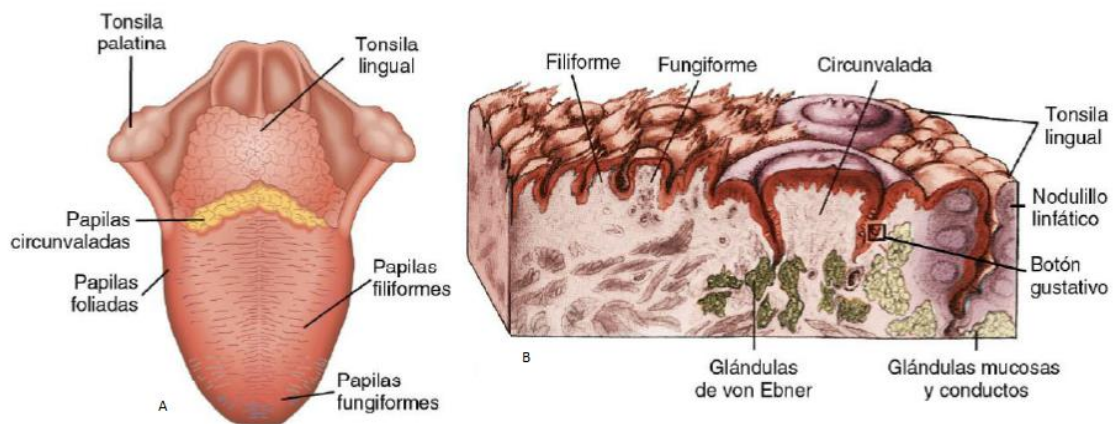


Figura 11. Esquema de la distribución de las papilas de la lengua. ¹

1.4. FUNCIONES DE LA MUCOSA ORAL

La mucosa oral tiene varias funciones. Estos son la protección de los tejidos más profundos de la cavidad oral, función sensorial, función de secreción glandular y regulador de temperatura. ^{1 2}

1.4.1. Función de protección

La mucosa oral separa y protege los tejidos y órganos más profundos de la región oral del entorno de la cavidad oral. Las actividades normales de incautar alimentos, morderlos y masticarlos exponen los tejidos blandos orales a fuerzas mecánicas como compresión, estiramiento, cizallamiento y abrasiones de la superficie. La mucosa oral tiene una serie de adaptaciones del epitelio y el tejido conectivo para resistir estas fuerzas mecánicas. El epitelio de la mucosa oral actúa como la principal barrera para los microorganismos que son considerados amenazas. ^{1 2}

1.4.2. Función sensorial

La función sensorial de la mucosa oral proporciona información considerable sobre los eventos dentro de la cavidad oral, mientras que los

labios y la lengua perciben estímulos fuera de la boca. En la boca, los receptores responden a la temperatura, el tacto y el dolor, además de las funciones que tienen las papilas gustativas, la cual no se encuentran en ningún otro lugar del cuerpo. Los reflejos como la deglución, náuseas, arcadas y salivación también son iniciados por receptores en la mucosa oral.¹

1.4.3. Función secretora

La secreción principal asociada con la mucosa oral es la saliva, esta es producida por las glándulas salivales, que contribuye al mantenimiento de la superficie húmeda de la cavidad oral. ¹

1.4.4. Temperatura

La mucosa desempeña un papel importante en la regulación de la temperatura corporal. Sin embargo, la mucosa oral humana no desempeña prácticamente ningún papel en la regulación de la temperatura corporal y no existen especializaciones obvias de los vasos sanguíneos para controlar la transferencia de calor, como las derivaciones arteriovenosas.¹

2. CAPÍTULO 2. LIQUEN PLANO ORAL

2.1. CONCEPTO

El liquen plano es una afección inflamatoria crónica común que puede afectar la piel y las membranas mucosas, incluida la mucosa oral.⁵

El liquen plano oral es una enfermedad inflamatoria crónica. Clínicamente se manifiesta como placas de encaje blancas, localizadas principalmente en la mucosa bucal y la lengua.^{5 6 7}

2.2. ANTECEDENTES HISTORICOS

A continuación, se mencionan algunos antecedentes históricos relacionados al liquen plano oral:

- Erasmus Wilson (1869) describe por primera vez esta condición la cual nombro “Leichen Planus”.⁸
- V. Ferdinand Von Hebra describe una dermatitis a la que nombró “Leichen Ruber”, caracterizada por erupciones de granos.⁸
- Kaposi describe la pitiriasis rubra pilar, como un trastorno en la piel que era caracterizado por manchas rojas y secas.⁹
- Neumann observó en el liquen plano unas estrías que confundió con milium (pequeños granos que aparecen en ocasiones en la cara de los bebés).⁸
- Weyl (1885) describe estrías en la superficie de las pápulas del liquen plano, actualmente estrías de Wickham.⁹
- Louis F. Wickham (1895) describe con detalle la forma reticulada con la apariencia de estrías blanquecinas y punteado que se observa sobre la superficie plana de las pápulas.^{8 9}
- M. Kaposi llama “Liquen Ruber penfigoides” a una variante del

liquen plano caracterizadas por ampollas.⁹

- Thieberg identifica y describe lesiones del liquen en la boca.
- Darier (1900-1909) reporta la histopatología del liquen plano y correlaciona las estrías de Wickham con un aumento de espesor de la capa de células granulares.¹⁰
- Dubreuil y Shklar (1972) describen las características histológicas clásicas del liquen plano:
 1. Queratinización supra yacente.
 2. Degeneración de licuefacción de la capa de células basales.
 3. Una banda subepitelial densa de linfocitos.
- En 1978 la OMS propuso los criterios de diagnóstico de liquen plano (se explican más adelante).¹⁰
- Eisenberg ha propuesto un conjunto de características histopatológicas esenciales y excluyentes de LPO.¹⁰

Los criterios esenciales son:

1. Licuefacción de células basales.
 2. Banda de infiltrado linfocítico en la unión epitelial-estromal, con ofuscación de la región celular basal.
 3. Un patrón de maduración epitelial normal.
 4. Citomorfologías atípicas (sugestivas de displasia epitelial), que incluye el agrandamiento del núcleo o la hipercrosia, la disqueratosis prevalente y el aumento de las cifras mitóticas, se excluyen de las características de diagnóstico de LPO.¹⁰
- No se puede hacer un diagnóstico definitivo de LPO solo en los hallazgos histopatológicos, sino que también requiere hallazgos

clínicos, por lo que los criterios de diagnóstico modificados por la OMS para LPO en 2003 proponen el cumplimiento de los criterios clínicos e histopatológicos (más adelante se describen estos criterios).^{8 10 9}

2.3. ETIOPATOGENESIS

La etiología del liquen plano oral parece ser multifactorial y complicada. Existen estudios donde han implicado el estrés, la ansiedad, la depresión, enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, hipertensión, colitis ulcerosa, miastenia gravis, lupus eritematoso, etc., como las causas del liquen plano oral. Sin embargo, no se ha confirmado. Se han registrado casos familiares de liquen plano oral y se ha considerado el papel de la predisposición genética. Los factores genéticos asociados con el antígeno leucocitario humano (HLA) juegan un cierto papel en la patogénesis del liquen plano oral. Hay información que el epitelio involucrado por liquen plano oral fue consistentemente positivo para HLADR (receptor de superficie celular).^{5 9 11}

Se ha informado que el liquen plano a veces se asocia con infecciones o enfermedades autoinmunes y / o neoplasia, pero la asociación no se ha comprobado. Recientes estudios indican una asociación entre el virus de la hepatitis C (VHC) y el liquen plano oral. El VHC es un virus ácido ribonucleico (ARN) hepatotrófico, que posiblemente altera la antigenicidad de la epidermis, causando una interacción con las células T activadas, o actúa a través de una modulación de la calidad de la respuesta inmune del huésped.^{5 9 11 12 13}

La patogenia de la enfermedad se caracteriza por la migración de

linfocitos T CD8 + citotóxicos y la inducción de la apoptosis del epitelio de los queratinocitos basales. Un evento temprano en el mecanismo de la enfermedad involucra la expresión del antígeno de queratinocitos. Los antígenos alterados de los queratinocitos basales son reconocidos por las células de Langerhans y presentados a los linfocitos T CD4+ por medio del HLA II, desencadenando su expansión clonal. Después de ser activadas las células T se diferencian en dos subtipos funcionales: células T tipo 1 (Th1) que producen INF γ , y células T tipo 2 (Th2) que producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y IL-13. El IFN γ estimula la proliferación acelerada de los queratinocitos y la subsecuente acumulación de queratina superficial que clínicamente se observa como hiperqueratosis, bajo este estímulo aumentan las capas celulares en los diferentes estratos y la descamación epitelial se hace más lenta. Debido a la intensa proliferación basal se producen alteraciones intracelulares que son percibidas por los linfocitos T CD8+ a través de la expresión de HLA I por los queratinocitos basales y se activa la apoptosis mediada por caspasas en el estrato basal. Mientras que la mayoría de los linfocitos intraepiteliales son CD8+, la mayor parte de los linfocitos en la lámina propia son CD4+. La degranulación de los mastocitos de la mucosa y la activación de los macrófagos libera factor de necrosis tumoral α (TNF α), que induce la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales y los queratinocitos basales, tales como la molécula de adhesión leucocito endotelial 1 (ELAM 1), la molécula de adhesión intercelular (ICAM) y la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM 1), esto determina el inicio de la infiltración linfocitaria que caracteriza al LPO y también el reclutamiento

de diferentes subpoblaciones de células presentadoras de antígenos como las células de Langerhans, células del estroma y plasmocitoides (Figura 12). Los macrófagos y las células B no parecen ser los mayores presentadores de antígenos en el LPO.^{5 9 11 12 14 13 15}

Se ha demostrado que en el infiltrado celular inflamatorio, presente en el tejido conectivo de las lesiones de LPO y en el epitelio, un aumento en la expresión de las moléculas CD1a, Langerin y CD83 en comparación con una mucosa oral sana. Las células de Langerhans positivas para Langerin se localizan en la región basal del epitelio sugiriendo la posibilidad de captar autoantígenos y mantener la inflamación autoinmune.^{5 9 11 12 14 13 15}

15

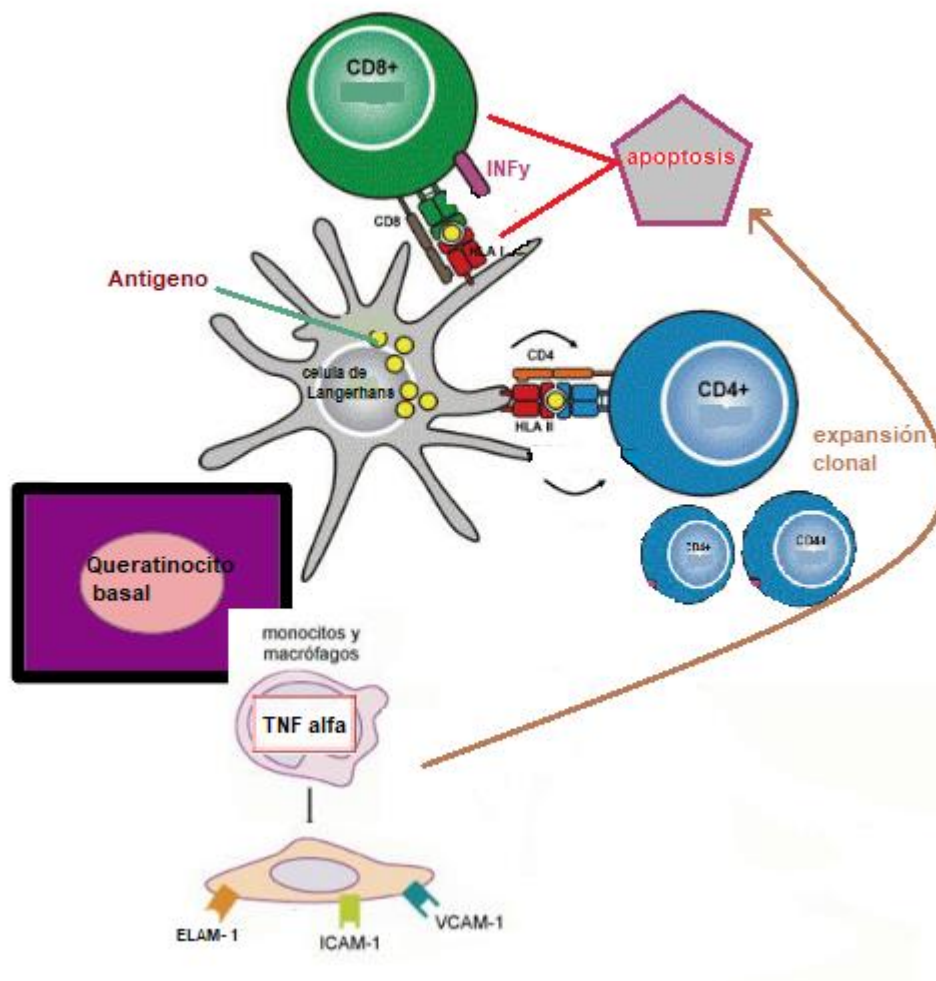


Figura 12. Esquema del proceso etiopatogénico del liquen plano oral.

2.4. EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de la falta de datos epidemiológicos fiables, se cree que el liquen plano oral puede ser relativamente común, ello es así ya que aproximadamente afecta entre 1% - 2% de la población. El liquen plano oral afecta más comúnmente a los adultos de mediana edad de ambos sexos, con un ligero predominio femenino, pues las mujeres representan el 65 % de los casos.^{5 10 12}

En México, existen estudios aislados de descripción clínica y demográfica enfocados de manera general al liquen plano, sin que en dichos estudios se refieran de manera particular al número de casos diagnosticados como liquen plano oral. En la población de Yucatán se encontraron 129 casos en un centro dermatológico, este estudio coincide con lo reportado en la literatura mundial, refiriéndose al predominio de liquen plano en mujeres en la cuarta década de la vida, en razón 2:1 comparado con hombres. También se reportan casos pediátricos, en los que la presentación clínica fue similar a la del adulto.¹⁶

En otro estudio realizado en Instituto Dermatológico Dr. José Barba Rubio a la población mexicana, encontraron 5331 pacientes con diagnóstico clínico de liquen plano, de los cuales se confirmó el 89% histológicamente. Se encontró predominancia en hombres de 50 a 59 años y en mujeres de 60 a 69 años, conservando la razón en 2:1 en mujeres respecto a hombres.¹⁷

3. CAPÍTULO 3. CLASIFICACIÓN. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DEL LIQUEN PLANO ORAL

El LPO es una mezcla de lesiones blancas y rojas que casi siempre presentan un patrón simétrico bilateral. El LPO se manifiesta con mayor frecuencia en el tercio posterior de la mucosa bucal (90%), y se presenta en menor grado en el dorso de la lengua, encía, mucosa labial y bermellón del labio inferior; las lesiones en paladar, piso de la boca y labio superior no son muy comunes, pero si existen casos; todas ellas son regiones de trauma frecuente. Estas lesiones actualmente se clasifican en seis tipos (reticular, pápular, placa, atrófico, erosivo y ampolloso), aunque también se puede clasificar en blanco y rojo o reticular, atrófica y erosiva. Las lesiones no son homogéneas y algunos casos pueden presentar como una mezcla de estos subtipos clínicos. Las lesiones blancas forman generalmente un fondo eritematoso difuso.^{8 14 18 19}

3.1. TIPO RETICULAR

Es el tipo más común y un rasgo característico de liquen plano oral. La mucosa bucal suele ser el sitio más afectado, generalmente en forma bilateral, pero también se puede presentar como lesiones aisladas en el borde lateral de la lengua, encía y labios; con frecuencia es la única manifestación clínica de la enfermedad. La lesión reticulada aparece como una red de líneas blancas denominadas estrías de Wickham, que se conectan y se superponen de forma difusa y generalizada (Figura 13), rara vez el sujeto refiere síntomas o está consciente de su presencia, por lo tanto, es descubierta en el examen oral de rutina. Las estrías pueden

aparecer rodeadas por un halo eritematoso. Pequeñas pápulas blancas de entre 0.5 - 1 mm, pueden coexistir con las diferentes variantes clínicas.^{8 19}

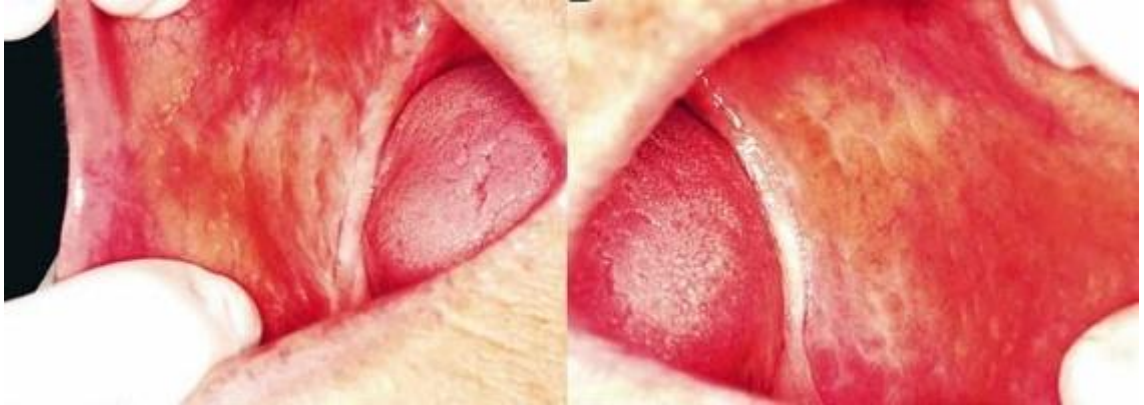


Figura 13. Liquen plano oral forma reticular en mucosa yugal. ⁸

3.2. TIPO EROSIVO

La forma erosiva es el segundo tipo más común, y es también la más significativa para el liquen plano oral. Se presenta como zonas atróficas y eritematosas con ulceración parcial, que a menudo están rodeados por líneas blancas finas. Cuando la erosión es severa, se rompe el epitelio como en el caso de penfigoide benigno de las mucosas. Las úlceras están cubiertas por una placa fibrinosa o seudomembranosa con bordes irregulares (Figura 14).^{8 14 18 19}

Las formas eritematosa y erosiva conllevan grados variables de incomodidad para el paciente, dependiendo del número, grado, tamaño y localización de las lesiones, que por lo general no desaparecen espontáneamente.^{8 14 18 19}



Figura 14. Liquen plano oral erosivo en mucosa yugal. ²⁰

3.3. TIPO PAPULAR

La forma papular consiste en lesiones blancas en forma de puntos, y es poco frecuente (Figura 15). ¹⁹

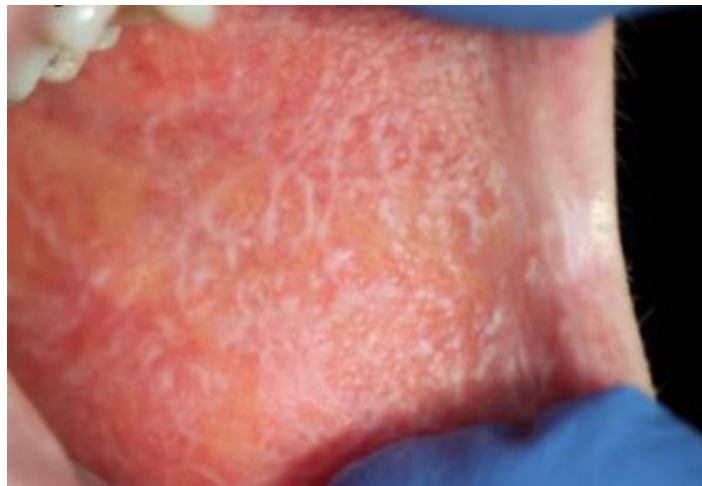


Figura 15. Liquen plano oral forma papular en mucosa yugal. ²⁰

3.4. TIPO PLACA

Las placas aparecen como manchas blancas homogéneas semejantes a la leucoplasia. Esta forma se observa a menudo en el dorso de la lengua y la mucosa bucal (Figura 16). La presencia de estrías en forma de placa puede ayudar a distinguirlos de la leucoplasia. Formadas por confluencia de pápulas y estrías conformando placas blancas con distribución multifocal, éstas pueden ser ligeramente elevadas o casi planas y lisas. Es común encontrarlas en fumadores de tabaco. ^{8 14 18 19}



Figura 16. Lengua con estrías en forma de placa. ²⁰

3.5. TIPO ATRÓFICO

La forma atrófica aparece como una lesión roja difusa con atrofia de la mucosa. Cuando el epitelio es delgado, se observa clínicamente una mucosa con enrojecimiento intenso debido a la translucidez que permite ver los vasos sanguíneos del tejido conectivo; en algunas zonas el epitelio puede agrietarse y dar lugar a la forma erosiva; pueden estar acompañadas por lesiones reticuladas. Se localiza usualmente en la encía adherida y el paciente puede relatar sensación de ardor, malos sabores y dolor que pueden interferir con la alimentación, el habla y la deglución (Figura 17). ^{8 14 18 19}



Figura 17. Lesión atrófica roja y difusa en mucosa. ²⁰

3.6. TIPO AMPOLLOSO

Se manifiesta como pequeñas vesículas o ampollas que se rompen fácilmente, pueden variar de tamaño, desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros, a menudo se acompañan de sensación de ardor y dolor (Figura 18). Es la variante más rara de los tipos de LPO. Resulta de la licuefacción y vacuolización de la capa epitelial basal y se observa comúnmente en la mucosa bucal, especialmente en las áreas posteroinferiores adyacentes al segundo y tercer molar. Los segundos sitios más frecuentes de manifestación son los bordes laterales de la lengua, mientras que raramente se ve en encía y labios. El sello del LPO ampollar es una hendidura subepidérmica acompañada de los otros signos propios del LPO, y al no haber presencia de anticuerpos la marcación con inmunofluorescencia es negativa. Por ello debe diferenciarse de entidades como: penfigoide, eritema multiforme e infección con virus herpes simple. ^{8 14 18 19}



Figura 18. Liquen plano oral ampolloso. ²⁰

3.7. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico inicia con la distinción entre LPO, LLO y DL, la cual se hace posible al agrupar diferentes características clínicas e histopatológicas propias de cada entidad. El LPO en la mucosa puede presentarse como lesiones múltiples y bilaterales, aunque no siempre son simétricas. Su apariencia clínica es descrita a menudo como "Gingivitis descamativas" ya que el epitelio gingival es fácilmente desprendido de la submucosa subyacente.^{8 19}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) diseñó un conjunto de criterios de diagnóstico para LPO en 1978 los cuales fueron revisados y modificados en el 2003. Los criterios modificados implican una diferenciación entre LPO y LLO. En estos criterios modificados de la OMS, la característica clínica esencial de LPO se define como la presencia de lesiones bilaterales que exhiben una red similar a un cordón de líneas blancas (patrón reticular), pero no de lesiones de placa, atróficas, erosivas y ampollas. Cuando la lesión reticular bilateral está ausente, se designa como "clínicamente compatible con LPO"^{6 11}

3.7.1. Criterios de diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud del liquen plano oral de 1978.

Criterios clínicos:

1. Presencia de pápula blanca, reticular, anular, lesiones de tipo placa, blanco grisáceo líneas que irradian desde las pápulas
2. Presencia de una red en forma de encaje de líneas gris-blancas ligeramente elevadas (patrón reticular).
3. La presencia de lesiones atróficas con o sin erosión, también pueden ser ampollas.^{6 11}

Criterios histopatológicos.

1. Presencia de una capa espesa queratinizada u ortoqueratinizada en sitios normalmente queratinizados, y si el sitio normalmente no queratinizado esta capa puede ser muy delgada.
2. Presencia de cuerpos de Civatte en la capa basal, el epitelio y la parte superficial del tejido conectivo.
3. Presencia de una zona de infiltración celular en forma de banda bien definida que está confinada a la parte superficial del tejido conectivo, que consiste principalmente en linfocitos.
4. Signos de "degeneración de licuefacción" en la capa de células basales. ^{6 11}

3.7.2. Criterios de diagnóstico modificados de liquen plano oral y lesión liquenoide oral de la Organización Mundial de la Salud del 2003.

Criterio clínico

1. Presencia de lesiones bilaterales, más o menos simétricas.
2. Presencia de una red similar a un cordón de líneas gris-blancas ligeramente elevadas (patrón reticular). Las lesiones erosivas, atróficas, ampollosas y de placa se aceptan solo como un subtipo en presencia de lesiones reticulares en otras partes de la mucosa oral.
3. En todas las otras lesiones que se asemejan a LPO pero no completan los criterios antes mencionados, se debe usar el término "clínicamente compatible con". ^{6 11}

Criterios histopatológicos.

1. Presencia de una zona de infiltración celular en forma de banda bien definida que se limita a la parte superficial del tejido conectivo, que consiste principalmente en linfocitos.
2. Signos de degeneración de licuefacción en la capa celular basal.
3. Ausencia de displasia epitelial.
4. Cuando las características histopatológicas son menos obvias, debe usarse el término "compatible histopatológicamente con" ^{6 11}

3.7.3. Diagnóstico final de liquen plano oral y lesión liquenoide oral

Para lograr un diagnóstico final, se deben incluir los criterios clínicos e histopatológicos de LPO.

Un diagnóstico de LPO requiere el cumplimiento de los criterios clínicos e histopatológicos de LLO.

El término LLO se usará en las siguientes condiciones:

- Clínicamente típico de LPO pero histopatológicamente solo compatible con LPO.
- Histopatológicamente típico de LPO pero clínicamente solo compatible con LPO.
- Clínicamente compatible con LPO e histopatológicamente compatible con LO. ^{6 11}

La evaluación histopatológica del LPO muestra la presencia de hiperqueratosis ortoqueratinizada o paraqueratinizada, la cual se observa clínicamente como pápulas, estrías o placas y en otras ocasiones se ve atrofia o ulceración epitelial que corresponde clínicamente a zonas rojas.⁸

En el tejido conectivo subyacente a las lesiones se ve una banda oscura bien definida conformada por células inflamatorias en especial linfocitos e histiocitos. Además de gran número de linfocitos intraepiteliales, se observa también degeneración hidrópica de la capa basal epitelial formando cuerpos coloides o de Civatte, observados al microscopio como glóbulos eosinofílicos homogéneos, que son queratinocitos apoptóticos.⁸

14 18

En el epitelio también puede observarse acantosis y la apariencia de “sierra dentada” de la red de Pegs. Algunos casos muestran depósitos de fibrinógeno y fibrina con un patrón lineal en la zona de la membrana basal; y es poco común encontrar células B, plasmocitos, depósitos de inmunoglobulinas y complemento en el LPO (Figura 19).^{8 14 18}

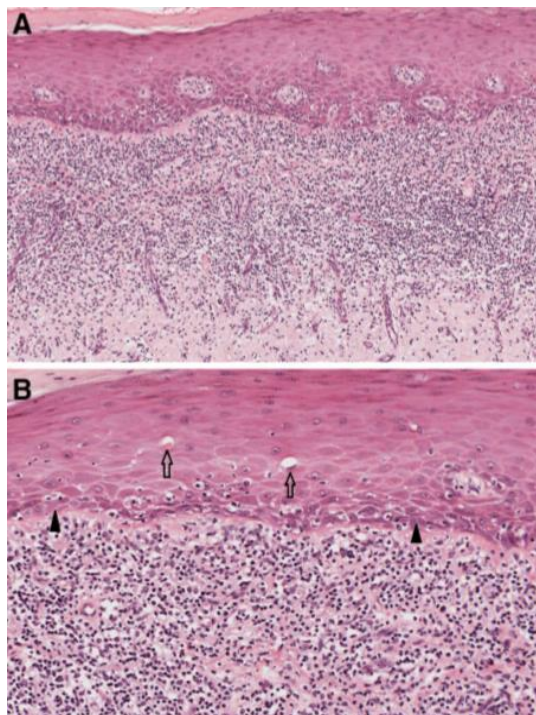


Figura 19. Histopatología de LPO. A) Fotomicrografía de baja potencia que muestra paraqueratosis, infiltrado inflamatorio crónico subepitelial en forma de banda y crestas de dientes de sierra (H & E, aumento original X100). B) Fotomicrografía de alta potencia que muestra varios cuerpos coloides (flechas) y degeneración licuefactiva de los queratinocitos basales (puntas de flecha) (H y E, aumento original X200).²⁰

El LPO presenta períodos de remisión, cuando los signos y síntomas se reducen o incluso desaparecen, y de exacerbación que puede asociarse con estrés emocional. No todos los pacientes reportan síntomas, y cuando están presentes pueden ser desde sensación de rugosidad y tirantez en el área de la lesión hasta dolor, prurito y boca seca dependiendo de la forma clínica, la extensión, localización y agresividad de las lesiones.^{8 14 18}

Aproximadamente el 15% de los pacientes con LPO desarrollan lesiones cutáneas, mientras que el compromiso genital es más frecuente en mujeres. La asociación del LP en vulva, vagina y encía, es conocida como un síndrome cuyos síntomas son ardor, dolor, descarga uretral y dispareunia.^{8 14 18}

3.8. Diagnóstico diferencial

Las lesiones liquenoides orales son el principal diagnóstico diferencial en el que debe establecer una relación causa-efecto, esto se logra con una cuidadosa anamnesis de la dieta, uso de medicamentos e higiene oral.

Varias lesiones se asemejan a LPO clínica e histológicamente, y estas se pueden clasificar en cuatro tipos:

- Hipersensibilidad de contacto a materiales dentales, como restauraciones de amalgama.
- Lesiones liquenoides inducidas por fármacos.
- Reacciones liquenoides en la enfermedad crónica de injerto contra huésped.
- Otras lesiones no clasificadas.^{6 11}

3.8.1. Hipersensibilidad de contacto a materiales dentales.

Lesión de contacto liquenoide oral es un término utilizado para describir las lesiones orales que se asemejan a LPO tanto clínica e histopatológicamente, pero que se cree que son causados por una reacción de hipersensibilidad localizada para materiales de restauración dental, principalmente amalgama. La aleación de amalgama dental se compone de una mezcla de partes aproximadamente iguales de mercurio líquido y un polvo que consiste en plata, estaño, cobre y otros metales traza, incluyendo zinc. Las lesiones de contacto liquenoide oral a las amalgamas se supone que representan una reacción de hipersensibilidad retardada a bajos niveles de exposición al mercurio (Figura 20).^{8 13}

Las pruebas de parche se usan comúnmente para identificar pacientes con sospecha de reacciones de hipersensibilidad, pero su utilidad en la lesión de contacto liquenoide oral ha mostrado resultados contradictorios.

²⁰ La proliferación de linfocitos in vitro se ha empleado como una herramienta complementaria en el diagnóstico de alergias a varios medicamentos y metales, con el objetivo de reestimar linfocitos específicos de antígeno de la sangre periférica. La apariencia clínica de la lesión de contacto liquenoide oral rara vez se ha descrito con detalle. Se cree que las lesiones de contacto liquenoide oral son menos simétricas y más comúnmente unilaterales que el LPO, pero la evidencia que lo respalda sigue siendo escasa. La proximidad de las lesiones con restauraciones de amalgama es común pero no se informa invariablemente. Las lesiones de contacto liquenoide oral pueden carecer de la apariencia reticular típica del LPO y más comúnmente ser

parcheadas o atróficas. Por lo general, se encuentran en las mucosas bucales posteriores y los bordes de la lengua. La histopatología podría ayudar al diagnóstico si muestra un infiltrado subepitelial de células mixtas y una distribución difusa más profunda en la lámina propia. Sin embargo, las lesiones de contacto liquenoides orales a menudo no se pueden distinguir de otras lesiones liquenoides orales y LPO en la evaluación histopatológica. Tampoco hay pruebas suficientes para respaldar la extracción de rutina de todas las restauraciones de amalgama en pacientes con LPO / lesión de contacto liquenoide oral, aunque algunos autores han informado una mejora en el 90% de las lesiones después del reemplazo de amalgama en individuos con parche positivo y lesiones liquenoides en contacto cercano con relleno de amalgama. ^{8 13 20}

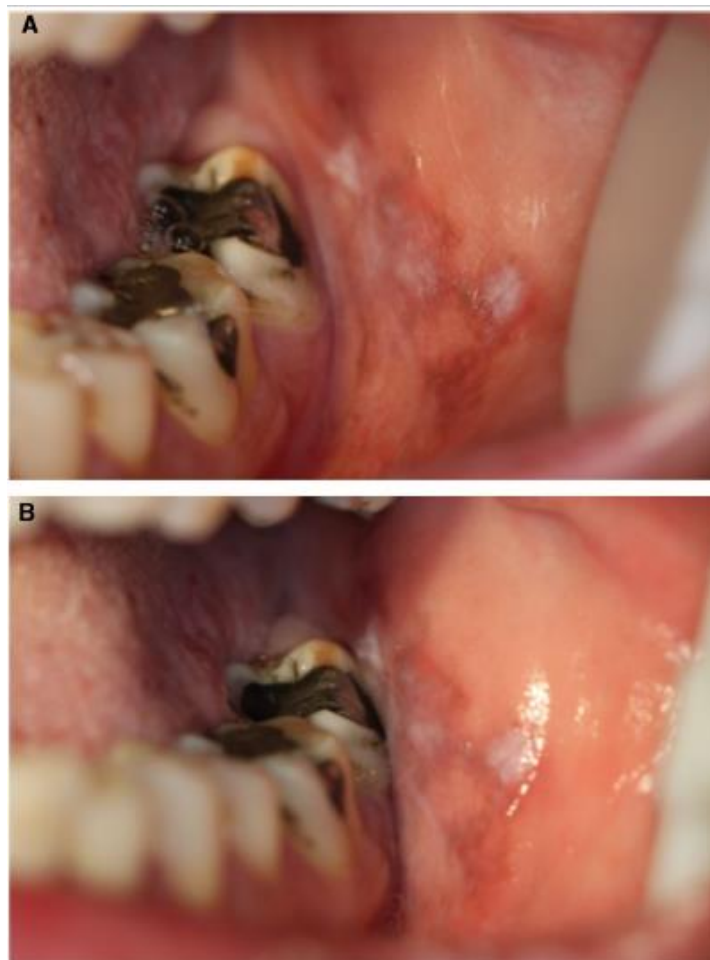


Figura 20. Lesión de contacto liquenoide por reacción a amalgama. ⁸

3.8.2. Lesiones liquenoides inducidas por fármacos.

Las reacciones liquenoides orales a fármacos son causadas por o asociadas con la exposición a ciertos medicamentos (Figura 21). La lista de fármacos que pueden causar reacciones liquenoides orales es vasta e incluye inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), inhibidores de antiinflamatorios no esteroideos, fármacos hipoglucemiantes orales, penicilamina, betabloqueadores, metildopa, quinidina y quinina, diuréticos (en particular hidroclorotiazida), antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol), anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina), fármacos inmunomoduladores (por ejemplo, sales de oro y penicilamina), sulfasalazina, y litio. Recientemente, se ha asociado al consumo de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa como infliximab y adalimumab. Las reacciones liquenoides orales pueden ocurrir en cualquier momento, incluso años después del inicio de un determinado tratamiento farmacológico, aunque en muchos casos parece que hay una asociación temporal relativamente clara entre el uso del medicamento sospechoso y la aparición de las lesiones orales. ^{8 10 13}

Actualmente no existe una prueba específica para la reacción liquenoide oral a drogas. El aspecto clínico no es claro sobre todo en comparación con otras lesiones liquenoides orales, aunque la ubicación unilateral puede ayudar al diagnóstico. La reacción liquenoide oral a drogas, histopatológicamente puede presentar un infiltrado inflamatorio subepitelial que contiene eosinófilos visibles y / o células plasmáticas, que es más difuso y se extiende más profundamente que el liquen plano oral, o tiene una apariencia perivascular. Notablemente, ninguna de estas

características se ha informado de manera consistente y otras lesiones liquenoides orales puede presentar características histopatológicas similares, tales como el lupus eritematoso discoide. El método más fiable de diagnóstico de una reacción liquenoide oral farmacológica es de la resolución después de la retirada del fármaco putativo y su reaparición cuando el mismo medicamento se reintroduce. Sin embargo, esto es poco práctico y potencialmente perjudicial para el paciente ya que algunas reacciones pueden tardar semanas o meses para resolver y el medicamento podría salvar vidas. Los anticuerpos circulantes contra el citoplasma de las células basales (BCC) son conocidos por aparecer en las erupciones de medicamentos y han sido estudiados en reacciones a fármacos liquenoides orales, pero los resultados siguen sin estar claros. ⁸

10 13



Figura 21. Reacción a fármacos. ⁸

3.8.3. Reacciones liquenoides en la enfermedad crónica de injerto contra huésped.

La Enfermedad injerto contra huésped es una complicación grave en pacientes que reciben un trasplante de células hematopoyéticas. Puede clasificarse como agudo o crónico, dependiendo de la hora de inicio del trasplante. Sin embargo, recomiendan que la clasificación se basará en los síntomas y signos característicos en lugar de una definición temporal rígida. Tanto la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica puede implicar la boca, pero las lesiones liquenoides son más comunes en este último. Las manifestaciones orofaciales se producen en hasta un 80% de los pacientes en la forma crónica de la enfermedad e incluye 3 patrones de enfermedades separadas que pueden coexistir:

- I. Lesiones liquenoides orales incluyendo reticulación, ulceraciones, y atrofia de la mucosa.
- II. Disfunción de la glándula salival con hiposalivación y persistencia de los síntomas de boca seca.
- III. Fibrosis orofacial con abertura de la boca restringido.^{8 10 13}

Las lesiones de la mucosa son muy similares a los encontrados en el LPO, los infiltrados de las glándulas salivales son similares a los encontrados en el síndrome de Sjögren, y la fibrosis y la apertura restringida de la boca son similares a las manifestaciones orofaciales de la esclerodermia, que también se clasifican como una dermatitis tejido reacción / interfaz liquenoide. Histológicamente la enfermedad injerto contra huésped oral puede ser muy similar al LPO (Figura 22). Las características clínicas típicas de lesiones liquenoides, junto con la

historia de trasplante alogénico de médula ósea, son a menudo suficientes para el diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped. La confirmación histológica de la enfermedad injerto contra huésped oral, se indica en la ausencia de signos y síntomas de otros sistemas o afectación de órganos, y en los casos de presentación clínica atípica. También es importante tener en cuenta el desarrollo de la displasia o cáncer, especialmente en pacientes con enfermedad crónica de data larga.^{8 10 13}

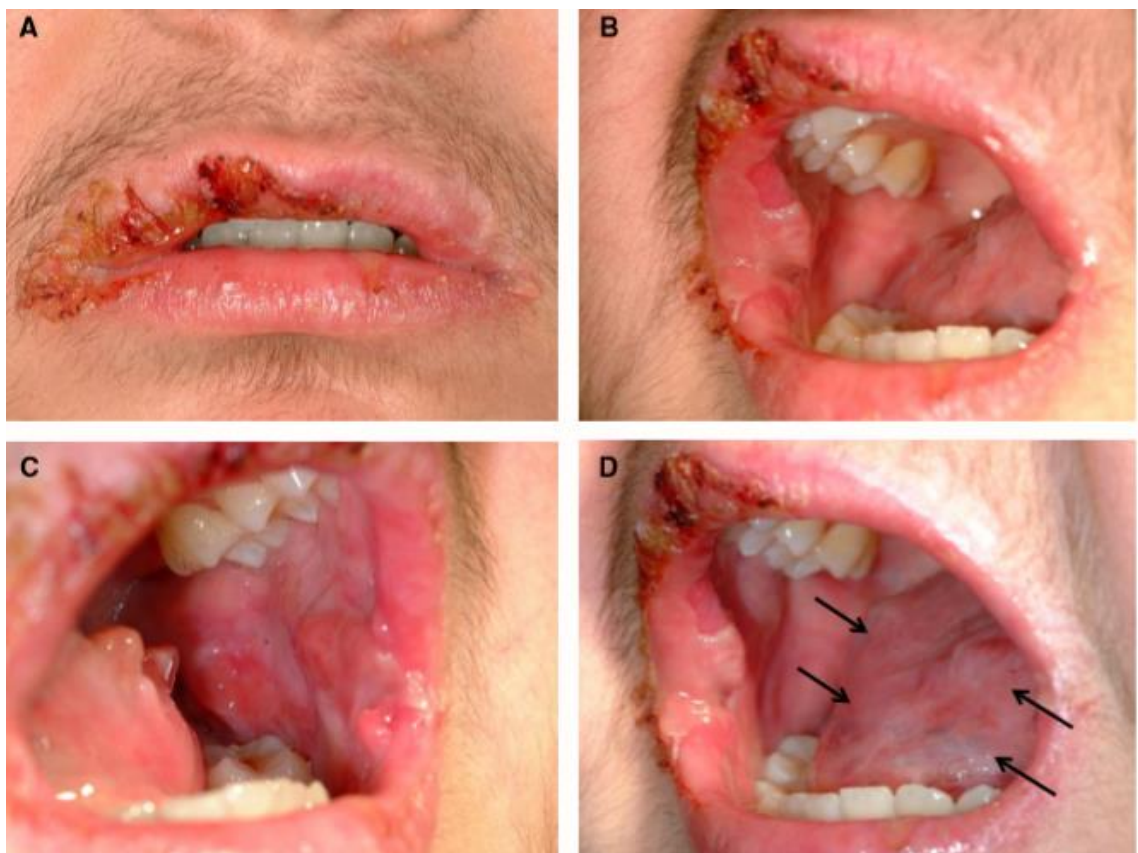


Figura 22. Enfermedad de injerto contra huésped: paciente masculino con antecedentes de trasplante de células madre y enfermedad crónica de injerto contra huésped (A, B, C, D).⁸

3.8.4. Lesiones no clasificadas

3.8.4.1. Síndrome pénfigo / paraneoplásico autoinmune multiorgánico

El pénfigo paraneoplásico es un síndrome autoinmune, descrito por primera vez en 1990, que se caracteriza por el desarrollo de lesiones mucocutáneas en individuos con una enfermedad neoplásica. Los pacientes afectados presentan ampollas y ulceración similares a las del pénfigo vulgar, para diferenciar estas manifestaciones potenciales de la enfermedad, se introdujo el término “síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico” (Figura 23).^{8 21} El liquen plano como variante de pénfigo paraneoplásico / síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico se asocia frecuentemente con la enfermedad de Castleman, que es una neoplasia no clonal rara de origen linfático, también conocido como hiperplasia gigante de los ganglios linfáticos o el linfoma de células gigantes benigno. La enfermedad de Castleman se desarrolla con mayor frecuencia en las zonas linfáticas en los espacios retroperitoneal o en el pecho, y hay pruebas de que las lesiones pueden estar presentes durante largos períodos de tiempo. La variante histológica más común de la enfermedad de Castleman asociada con pénfigo paraneoplásico / síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico es el tipo vascular hialino.^{8 21}

El síndrome pénfigo paraneoplásico / paraneoplásico autoinmune multiorgánico se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos múltiples, particularmente la familia de proteínas plaquinas, que son parte de la placa intracelular de los desmosomas y / o

hemidesmosomas.^{8 10 13} Estos incluyen el envoplaquina 210 kDa, la periplaquina 190 kDa, antígeno penfigoide ampolloso BP230, la 250 y 210 kDa desmoplaquinas I y II, y la kDa plectina 500. Otros antígenos incluyen los desmogleínas 1 y 3, placofilina 3, desmocolinas 1- 3, y el previamente descrito 170 kDa autoantígeno identificado recientemente como el inhibidor de proteasa alfa 2, macroglobulina 1. En el caso de cualquier historia reciente o sospechosas de una neoplasia en los pacientes que desarrollan lesiones liquenoides orales o mucocutáneas, un diagnóstico de pénfigo paraneoplásico / síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico debe ser considerado. Clínicamente, estos pacientes tienen lesiones mucocutáneas graves y pueden desarrollar insuficiencia respiratoria.^{8 21}



Figura 23. Síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico.²¹

3.8.4.2. Lesiones liquenoides de lupus eritematoso discoide

El término lupus eritematoso se refiere a un grupo de trastornos del tejido conectivo que comprenden al menos 3 principales subconjuntos de enfermedades:

- 1- Lupus eritematoso sistémico.
- 2- Lupus eritematoso cutáneo subagudo.
- 3- Lupus eritematoso discoide.^{8 10 13}

El lupus eritematoso sistémico y el lupus eritematoso discoide pueden dar lugar a lesiones liquenoides orales, que pueden parecer similares si no idénticos a los del LPO (Figura 24).^{8 10 13} Estudios de inmunofluorescencia pueden ser ocasionalmente útiles para distinguir lesiones orales de lupus eritematoso del liquen plano oral pero no siempre se puede distinguir entre los 2 trastornos. La presencia de características clínicas e histopatológicas mixtas de lupus eritematoso y liquen plano ha sido referida como lupus eritematoso. El lupus eritematoso discoide es la forma común del lupus eritematoso cutáneo crónico y se puede separar en 2 grupos, a saber, localizadas y generalizadas. Las lesiones liquenoides orales se producen en el 15% - 20% de los casos con lupus eritematoso discoide, pero la prevalencia de lupus eritematoso discoide limitada a la mucosa oral es desconocido y poco estudiado. La mucosa bucal, el bermellón, la encía y el paladar generalmente son afectados. Las lesiones orales típicas se caracterizan por áreas centrales atrófica o erosiones superficiales, que irradian estrías blancas en los márgenes, que son característicamente menos definidos que en el LPO. A menudo son unilaterales, y pueden estar en el paladar duro y paladar blando y exterior

de los labios, que el LPO suele respetar. Ellos pueden ser la única manifestación de la enfermedad.^{8 10 13 19}

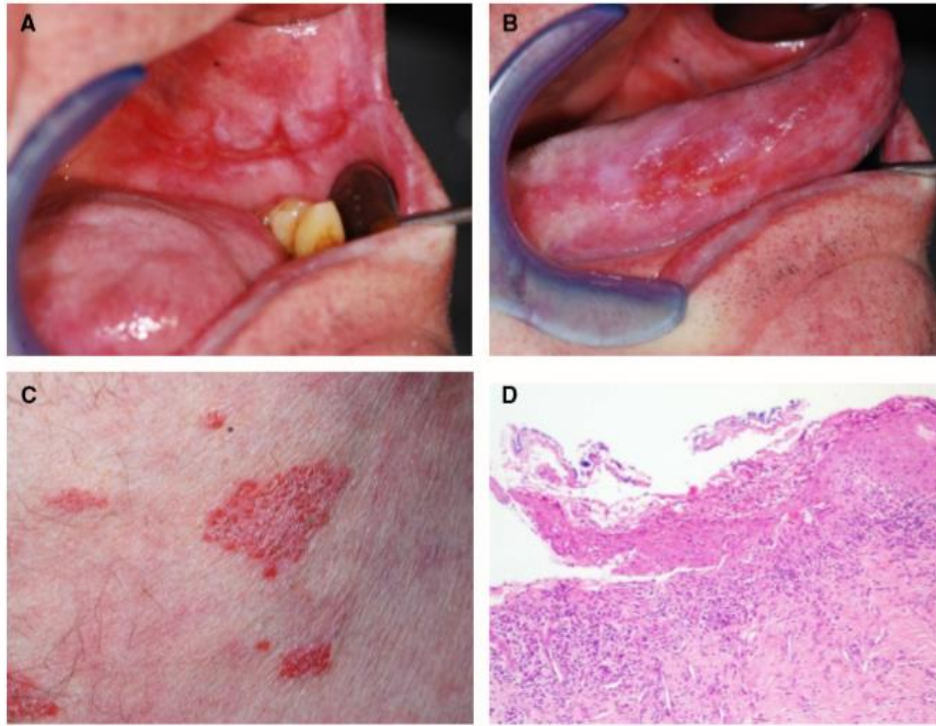


Figura 24. Lupus eritematoso sistémico: (A, B) lesiones liquenoides queratósicas y erosivas en la mucosa bucal izquierda y el lado derecho de la lengua. C) Escamas de lesiones cutáneas eritematosas. D) Histopatología (tinción con hematoxilina y eosina, aumento x40) que muestra mucosa inflamada y ulcerada con engrosamiento focal de la membrana basal.¹⁰

3.8.4.3. Estomatitis ulcerosa crónica

En 1990, Jaremko, describe una enfermedad, que llamaron estomatitis ulcerosa crónica, caracterizada por ulceraciones orales crónicas, que en ocasiones puede afectar a la piel (Figura 25). El aspecto clínico de las lesiones orales de estomatitis ulcerosa crónica es una reminiscencia del LPO, y las características específicas que permiten la diferenciación de la estomatitis ulcerosa crónica de LPO son prácticamente inexistentes. Algunos autores informan que la estomatitis ulcerosa crónica debe considerarse en pacientes que no responden a la terapia con glucocorticoides. Menos de 40 casos han sido reportados desde la

descripción original y aún no está claro si esta enfermedad existe como una entidad separada de LPO. Las características histológicas son inespecíficas, con un infiltrado inflamatorio crónico a menudo parece, similar a LPO. El diagnóstico de la estomatitis ulcerosa crónica requiere inmunofluorescencia y examen microscópico. Estudios identificaron una proteína nuclear normalmente presente en las células basales y parabasales de epitelio escamoso estratificado llamada delta np63 alfa (Δ np63 α) que se piensa que es el antígeno específico de la estomatitis crónica ulcerosa. Δ np63 α es un miembro de una familia de factores de transcripción nucleares, incluyendo p63, p73, y el gen supresor tumoral p53, que comparten una considerable homología de secuencia. Todavía se debate si Δ np63 α es específico de la estomatitis ulcerosa crónica como algunos autores han informado que los pacientes LPO podrían tener autoanticuerpos circulantes contra esta proteína.^{8 32}

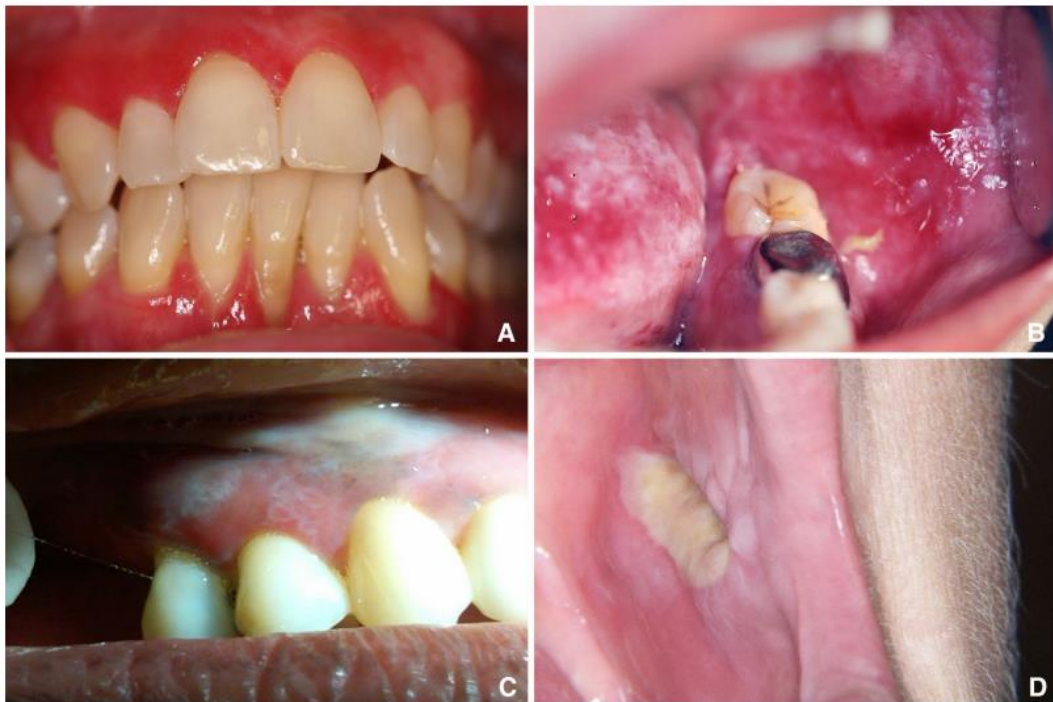


Figura 25. Ejemplos clínicos de estomatitis ulcerosa crónica. A) Eritema gingival difuso. B) Zonas de eritema y queratosis estriada en el dorso de la lengua y la izquierda mucosa bucal. C) Múltiples lesiones en la encía que tienen un borde blanco y están bien delimitadas. D) Úlcera en la mucosa bucal izquierda.³²

3.8.4.4. Liquen plano penfigoide

El liquen plano penfigoide es una variante clínica rara de penfigoide ampolloso, que se caracteriza por las características clínicas e histológicas de ambos líquenes planos penfigoide y penfigoide ampolloso. Este trastorno ampolloso por lo general se produce en la piel y, ocasionalmente, implica la mucosa oral (Figura 26).^{8 10 13} Menos de 80 casos se han reportado hasta la fecha y alrededor del 40% de las lesiones orales descritas son similares a las del LPO. Sólo se han reportado 3 casos de liquen plano penfigoide limitados a la mucosa oral. El liquen plano penfigoide parece tener un grupo demográfico similar al LPO, con un ligero predominio del sexo femenino y la edad media al diagnóstico de 54 años. El liquen plano penfigoide se ha asociado con una amplia variedad de condiciones incluyendo enfermedades malignas tales como linfoma, hemangiopericitoma, y cáncer de colon, y otras condiciones y terapias como la hepatitis viral, la fototerapia ultravioleta y la terapia con simvastatina, furosemida, ramipril, captopril, cinarizina, el paracetamol y el ibuprofeno. Clínicamente, el liquen plano penfigoide se caracteriza por la formación de ampollas antes de, durante, o después de una erupción papular del liquen plano cutáneo. Las características clínicas de la implicación oral en liquen plano penfigoide son estriaciones liquenoides, eritematosas, y lesiones ulcerosas que implican encía y la mucosa bucal y también el paladar.^{8 10 13} La histopatología muestra características de ortoqueratosis, hipergranulosis, acantosis irregular, degeneración hidrópica de los queratinocitos basales con formación de cuerpos citoides, y hendiduras subepidermales. El infiltrado inflamatorio dérmico es

inconsistente y puede ser rico en células o pobre en células de tipo liquenoide o perivascular. ^{8 10 13}

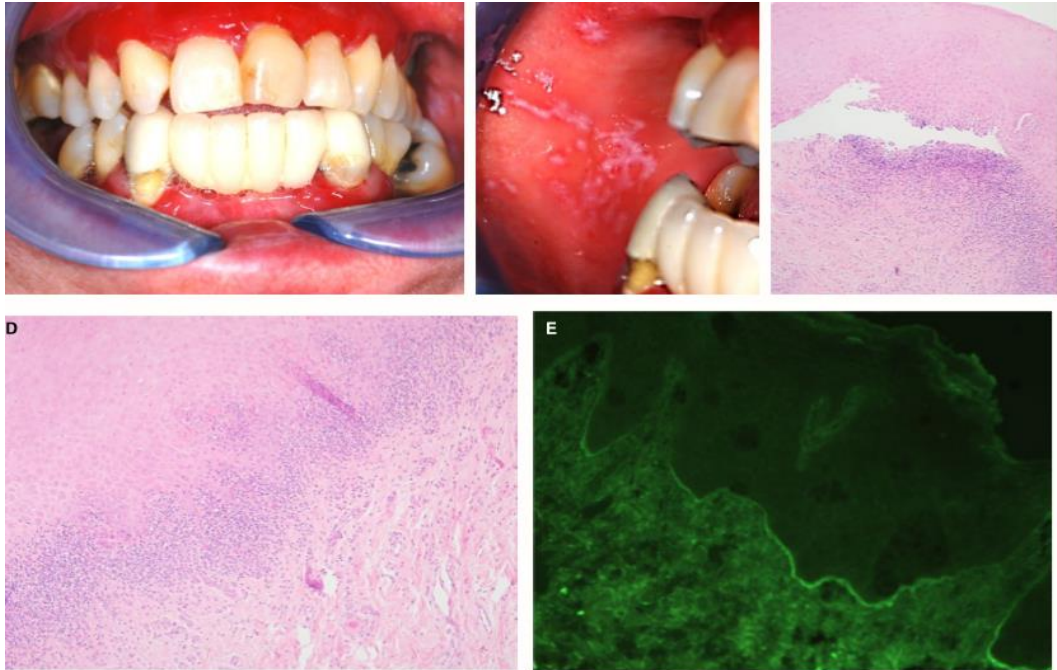


Figura 26. Liquen plano penfigoide: A) gingivitis descamativa generalizada con erosión y queratosis irregular. B) Papulas queratóticas y estrías de la mucosa bucal derecha. (C, D) Histopatología (tinción con hematoxilina y eosina, aumento x40 y x100, respectivamente) que muestra división subepitelial y un infiltrado de células inflamatorias en forma de banda. E) Inmunofluorescencia directa que muestra una tinción lineal positiva de IgG en la zona de la membrana basal. ⁸

3.9. TRATAMIENTO

Las lesiones del LPO típicamente siguen un curso crónico, un pequeño porcentaje de ellas muestran cicatrización completa y definitiva (2.5%-17%), la mayoría presentan una apariencia clínica estable con pocos casos que empeoran, independiente de la medicación usada. ^{8 14}

Se han desarrollado numerosos y variados protocolos de actuación para su tratamiento, destacando como procedimiento terapéutico de primera línea el uso de glucocorticoides tópicos, y que en nuestro ámbito corresponde al acetónido de triamcinolona formulado al 0,1%, al ser el

principio activo más ampliamente empleado por dentistas, dermatólogos y cirujanos maxilofaciales, aunque no existe una evidencia científica contrastada de su eficacia terapéutica. En la actualidad, ha sido propuesto como alternativa el empleo de otros tipos de inmunosupresores, destacando entre ellos el tacrolimús como primera opción terapéutica.^{8 14}

Con el fin de elaborar un algoritmo terapéutico actualizado del LPO que pueda ser empleado como guía o referencia a los profesionales que tratan esta enfermedad, tanto en el ámbito de la atención primaria como en el de la especializada, se han seleccionado y valorado, con la metodología de una revisión sistemática, las investigaciones realizadas según el modelo de ensayo clínico más recientes y en las que se ha estudiado la eficacia de las terapéuticas más contrastadas según la evidencia científica actual, destacando las que han valorado a los glucocorticoides, los inhibidores de la calcineurina, la vitamina A y sus derivados, y la fototerapia.^{8 14}

Como primer abordaje terapéutico se propone, para las formas erosivas, la inyección sublesional de betametasona o de acetónido de triamcinolona, en monodosis, con posibilidad de ser repetida a la semana. Si no fuese resolutive, se optaría a aplicar la misma pauta recomendada para las formas atrófico-erosivas, mediante propionato de clobetasol formulado para uso tópico del 0,025 al 0,05%, y aplicado 2-3 veces al día, durante 3 semanas, disminuyendo su frecuencia de aplicación de forma progresiva en función de los resultados, y limitando su uso a un máximo de 6 meses.^{8 14}

Otra alternativa para el control lesional comportaría el uso de un glucocorticoide tópico de menor potencia de acción, como el acetónido de

triamcinolona, prescrito de forma tópica entre el 0,1 y el 0,4%, siguiendo el mismo proceder curativo anterior.^{8 14} Como siguiente alternativa, se promovería el uso de otras categorías farmacológicas como los inhibidores de la calcineurina. Escogiendo como primera opción el tacrolimús tópico al 0,1%, 2-4 veces al día, manteniéndolo durante 6 a 8 semanas, o en su defecto emplear el pimecrolimús al 1%, 2 veces al día también durante 8 semanas.^{8 14}

Para aquellos líquenes persistentes, en los que no se ha conseguido obtener un adecuado restablecimiento, se estimará la administración por vía sistémica de prednisona a razón de 1 mg/kg de peso del paciente, respetando siempre el ajuste de la dosificación, calculado de forma individualizada en cada paciente, con el fin de minimizar los posibles efectos adversos que podría desencadenar.^{8 14}

En la actualidad, gracias a la seguridad tecnológica que poseen los últimos láseres de uso médico, la indicación de la aplicación de láser de diodo con longitudes de onda de entre 633 y 890 nm, suministrándose en 10-12 sesiones distribuidas en 2-3 veces a la semana, se ha convertido en una nueva alternativa terapéutica a tener en cuenta.^{8 14}

Por último, cabe destacar que los autores revisados señalan que, aunque muchos casos de LPO se pueden resolver a tenor de lo expuesto, es necesario realizar futuras investigaciones coordinadas con nuevos fármacos biológicos, buscando obtener una eficacia curativa mantenida en el tiempo.^{8 14}

4. CAPÍTULO 4. LIQUEN PLANO ORAL Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER ORAL

4.1. CÁNCER ORAL

Los factores etiológicos del cáncer oral no difieren de los considerados para las lesiones premalignas. Diversos estudios discuten el posible valor de la irritación crónica de las prótesis bucales, al menos en el cáncer de lengua. En el 95% de los casos el cáncer oral es un carcinoma oral de células escamosas (CCS) y la presentación clínica más frecuente es una lesión úlcerovegetante infiltrativa de bordes redondos y elevados, contorno irregular, superficie rugosa, base indurada a la palpación y con tendencia al sangrado espontáneo o al roce. En estadios iniciales se presenta habitualmente como una pequeña ulcera, acompañada en ocasiones de áreas blancas, pero puede tener otras formas de presentación, como la verrugosa o la proliferativa. El CCS oral presenta una tendencia a la progresión regional (generalmente al cuello) por medio del torrente linfático, pero ocasionalmente puede diseminarse a distancia, siendo el pulmón y el hígado los órganos más frecuentemente afectados.^{6 7 12 22} La tasa de supervivencia a 5 años para el CCS oral se ha mantenido en aproximadamente el 50% durante las últimas décadas. Un factor clave en la falta de mejora en el pronóstico a lo largo de los años es el hecho de que una proporción significativa de CCS orales no se diagnostica o trata, hasta que alcanzan una etapa avanzada. Esta demora de diagnóstico puede ser causada por pacientes que pueden no informar características orales inusuales o por trabajadores de la salud que no

pueden investigar las lesiones observadas a fondo, y se presume que tales demoras son más largas para las lesiones asintomáticas. Además, se cree que muchos CCS orales se desarrollan a partir de lesiones premalignas orales, y la detección temprana y el diagnóstico de estas lesiones premalignas deberían ser posibles. La identificación de lesiones premalignas orales de alto riesgo y la intervención en etapas premalignas podrían constituir una de las claves para reducir la mortalidad, la morbilidad y el costo del tratamiento asociado con CCS. Además, se sabe que ciertos pacientes tienen un alto riesgo de cáncer de cabeza y cuello, especialmente aquellos que usan tabaco o alcohol y los mayores de 45 años. Dichos pacientes pueden ser examinados mediante un examen físico, y la enfermedad en etapa temprana, si se detecta, es curable. El tratamiento debe ser multidisciplinario, participando diferentes especialistas (oncólogos, médicos, cirujanos orales y maxilofaciales, radioterapeutas, quimioterapeutas, odontólogos, psicólogos y nutriólogos).

6 7 12 22

4.2. EPIDEMIOLOGÍA

Basado en estudios de la OMS. Se estima que, en todo el mundo, la incidencia de cáncer oral ajustada por edad es de 4 casos por 100 000 personas. Sin embargo, existe una amplia variación en todo el planeta, esto va desde ningún caso registrado, hasta unos 20 casos por 100 000 personas. Cada año representa más de 300,000 casos en todo el mundo. El cáncer oral es más común entre los hombres y en personas ancianas, y difiere considerablemente en función de las condiciones socioeconómicas. ^{12 22}

En México durante el año 2000 se notificaron 1389 casos de neoplasias malignas localizadas en labio, cavidad bucal y orofaringe, lo que representa el 1.51% de los 91,913 casos de neoplasias malignas registrados en dicho año. Las neoplasias de las vías aerodigestivas superiores representan el 12% de las lesiones malignas de cabeza y cuello, con 2269 casos reportados en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México (RHNM) del año 2002. En cavidad oral correspondió al 37%. El cáncer oral en México ha ido en aumento en las últimas décadas, representando entre el 1 y 5% del total de las neoplasias malignas. La alta incidencia se debe a múltiples factores, entre éstos al aumento en el consumo de alcohol, tabaco, el tipo de alimentación, antecedentes hereditarios, exposición a ciertos agentes físicos, químicos o biológicos, incluso infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) como cofactor para el desarrollo de estas neoplasias. ^{12 22}

4.3. LIQUEN PLANO Y EL CÁNCER ORAL

Existe el termino precáncer, propuesto por un grupo de trabajo internacional compuesto por especialistas en epidemiología, medicina oral y patología y biología molecular con un interés especial en el cáncer oral y el precáncer coordinados por la OMS, esto para referirse a los trastornos potencialmente malignos. Se recomienda el término "trastornos potencialmente malignos" para referirse al precáncer, ya que indica que no todos los trastornos descritos bajo este término pueden transformarse en cáncer. ^{6 11 23 24}

Los trastornos potencialmente malignos de la mucosa oral también son indicadores de riesgo de posibles neoplasias malignas futuras en otra parte de la mucosa oral de apariencia clínicamente normal y no solo de los predictores específicos del sitio. ^{6 11 23 24}

El concepto de denotar algunas lesiones o trastornos de la mucosa oral como "precáncerosos" se basa en la evidencia de que:

1. En estudios longitudinales, las áreas de tejido con ciertas alteraciones en las apariencias clínicas identificadas en la primera evaluación como "precancerosas" han sufrido cambios malignos durante el seguimiento.
2. Se observa que algunas de estas alteraciones, particularmente los parches rojos y blancos, coexisten en los márgenes de los carcinomas de células escamosas orales.
3. Una proporción de estos puede compartir cambios morfológicos y citológicos observados en tumores malignos epiteliales, pero sin invasión franca.
4. Algunas de las alteraciones cromosómicas, genómicas y moleculares encontradas en los cánceres orales claramente invasivos se detectan en estas presuntas fases precancerosas o premalignas. ^{6 11 23 24}

La Organización Mundial de la Salud propuso en 1978 que las presentaciones clínicas de la cavidad bucal que se reconocen como precancerosas se clasifiquen en dos grandes grupos, como lesiones y afecciones o condiciones (Tabla 1), con las siguientes definiciones:

- Lesión precancerosa: es un tejido morfológicamente alterado en el

que es más probable que ocurra un cáncer oral que en su contraparte aparentemente normal.

- Condición precancerosa: es un estado generalizado asociado con un riesgo significativamente mayor de cáncer ⁶

Tabla 1. Clasificación de las lesiones y condiciones precancerosas de la OMS

Lesiones precancerosas	Condiciones precancerosas
Leucoplasia.	Fibrosis submucosa.
Eritroplasia.	Queratosis actínica.
Lesiones palatinas en fumadores inversos.	Lique plano. Lupus eritematoso discoide.

Aunque el potencial maligno del LPO sigue siendo controvertido, una serie de pequeños estudios no controlados y estudios controlados retrospectivos, utilizando criterios de diagnósticos estrictos, han sugerido fuertemente que los pacientes con liquen plano oral llevan consigo un riesgo significativamente mayor de desarrollar CCS oral que la población general. Una revisión sistemática reciente ha sugerido una tasa global de transformación de hasta el 3.5%. Se informa que la enfermedad erosiva severa que deja atrofia de la mucosa y requiere tratamiento sistémico conlleva el mayor riesgo de transformación maligna. No existe un mecanismo de transformación maligno definido en LPO. La hipótesis actual es que la estimulación crónica de las células inflamatorias y estromales proporcionan las señales que causan que las células epiteliales alteren su control del crecimiento y en cooperación con el estrés oxidativo, a partir de productos oxidativos y nitrativos, provoca daños en el ADN y por consiguiente cambios neoplásicos. Se ha propuesto que el LPO sea un modelo ideal de cáncer inducido por

inflamación. Los avances en la información molecular sobre esta condición patológica han arrojado datos de la compleja patogénesis de CCS oral que surge en LPO (Figura 27).^{6 11 23 24}

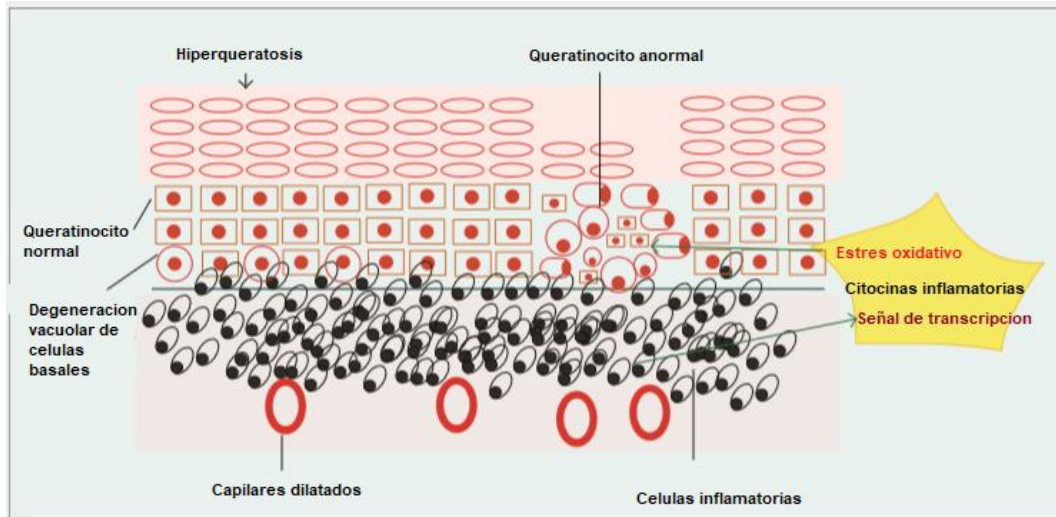


Figura 27. Esquema de la hipótesis del desarrollo de displasia y cáncer en LPO.²⁶

4.3.1. Ciclo celular

La apoptosis de los queratinocitos basales, causada por la actividad de las células T citotóxicas, podría ser una posible explicación de una de las características histopatológicas de LPO que es la degeneración vacuolar de la membrana basal. Esto también está respaldado por varios estudios moleculares que demuestran la presencia de señales apoptóticas en LPO.^{6 11} Sin embargo, si la apoptosis fue el principal evento celular, entonces todos los casos de LPO no tratada terminarían con severas y extensas erosiones orales. Sin embargo, este no es el caso en la mayoría de LPO, ya que la forma clínica más común es el liquen plano reticular, mientras que las formas erosivas generalmente están limitadas en uno o dos sitios orales. Por lo tanto, se espera un mecanismo de contrapeso como respuesta del epitelio oral para mantener su integridad. Varios estudios moleculares indican evidencia de una mayor tasa de renovación celular, en forma de una mayor proliferación celular, en las células epiteliales del

liquen plano oral. Otros estudios han demostrado patrones mixtos de apoptosis y aumento de la proliferación celular que ocurren simultáneamente. Posiblemente las células epiteliales en LPO responden al ataque inflamatorio crónico exhibiendo un fenotipo senescente en lugar de apoptosis. Esta hipótesis se basa en la expresión positiva observada de p21WAF1 en LPO, que es indicativa de la detención del ciclo celular y posiblemente de la senescencia. La detención del ciclo celular ayuda a mantener la integridad del tejido y facilita los mecanismos de reparación del ADN, pero al mismo tiempo la entrada en la senescencia podría favorecer la transformación maligna. La p21WAF1 positiva es solo indicativa de senescencia, en contraste con el marcador de senescencia más establecido que es la tinción de la beta-galactosidasa asociada a la senescencia (SA-beta gal). Sin embargo, dado que este método de tinción no es adecuado para tejidos incrustados en parafina, que es el material más ampliamente disponible para los estudios LPO, faltan datos después de aplicar este método. En un modelo hipotético similar, consideraron sus observaciones del aumento de la expresión de p16INK4A y cdk4 en la presencia de LPO en el proceso canceroso. En un estudio contradictorio, no se encontró diferencias significativas entre la expresión de p16INK4A y la inflamación oral no específica, por lo tanto, la expresión de p16INK4A se interpreta solo como un signo de inflamación. ^{6 11 25 23 24}

4.3.2. p53

La inactivación de p53 es un fenómeno frecuente en CCS oral. Esto es causado por mutaciones, presencia de virus del papiloma humano (VPH) y otras alteraciones moleculares que ocurren en la vía p53. Los estudios

realizados por Ebrahimi que investigan la expresión de p53 en LPO en su gran mayoría, incluyeron informes basados en inmunohistoquímica y sus resultados variaron significativamente, con porcentajes de expresión informados que van del 0 al 100%.²⁶ La expresión de Asp53 ha sido identificada como una respuesta al daño en el ADN, la identificación de p53 en el tejido de LPO es interpretada como una indicación de potencial precanceroso por algunos investigadores. En otro estudio Chaiyarit mostró un daño en el ADN dependiente de óxido nítrico sinteasa 1 (NOS-1) y expresión elevada de p53 en pacientes con LPO.²⁶ Otro concepto es que la alta expresión de p53 en LPO es el resultado de la mayor proliferación celular. Para demostrar que la expresión de p53 en LPO no es solo el resultado del proceso inflamatorio, Safadi comparó la expresión inmunohistoquímica de p53 y de su efector p21WAF1 entre LPO y otras afecciones orales inflamatorias y se encontró una expresión significativamente mayor en LPO. Esto es un mecanismo de comprensión claro que impulsa la expresión de p53 en un porcentaje significativo de casos de LPO, pero como expresión de p53 en LPO es comparable a la observada en lesiones orales displásicas, se considera como un signo de potencial maligno. Se especula que el LPO como una condición inflamatoria, junto con el estrés oxidativo que la acompaña, probablemente induzca un estrés genotóxico. Además, las altas tasas de proliferación reportadas para el recambio del epitelio oral en LPO también pueden crear un estrés de replicación. Tales condiciones deberían activar el punto de control de respuesta al daño del ADN. A su vez, esta vía debería provocar las barreras antitumorales de apoptosis y senescencia

mediadas por p53. La activación continua de este punto de control eventualmente superará la capacidad de reparación celular prediciendo la aparición de inestabilidad genómica y la inactivación finalmente selectiva de p53. Esto daría lugar a la progresión a malignidad. Sin embargo, este escenario requiere validación experimental, a pesar de la presencia de evidencia experimental compatible con él. ^{6 11 23 24 26 27 28}

4.3.3. Inestabilidad cromosómica

Para verificar la hipótesis del potencial maligno de LPO, las alteraciones genéticas observadas en los cánceres epiteliales también se han estudiado en LPO. En 1997, Zhang utilizó análisis de microsatélites para investigar la pérdida de heterocigosidad (LOH) en los loci cromosómicos 3p, 9p y 17p, que se observa con frecuencia en los cánceres orales. A pesar de que detectaron LOH, sus resultados no mostraron frecuencias diferentes de la irritación reactiva (inflamación benigna).²⁶ Sin embargo, si bien este resultado no apoyó la transformación de forma obligatoria de riesgo de pérdida de LOH, los autores no pudieron excluir que el LPO pueda sufrir una transformación maligna a través de otras vías genéticas, como los casos de displasia leve. A partir de este hallazgo, concluyeron que la displasia observada en los casos de LPO es posiblemente un factor de riesgo independiente para la transformación maligna y es muy diligente. ^{6 11 23 24 29}

El enfoque clínico y patológico debe aplicarse en el caso de las biopsias de LPO. Se han descrito resultados y conclusiones similares, especialmente para LOH en el cromosoma 9 en la displasia asociada a LPO con el uso de hibridación cromosómica in situ. En otro estudio se

utilizó microdissección de captura con láser y análisis de microsatélites para identificar LOH, los resultados fueron similares en lesiones benignas y muestras de LPO que debilitan el concepto de potencial maligno del LPO, pero también se enfatiza en el examen histopatológico cuidadoso de LPO, el de destacar que todos los datos disponibles de los análisis LOH se limitan solo a los cromosomas 3, 9 y 17. Todavía faltan análisis de todo el genoma en grandes cohortes de LPO. Los cambios en la ploidía del ADN también son una indicación de malignidad. Los estudios de ploidía de ADN en LPO han demostrado que algunas lesiones atróficas pueden encontrarse aneuploides, pero los resultados no son indicativos de un proceso potencialmente maligno. También se han detectado alteraciones anormales de cariotipo y cromosoma en el LPO, pero los datos son pequeños. para permitir una conclusión segura. ^{6 11 23 24 29}

4.3.4. **Metaloproteinasas de matriz**

En investigaciones de la expresión de metaloproteinasas de matriz (MPM) y sus inhibidores (IMPM) en muestras clínicas con CCS, LPO, displasia, ganglios linfáticos, metástasis y mucosa oral normal, se muestra una expresión significativamente mayor en CCS en comparación con las otras lesiones, se nota una expresión débil de MPM 1 y 2 en algunos casos. Posteriormente, hubo una mayor expresión de MPM 1-3 en las células de LPO epiteliales y MPM-9 en las células infiltrantes inflamatorias de LPO, pero no las IMPM, y se sugirió un papel de las MPM en la alteración de la membrana basal, lo que posiblemente permite la migración intraepitelial de células inflamatorias. El papel de las MPM en el LPO se asoció inicialmente con la apoptosis de las células epiteliales y el nivel de

inflamación. El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la proteína morfogénica ósea 4 (BPM-4) se sugirieron como señales de promoción para la regulación de las MPM.^{3 6 11 23 24} Chen realizó un estudio de MPM, IMPM y TGF-b en CCS oral que se desarrolló a partir de LPO y encontraron una expresión constante con niveles comparables a los detectados en el LPO atrófico, que es la forma de LPO que se informa que tiene el mayor potencial maligno. Se llegó a la conclusión de que los hallazgos sugieren el papel que tienen las MPM en la transformación maligna en LPO. En otro estudio, Tsai detectó niveles elevados de MPM-2 tanto in situ como en sangre periférica de los mismos pacientes, interpretando sus hallazgos como índices de inflamación sistémica, en LPO.^{3 6 11 23 24 26 29}

4.3.5. Citocinas asociadas a la banda factor nuclear kappa B (IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF)

El factor de transcripción Factor Nuclear kappa beta (kappa B) ha sido descrito como una molécula principal que asocia la inflamación crónica y el cáncer principalmente inhibiendo apoptosis, promueve la proliferación celular y favorece los fenotipos metastásicos. Se ha informado que la expresión de kappa B es más alta en LPO que en liquen plano cutáneo (LPC), un hecho que se considera consistente con la inflamación más persistente observada en LPO en comparación con LPC. Los niveles de citocinas asociadas a kappa B (IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF) se han incrementado en la saliva entera no estimulada y otros líquidos orales de pacientes con LPO y también en pacientes con CCS oral.²⁶ Estas observaciones sugieren un papel de kappa B y de las citocinas asociadas

en el proceso inflamatorio de LPO y posiblemente también en la transformación maligna de LPO. La TNF es una de las citocinas más estudiadas que vinculan la inflamación crónica y el cáncer al inducir fenotipos celulares neoplásicos y angiogénesis. La participación de la TNF en la patogénesis de LPO se ha propuesto hace más de 15 años. Desde entonces, varios estudios demostraron resultados que apoyan la participación de TNF en la patogénesis de LPO. Estos incluyen polimorfismos genéticos de TNF con susceptibilidad a LPO, niveles elevados de TNF en suero y saliva en pacientes con LPO, y detección in situ de TNF en epitelio de LPO. Su papel también está respaldado por los resultados favorables de los agentes anti-TNF en pacientes con LPO. La expresión de IL-6 en suero y saliva de pacientes con LPO se considera indicativa de una implicación celular Th2 en LPO, un hecho que se subestimó inicialmente en la patogénesis de LPO. Del mismo modo, IL-6 se ha asociado con la promoción del desarrollo de cáncer de colon en las enfermedades inflamatorias del intestino. Además, la expresión de IL-6 e IL-8 se asocia con el fenotipo de senescencia y se ha sugerido que la detención de crecimiento relacionada con la obesidad.^{10 9 11 23 29 30}

4.3.6. Virus de la hepatitis C

La infección por virus de la hepatitis C (VHC) se ha asociado con la patogénesis de LPO. La infección por VHC es un factor de riesgo bien documentado para el desarrollo de carcinoma hepatocelular. La infección crónica por el VHC se ha relacionado con otras neoplasias malignas como el colangiocarcinoma y los linfomas. Los mecanismos patogénicos que conectan LPO y VHC se basan en los hallazgos de que los anticuerpos

circulantes contra el epitelio oral se identificaron en pacientes LPO con infección por VHC y que las citocinas mediadoras de LPO son desencadenadas por infección por VHC. Un estudio en pacientes con LPO identificó ARN del VHC en lesiones orales y suero de pacientes con LPO y CCS oral y concluyó que puede estar involucrado en la patogénesis de CCS oral. En otro estudio de displasia epitelial y displasia en infección VHC, no se observó tal asociación. La asociación de la infección por el VHC y el desarrollo de LPO en ciertos grupos étnicos puede estar relacionada con la presencia de subclases de HLA, y aunque es débil, existe alguna evidencia para correlacionar estas enfermedades que sugiere una mayor investigación. Sin embargo, hasta ahora no existe evidencia sólida para indicar una posible asociación fuerte de infección por VHC con la progresión de LPO a CCS oral.^{10 9 11 19 30 23}

4.4. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Los principales métodos para evaluar los cambios en la mucosa incluyen el reconocimiento de comportamientos riesgosos y de individuos de alto riesgo. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos que han tenido cáncer previo del tracto aerodigestivo superior, de los cuales del 10% a 22% experimentarán recurrencia del cáncer o desarrollo de un segundo cáncer primario dentro de los 2 años de tratamiento. Aquellos que usan productos de tabaco y alcohol también corren mayor riesgo.^{28 29}

El examen clínico para lesiones premalignas orales y SCC debe incluir un examen completo de cabeza, cuello e intraoral, con examen de los ganglios linfáticos cervicales, examen visual y palpación de las superficies mucosas orales.^{28 29}

Las manifestaciones clínicas, particularmente cuando se presenta en el LPO reticular bilateral clásico o forma papular, a veces puede permitir el diagnóstico. Sin embargo, dado el curso crónico y manifestaciones clínicas pleomórficas, la necesidad de tratamiento a largo plazo y la vigilancia, y el riesgo de transformación maligna, una biopsia quirúrgica confirmatoria parece representar la práctica clínica prudente. La confirmación histopatológica es también importante antes de comenzar un tratamiento activo, como una causa frecuente de fracaso de la terapia es el diagnóstico apropiado. La evaluación histopatológica del LPO puede ser difícil. Aunque la evaluación de la presencia de displasia o cáncer suele ser sencillo. Las pruebas de inmunofluorescencia directa puede ser de ayuda en el diagnóstico de pacientes con liquen plano predominantemente las formas erosivas y ulcerativas, con el fin de excluir otras enfermedades ulcerativas formación de ampollas autoinmunes. La inmunofluorescencia directa del LPO es generalmente negativa o produce depósitos de fibrinógeno en la zona de la membrana basal epitelial. A veces, más pruebas inmunológicas, como inmunofluorescencia indirecta, de inmunotransferencia / inmunoprecipitación, y ELISA, son necesarios para lograr un diagnóstico definitivo y diferenciar LPO de otros trastornos con formación de ampollas, especialmente penfigoide. ^{28 29}

CONCLUSIÓN

El liquen plano oral es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la mucosa oral. Es una mezcla de lesiones blancas y rojas que casi siempre presentan un patrón simétrico bilateral, estas lesiones blancas forman generalmente un fondo eritematoso difuso y se manifiestan con mayor frecuencia en el tercio posterior de la mucosa bucal y se presenta en menor grado en el dorso de la lengua, encía, mucosa labial y bermellón del labio inferior; las lesiones en paladar, piso de la boca y labio superior no son muy comunes, todas ellas son regiones de trauma frecuente. Las lesiones se clasifican en reticular, pápular, placa, atrófico, erosivo y ampolloso; no son homogéneas y algunos casos se pueden presentar como una mezcla de estos subtipos clínicos. Tiene varios factores predisponentes y asociaciones sistémicas que vuelven a la etiología multifactorial y complicada. Se ha demostrado que estas lesiones son el resultado de una respuesta inmune mediada por células T que conduce a la apoptosis de los queratinocitos. Su diagnóstico se basa en una combinación de características clínicas e histopatológicas y su tratamiento se basa en gran medida en inmunosupresores tópicos, en particular los glucocorticoides; actualmente se han introducido tratamientos nuevos, sin embargo, la evidencia clínica de su uso aún no es concluyente.

La naturaleza potencialmente maligna del LPO sigue siendo una controversia, ya que no existe un mecanismo de transformación maligna definido. La hipótesis actual es que la estimulación crónica de las células inflamatorias y estromales, en cooperación con el estrés oxidativo,

provocan daños en el ADN que provocan cambios neoplásicos. Se ha propuesto que el LPO sea un modelo ideal de cáncer inducido por inflamación.

Como odontólogos profesionales de la salud oral, la realización de una exploración oral e historia clínica adecuada nos permitirá la detección de factores fundamentales característicos del LPO; la opción de la biopsia es la que proporcionara el diagnóstico final, además de poder detectar en ella marcadores que permiten delimitar a los pacientes con riesgo de progresión de CCS oral; cabe mencionar que esto último no lo realiza el odontólogo directamente, lo adecuado es la interconsulta con especialistas como el patólogo oral y cirujano maxilofacial.

El protocolo de atención odontológica de los pacientes con LPO debe tomar en cuenta los antes descrito, así como el tratamiento farmacológico, seguimiento y monitoreo regular de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Nanci, A. Ten Cate's oral histology : development, structure, and function. Elsevier, 2018, 352 páginas
- (2) Chiego, D. J. Principios de histología y embriología bucal : Con orientación clínica. Elsevier, 2014, 229 paginas.
- (3) J., G. B. I. Estudio de los Marcadores de Diferenciación Epitelial en Mucosa Oral Construida por Ingeniería Tisular; 2009.
- (4) Barbieri Petrelli, G.; Flores Guillén, J.; Vignoletti, F. El neutrófilo y su importancia en la enfermedad periodontal. Av. en Periodoncia e Implantol. Oral 2005, 17 (1), 11–16.
- (5) Expósito Casabella, Y.; Monteagudo Sánchez, B.; Neira de Paz, C.; López López, D. Liquen plano, a propósito de un caso poco frecuente. Rev. Española Podol. 2016, 27 (2), 78–81.
- (6) Warnakulasuriya, S.; Johnson, N. W.; Van Der Waal, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. Journal of Oral Pathology and Medicine. noviembre 2007, pp 575–580.
- (7) Araya, C. Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. Rev. Médica Clínica Las Condes 2018, 29 (4), 411–418.
- (8) Carrozzo, M.; Porter, S.; Mercadante, V.; Fedele, S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. Periodontology 2000. Blackwell Munksgaard junio 1, 2019, pp 105–125.

- (9) Shirasuna, K. Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis. *Oral Science International*. enero 2014, pp 1–7.
- (10) Gorouhi, F.; Davari, P.; Fazel, N. Cutaneous and mucosal lichen planus: A comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *The Scientific World Journal*. 2014.
- (11) López-López, J.; Omaña-Cepeda, C.; Jané-Salas, E. Oral precancer and cancer. *Medicina Clínica*. Ediciones Doyma, S.L. noviembre 6, 2015, pp 404–408.
- (12) Cárcamo, M. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. *Rev. Médica Clínica Las Condes* 2018, 29 (4), 388–396.
- (13) Roopashree, M. R.; Gondhalekar, R. V.; Shashikanth, M. C.; George, J.; Thippeswamy, S. H.; Shukla, A. Pathogenesis of oral lichen planus - a review. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. noviembre 2010, pp 729–734.
- (14) García-Pola, M. J.; González-Álvarez, L.; Garcia-Martin, J. M. Tratamiento del liquen plano oral. Revisión sistemática y protocolo de actuación. *Medicina Clínica*. Ediciones Doyma, S.L. octubre 23, 2017, pp 351–362.
- (15) Payeras, M. R.; Cherubini, K.; Figueiredo, M. A.; Salum, F. G. Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis. *Archives of Oral Biology*. septiembre 2013, pp 1057–1069.
- (16) Hobak RL, Franco AC, Lopez NE, Trujillo HP, Ceron JD, Perez DO. Liquen plano: perfil clínico y características demográficas de 129 casos en el Centro Dermatológico de Yucatán, *Dermatología*. 2016.185-190.

- (17) Mendoza P, Bologna R, Amezcua G, Gomez H, Gonzalez T, Gudiño M.E. Retrospectivo. Liquen Plano y su relación con variables sociodemográficas en la Población Mexicana. 2014.21-30
- (18) Alsarraf, A.; Mehta, K.; Khzam, N. The gingival oral lichen planus: A periodontal-oral medicine approach. *Case Rep. Dent.* 2019, 2019.
- (19) Chiang, C. P.; Yu-Fong Chang, J.; Wang, Y. P.; Wu, Y. H.; Lu, S. Y.; Sun, A. Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematologic deficiencies, and management. *J. Formos. Med. Assoc.* 2018, 117 (9), 756–765.
- (20) Alrashdan, M. S.; Cirillo, N.; McCullough, M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Archives of Dermatological Research.* Springer Verlag octubre 1, 2016, pp 539–551.
- (21) Cervini, A. B.; Tosi, V.; Kim, S. H.; Bocian, M.; Chantada, G.; Nousari, C.; Carballo, O. G.; Pierini, A. M. Paraneoplastic pemphigus or paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. Report of 2 cases in children and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2010, 101 (10), 879–886.
- (22) Moctezuma-Bravo, G. S.; Díaz De León-Medina, R.; Rodríguez-Quilantan, F. J.; Moctezuma-Dávila, M. Cáncer oral en un hospital general de zona del Instituto Mexicano del Seguro Social en México, (1988-2005). *Gac. Mex. Oncol.* 2015, 14 (6), 323–328.
- (23) van der Meij, E. H.; Mast, H.; van der Waal, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* 2007, 43 (8), 742–748.

- (24) Tampa, M.; Caruntu, C.; Mitran, M.; Mitran, C.; Sarbu, I.; Rusu, L. C.; Matei, C.; Constantin, C.; Neagu, M.; Georgescu, S. R. Markers of oral lichen planus malignant transformation. *Disease Markers*. Hindawi Limited 2018.
- (25) Hosni, E. S.; Yurgel, L. S.; Silva, V. D. Da. DNA ploidy in oral lichen planus, determined by image cytometry. *J. Oral Pathol. Med.* 2010, 39 (3), 206–211.
- (26) Georgakopoulou, E. A.; Achtari, M. D.; Acharis, M.; Foukas, P. G.; Kotsinas, A. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012.
- (27) Shiva, A.; Zamanian, A.; Arab, S.; Boloki, M. Immunohistochemical Study of p53 Expression in Patients with Erosive and Non-Erosive Oral Lichen Planus. *J. Dent. (Shiraz, Iran)* 2018, 19 (2), 118–123.
- (28) O, H. M.; ttir, gmundsdó; Imfríður Hilmarsdóttir, H.; ttir, stvaldsdó; hann Heiðar Jóhannsson, J.; Peter Holbrook, W. Oral lichen planus has a high rate of TP53 mutations. A study of oral mucosa in Iceland.
- (29) Joel B. Epstein, Lewei Zhang, Miriam Rosin. Avances en el diagnóstico de lesiones orales premalignas y malignas. *J Can Dent Assoc* 2002; 68(10):617-21
- (30) Mithani, S. K.; Mydlarz, W. K.; Grumbine, F. L.; Smith, I. M.; Califano, J. A. Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Diseases*. marzo 2007, pp 126–133.
- (31) Finn Geneser, Geneser Histología, 4ª edición, editorial panamericana, 2015, 768 paginas,
- (32) Reddy, R., Fitzpatrick, S. G., Bhattacharyya, I., Cohen, D. M., & Islam, M. N. Seventeen New Cases of Chronic Ulcerative Stomatitis with Literature Review. *Head and Neck Pathology*. Oct. 2018