



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**LIQUEN PLANO ORAL: MECANISMOS INMUNOLÓGICOS PARA EL
DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD.**

**TRABAJO TERMINAL ESCRITO DEL PROGRAMA DE TITULACIÓN
POR ALTO PROMEDIO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

LARA RODRÍGUEZ KAREN CELIC

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ

Cd. Mx.

SEPTIEMBRE, 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Llena de alegría, emoción, nostalgia y amor, dedico principalmente este trabajo a mis padres, fueron mi mayor inspiración durante toda mi carrera, me dieron todo su amor y apoyo en los momentos más felices y los más difíciles, quienes han creído en mí siempre, dándome su ejemplo de superación, humildad, sacrificio, paciencia, perseverancia y bondad. Doy gracias a dios por darme una familia que siempre me brindó su apoyo incondicional. Y le doy gracias a mi hermana quién es y será un gran ejemplo para mí, por darme sus consejos y por guiarme por el mejor camino. Sin duda este logro es gracias a ellos.

También quiero agradecer de manera especial a mi tutora, la Mtra. Claudia Patricia, quién me ha guiado en este trabajo, por compartirme de su conocimiento, y su experiencia, sin duda es una persona que admiro demasiado, me ha apoyado mucho para desarrollarme profesionalmente y seguir cultivando mis valores.

Al igual a la universidad, por haberme brindado una educación, por ofrecerme durante toda mi carrera unos profesores que día con día nos llenaban de sus conocimientos y consejos.

El presente trabajo fue realizado con financiamiento del proyecto **PAPIME PE212820, “Manual electrónico de correlación clínico-patológica de enfermedades autoinmunes con repercusión oral”**, el cual fue un proyecto que me ayudó mucho para la realización de mi tesina y en el cual adquiriré un mejor conocimiento sobre el tema.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

II. OBJETIVOS

1. CAPÍTULO 1: LIQUEN PLANO ORAL.

1.1.	Concepto	7
1.2.	Epidemiología	7
1.3.	Etiopatogénesis	8
1.4.	Manifestaciones orales	10
1.4.1.	Sintomatología y localización	10
1.4.2.	Patrones clínicos	11
1.4.2.1.	Tipo reticular	11
1.4.2.2.	Tipo erosivo	13
1.4.2.3.	Tipo papular	15
1.4.2.4.	Tipo atrófico	16
1.4.2.5.	Tipo ampollosa	17
1.4.2.6.	Tipo placa	17
1.5.	Tipos del liquen plano oral no comunes o de aparición atípica	
1.5.1.	Liquen zooniforme	19
1.5.2.	Liquen anular	19
1.5.3.	Liquen nigricans	19
1.5.4.	Liquen penfigoide	19
1.6.	Métodos de diagnóstico	20
1.6.1.	Análisis estructural	20
1.6.1.1.	Diagnóstico histopatológico LPO	20
1.6.2.	Inmunofluorescencia	23
1.6.2.1.	Inmunofluorescencia directa	23
1.6.2.2.	Inmunofluorescencia indirecta	23

1.6.3.	Otras pruebas diagnósticas	24
1.6.3.1.	Citologías exfoliativas	24
1.6.3.2.	Citometría	24
1.7.	Tratamiento y pronóstico	25
2.	CAPÍTULO 2. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DEL LPO	
2.1.	Respuesta inmune mediada por células específicas de antígeno.	29
2.2.	Apoptosis del queratinocito	32
2.3.	Mecanismo no específico.	33
2.4.	Metaloproteinasas de la matriz-quimasa- célula cebada.	36
2.5.	Autoinmune. Inmunosupresión antígeno-específico deficiente en liquen plano oral-falta de TGF- β 1.	39
2.6.	Pérdida del privilegio inmunológico en LPO.	41
2.7.	Apoptosis del queratinocito y maduración de células de Langerhans.	43
2.8.	Otros mecanismos inmunológicos.	44
2.8.1.	Proteínas de choque térmico.	44
2.8.2.	Inmunidad humoral	45
2.8.3.	MiRNAS.	46
2.8.3.1.	P53 en LPO	49
2.8.3.2.	Foxp3	51
2.8.3.3.	IL33 e IL35 mRNA	53
3.	CONCLUSIÓN	56
4.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

I. INTRODUCCIÓN

El Liquen plano oral (LPO), es una enfermedad cuya etiología aún se desconoce, pero se puede definir como un trastorno inflamatorio crónico que demuestra alguna alteración inmunológica ¹.

Clínicamente se manifiesta como una combinación de lesiones blancas y rojas que casi siempre se presentan un patrón simétrico bilateral, se pueden presentar con diferentes patrones clínicos, los cuales se encuentran de tipo reticular, erosivo, papular, atrófico, ampolloso y en placa, aunque también se encuentran otras más que no son tan comunes las cuales son; zooniforme, anular, nigricans y penfigoide. Se manifiesta con mayor frecuencia en la parte posterior de la mucosa bucal y se presenta con menor grado en el dorso de la lengua, encía, mucosa labial y bermellón del labio inferior, las lesiones en el paladar duro, piso de boca y labio superior son poco comunes ².

Esta enfermedad se puede desarrollar por varios mecanismos inmunológicos, pero principalmente se caracteriza por la migración de los linfocitos T CD8+ citotóxicos y la inducción de la apoptosis 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 y un riesgo no especificado ^{2,3}.

En el diagnóstico es importante el estudio histopatológico, ya que con este podremos saber las células que se encuentran presentes y en qué estado se encuentra el tejido, aunque también existen otros tipos de pruebas diagnósticas y respecto al tratamiento la primera línea de uso son los glucocorticoides como el acetónido de triamcinolona, también otros tratamientos son por medio quirúrgico, fototerapia, entre otros ².

II. OBJETIVOS

Objetivos generales.

A partir de la evidencia disponible, realizar una revisión bibliográfica de los mecanismos inmunológicos implicados para el desarrollo del LPO, así como, de los patrones clínicos, pruebas diagnósticas, tratamiento y pronóstico.

Objetivos específicos.

Diseñar y elaborar esquemas de dichos mecanismos involucrados en el desarrollo de LPO, para que faciliten la comprensión de los estudiantes de la carrera de odontología o estudiantes afines al área de la salud.

CAPÍTULO 1. LIQUEN PLANO ORAL

1.1. Concepto

El liquen plano corresponde a una enfermedad crónica de naturaleza inmuno-inflamatoria que puede presentarse en la piel y mucosas, siendo la mucosa oral de las zonas más frecuentemente afectadas ¹.

Clínicamente se presentan con patrones clínicos reticulares o atrófico-erosivos y el diagnóstico se basa en la observación clínica y se tiene que confirmar con la descripción de las características histopatológicas ¹.

Su etiología no se encuentra totalmente esclarecida, sin embargo, se atribuyen mecanismos autoinmunes como principal causa de la enfermedad ².

1.2. Epidemiología

El LPO es la enfermedad no infecciosa más frecuente de la cavidad oral, y se llega a presentar el 20% de los diagnósticos de la práctica de medicina bucal ¹. La noción errónea de la rareza del LPO se debe a la existencia de formas asintomáticas que no motivan consultas médicas y por las dificultades para el diagnóstico. ³ La OMS clasifica al LPO como un desorden potencialmente maligno con una tasa de malignización anual estimada en 1.5% al 5%, lo que realza la importancia de un correcto diagnóstico y control rutinario, aún en aquellas formas clínicas asintomáticas ³².

Diversos estudios la sitúan alrededor del 1% de la población total, aunque el rango varía desde el 0.1% al 4%. Los datos estimados para el total de la población norteamericana son de una prevalencia de 0.44% ³.

En cuanto a la raza no se ha encontrado predilección y es de distribución mundial, la edad más afectada es entre los 30 y 60 años, en cuanto al sexo se ha encontrado con mayor prevalencia en mujeres después de los 50 años, frecuentemente en climas tropicales y templados, en niños afecta el 0.13%, afecta mucosas entre el 50 al 75% y en un 25% se presenta como única presentación, de manera inversa, sólo del 10-20% de los pacientes con liquen plano oral desarrollarán liquen cutáneo ².

1.3. Etiopatogénesis

La etiopatogenia del LPO aún es incierta, aunque hay suficientes datos que permiten suponer que los mecanismos inmunológicos son fundamentales en la iniciación y perpetuación del proceso en los cuales varios tipos de células, proteínas de la matriz extracelular y quimiocinas contribuyen mediante la activación de diferentes mecanismos. La presencia de células que involucran la migración y la activación de las células T y la muerte de los queratinocitos producen una respuesta inmune mediada por células específicas de antígeno, sin embargo, el rendimiento de las metaloproteinasas de la matriz, las quimiocinas y las células cebadas son responsables de una respuesta inmune inespecífica ^{1,4}.

Por lo tanto, se produce una agresión T linfocitaria dirigida frente a las células basales del epitelio de la mucosa oral. Las células atacadas desarrollan un complejo mecanismo molecular enfocado a detener el ciclo celular de la reparación del DNA o inducir la apoptosis con el fin de eliminar células muy dañadas en su DNA. Algunos autores afirman que las células epiteliales del LPO frecuentemente responden a este ataque con un aumento en las tasas de proliferación. Sería posible afirmar que los mecanismos moleculares que controlan el crecimiento, proliferación, maduración y apoptosis en las células epiteliales atacadas pueden jugar un papel importante en el proceso de transformación maligna ³.

Las hipótesis actuales sobre la inmunopatogenia del LPO centran su énfasis en los trastornos de la inmunidad celular, el estudio del papel de la inmunidad humoral no puede descartarse. Al analizar la presencia de células positivas para inmunoglobulinas A, G y M en el corion de lesiones de liquen con respecto a zonas histológicamente normales, se observa que la mayor cantidad de casos positivos corresponde a la IgA (40%), le sigue la IgG (26.6%) y, por último, la IgM (20.0%)³.

Varios reportes han señalado una posible asociación entre el liquen plano oral y las infecciones virales, en los que cuatro subtipos de familias de virus del herpes humano se han asociado con la manifestación oral del liquen plano oral: herpes simple, Epstein-Barr, Citomegalovirus, virus herpes⁴. También se habla de una asociación con medicamentos, alérgenos de contacto, neoplasias internas y estrés. Numerosos investigadores hallan relación entre el LPO y la presencia de anticuerpos al virus de la hepatitis C (VHC), con una asociación muy variable que oscila desde 6% a 62%, aunque también se reportan estudios, en los que no se evidencia ninguna conexión entre ambas enfermedades³.

En Latinoamérica, son escasos los estudios dirigidos a la detección del VHC en cavidad bucal, razón por la cual es importante iniciar una línea de investigación con la finalidad de evaluar la presencia del VHC en cavidad bucal, además de aportar datos que fortalezcan las bases biológicas para establecer a la saliva como una posible ruta de infección, así como, de aquellos aspectos que puedan relacionarse con la enfermedad, vías de transmisión y las implicaciones que esto acarrearía en el campo de la atención estomatológica³.

Más adelante se describirán los procesos inmunológicos por los cuales se puede desarrollar liquen plano oral.

1.4. MANIFESTACIONES ORALES

1.4.1. Sintomatología y localización

El diagnóstico del LPO se obtiene en primer lugar por el aspecto clínico de las lesiones. Se debe realizar siempre biopsia y estudio anatomopatológico para confirmar la sospecha clínica y realizar diagnóstico diferencial con otras entidades de apariencia clínica similar⁹.

Las manifestaciones clínicas del LPO pueden tener diferentes patrones clínicos como: estrías, placas y pápulas blancas, atróficas o eritematosas, erosivas y ampollas. Los sitios más comunes donde se puede presentar son en la mucosa bucal, la lengua, encía, seguidos de la mucosa labial y el bermellón del labio inferior^{5,6,7}.

El liquen plano oral reticular es el más común en comparación con la forma erosiva, sin embargo, esta última ha sido descrita en numerosos estudios. Lo anterior tal vez se deba a que la forma erosiva es sintomática y en algunas ocasiones pueden presentar dolor de moderado a severo, clínicamente se presentan áreas atróficas eritematosas con ulceraciones centrales en diferentes grados. Los bordes eritematosos son circunscritos por estrías blancas. En algunas ocasiones, la atrofia y la ulceración se presentan en el tejido gingival, ocasionando gingivitis descamativa⁵.

La forma reticular en la mayoría de las ocasiones es asintomática e involucra bilateralmente la parte posterior de la mucosa bucal; las demás superficies de la mucosa pueden estar afectadas, como el borde de la lengua, la encía, el paladar, y el borde bermellón de labio⁵.

Sin embargo, la distribución del LPO es típicamente bilateral y simétrica; sin embargo, puede presentarse en una variedad de formas que simulan clínicamente otros trastornos⁷.

1.4.2. PATRONES CLÍNICOS

1.4.2.1. Tipo reticular

Clínicamente presenta líneas blanquecinas que no se desprenden con el raspado (estrías de Wickham) , aparecen bilateralmente y en algunos casos en la mucosa posterior de la mucosa oral y labios (Fig. 1), ligeramente elevadas dispuestas de forma arboriforme o estrellada que se entremezclan dando lugar a un entramado reticular de fondo normal o eritematoso. Suele localizarse en mejillas y vestíbulo, y constituye la forma de aparición más común de la enfermedad (Fig. 2). En la mucosa bucal las lesiones suelen ser bilaterales y guardan cierta simetría (Fig. 3, 4). Generalmente esta forma es asintomática y de descubrimiento casual. Es habitual que se asocien con otros tipos clínicos (erosivo o atrófico). Las estrías de Wickham son el signo clínico fundamental para el diagnóstico de LPO ^{9,37}.



Figura 1. LPO reticular en mucosa yugal y se observan estrías de Wickham. ⁹



Figura 2. Liquen plano oral reticular en mucosa yugal.¹⁰



Figura 3. Placa blanca en mucosa yugal de lado derecho. Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial.³⁶



Figura 4. Placa blanca en mucosa yugal de lado izquierdo. Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial.³⁶

1.4.2.2. Tipo erosivo

Esta es la forma más significativa de la enfermedad porque presenta lesiones sintomáticas, van desde molestias simples hasta episodios de dolor intenso, pueden causar cambios en la función masticatoria del paciente al ingerir alimentos calientes, ácidos o picantes ^{8, 37}. Se producen soluciones de continuidad en la mucosa, dando lugar a úlceras crónicas, únicas o múltiples y de características clínicas de benignidad. Se considera que se originan por trauma sobre la forma atrófica debido a la gran fragilidad del epitelio. Con mucha frecuencia presentan lesiones reticulares en la periferia. Se pueden localizar en cualquier zona de la cavidad oral, pero especialmente en la mucosa yugal y en la lengua (Fig. 5). También en la encía, mucosa labial y paladar (Fig. 6, 7) . El paciente en esta situación tiene una sintomatología manifiesta con dolor, a veces intenso, y de una gran incapacidad funcional. Dentro de esta forma de aparición, Tyldedley diferencia dos tipos:

1. Erosivo menor: constituye el 65% de las lesiones. Se caracteriza por ser poco profundo y presentarse asociado a formas reticulares ⁹. (Fig. 8)
2. Erosivo mayor: afecta al 7% de los enfermos que en general son los de mayor edad. Su inicio es repentino y se expande de forma amplia por la mucosa. Las lesiones son extensas ulceraciones cubiertas por placa amarilla con zonas no erosivas intercaladas ⁹.



Figura 5. LPO erosivo mayor, ubicado en la mucosa yugal. Periféricamente a las úlceras se encuentran las estrías de Wickham. ⁹

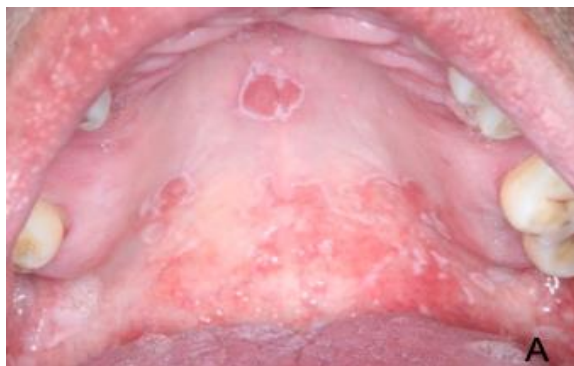


Figura. 6. Lesión en paladar duro y blando. Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial. ³⁶



Figura 7. Lesión en mucosa yugal. Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial. ³⁶



Figura 8. LPO erosivo menor localizado en la mucosa yugal. ¹⁷

1.4.2.3. Tipo papular

Esta forma rara vez se observa y normalmente va seguida de algún otro tipo de variante. Consiste en pequeñas elevaciones de 0.5 mm a 1.0 mm de diámetro con finas estrías en la superficie, que aparecen como elementos solitarios o confluyendo en forma de lesiones más extensas. Se ha considerado que representa una forma aguda^{8,9,37}. (Fig. 9, 10)

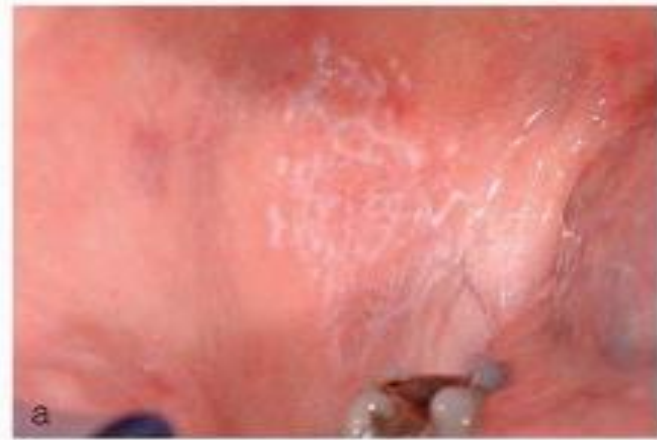


Figura 9. Lesión tipo papular en mucosa.¹⁴



Figura 10. Lesión papular de lado izquierdo en mucosa.¹⁴

1.4.2.4. Tipo atrófico

Se presenta como un área rosácea, eritematosa, debido al adelgazamiento del epitelio que transparenta los pequeños vasos sanguíneos de las zonas inflamadas. Se observan lesiones rojas difusas y puede asemejarse a la combinación de dos formas clínicas, como la presencia de estrías blancas características del tipo reticular rodeadas por una zona eritematosa, por eso es importante realizar un diagnóstico diferencial. Se localiza fundamentalmente en la lengua en forma de depapilaciones, en la mucosa yugal y en la encía. (Fig. 11). La encía puede presentar eritema o úlceras, así afectando a la totalidad de la encía tanto vestibular como palatino o lingual y se acompaña de sintomatología más o menos intensa, desde una pequeña sensación urente a auténtico dolor ^{8,9,37}. (Fig. 12)



Figura 11. Lesiones atróficas en mucosa yugal izquierda. ¹⁴



Figura 12. Lesiones en encía de liquen plano atrófico. ⁹

1.4.2.5. Tipo ampoloso

Se presenta como pequeñas vesículas a grandes ampollas, pueden variar de pequeños milímetros a centímetros y tienden a romperse dejando la lesión ulcerada o con dolor, son causadas por el edema del tejido conectivo. La localización típica es la mucosa vestibular adyacente a los últimos molares (Fig. 13). También se asocian a una forma erosiva y ampollosas denominadas erosivo-buloso y son lesiones dolorosas espontáneamente y al deglutir alimentos. Alrededor de la zona úlcero-bulosa se localizaron lesiones reticuladas que en las fases de involución podrían ocupar toda la zona anteriormente ulcerada. Se localizan en un 90% de los casos en la mucosa yugal ^{9,37}.



Figura 13. Liquen plano ampoloso en mucosa. ¹³

1.4.2.6. Tipo placa

Es la forma más infrecuente, presenta irregularidades blanquecinas homogéneas similares a la leucoplasia, son lesiones elevadas⁸, no se desprenden con el raspado y tienen aspecto rugoso. Se localizan más frecuentemente en el dorso de la lengua y encía, a menudo no tienen síntomas y no requieren de tratamiento específico ^{9,37}. (Fig.14, 15).



Figura 14. Liquen plano en la lengua.⁹



Figura 15. Liquen plano en el dorso de la lengua.⁹

1.5. TIPOS DEL LIQUEN PLANO ORAL NO COMUNES O DE APARICIÓN ATÍPICA.

1.5.1. Liquen zooniforme

Se presenta de forma secundaria a la erupción del tercer molar o a una intervención quirúrgica de la zona ⁹.

1.5.2. Liquen anular

Semeja la forma de un anillo presentando una erosión en su zona central y una periferia ligeramente sobreelevada ⁹. Histológicamente, las lesiones presentan en los bordes los hallazgos propios del liquen plano junto con el adelgazamiento progresivo de la epidermis y, en el centro, disminución y fragmentación de las fibras elásticas de la dermis. No suelen responder al tratamiento con corticosteroides potentes tópicos o con luz UV ¹¹.

1.5.3. Liquen nigricans

De rara aparición en la cavidad bucal, se caracteriza por existir pigmentación melánica que enmascara las lesiones queratósicas ⁹.

1.5.4. Liquen penfigoide

Se trata de una lesión más frecuente en piel que mucosa, en la que se combinan formas típicas del penfigoide y otros de LP ⁹. Se produce una ampolla subepidérmica y el infiltrado esta formado por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos ¹².

1.6. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.

Los pasos que debemos seguir para realizar un diagnóstico de certeza son: estudio de la clínica (anamnesis y exploración clínica), biopsia para estudio histopatológico y en algunos casos se recomienda realizar estudios auxiliares para descartar una posible relación con enfermedades sistémicas. Se hará una inmunofluorescencia directa cuando haya que diferenciarlo de dermatopatías similares (lupus, penfigoide o pénfigo). En ocasiones podremos realizar un análisis estructural y otras pruebas diagnósticas ⁹.

1.6.1 Análisis estructural

El estudio ultraestructural del infiltrado inflamatorio nos confirma que está formado principalmente por linfocitos y células de carácter histiocitario, reconocibles por la presencia de gránulos intracitoplasmáticos de origen lisosomal y cuerpos residuales. En el epitelio se observan además macrófagos y células de Langerhans ⁹.

En los primeros estadios de la enfermedad, los estudios de microscopía electrónica muestran mitocondrias normales, pero según va avanzando la enfermedad disminuye el número de crestas y aparecen signos de vacuolización ⁹.

1.6.1.1 Diagnóstico histopatológico LPO

Los primeros cambios que suceden en la capa basal son los depósitos tempranos de fibrina. A continuación aparecen separaciones o gaps basales entre los queratinocitos ⁹.

Exhibe hiperqueratosis, atrofia epitelial, acantosis, se considera también que el inicio de la formación de cuerpos coloides o de Civatte, es uno de los primeros cambios patológicos de la enfermedad, se observa un patrón irregular en “dientes de sierra” de los clavos epiteliales, otros hallazgos son disolución de las células del estrato basal, incontinencia pigmentaria, infiltrado inflamatorio linfocítico subepitelial y exocitosis ^{9,19}. (Fig. 16,17)

La característica más significativa del LPO es el infiltrado inflamatorio en banda a nivel del tejido conjuntivo (infiltrado liquenoide). Abraza la lámina basal y sigue en disposición paralela al epitelio. Está compuesto principalmente por linfocitos T y macrófagos. Se ha descrito también la presencia de células plasmáticas y melanocitos⁹. Se identifican los principales cambios que ocurren como la disrupción en la zona de la membrana basal y el abundante infiltrado inflamatorio crónico de tipo linfoplasmocitario ³⁶. (Fig. 18).

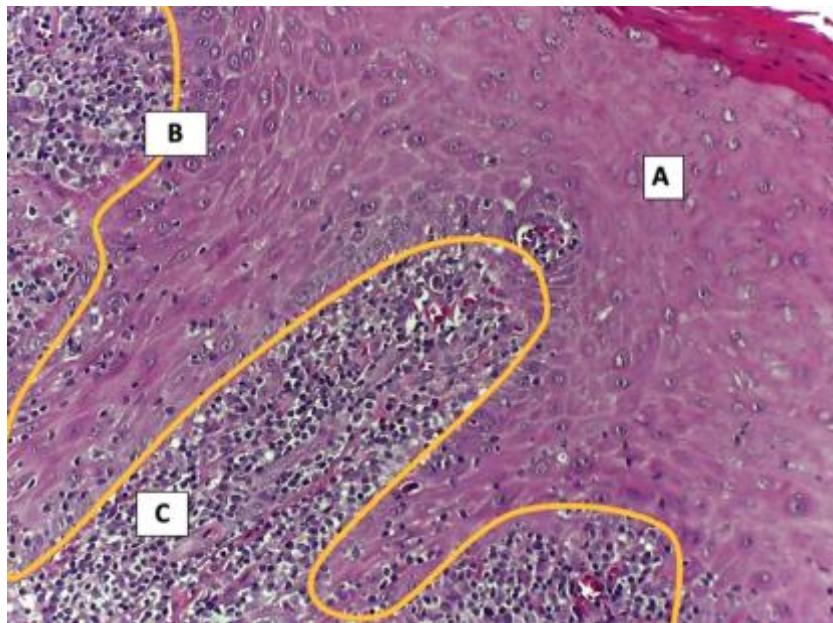


Figura 16. Fotomicrografía teñida con H&E a 100x de mucosa gingival: A. Epitelio; B. Membrana basal (línea amarilla) y C. Infiltrado inflamatorio linfocitario. Departamento de Patología Medicina Bucal y Maxilofacial. ³⁶

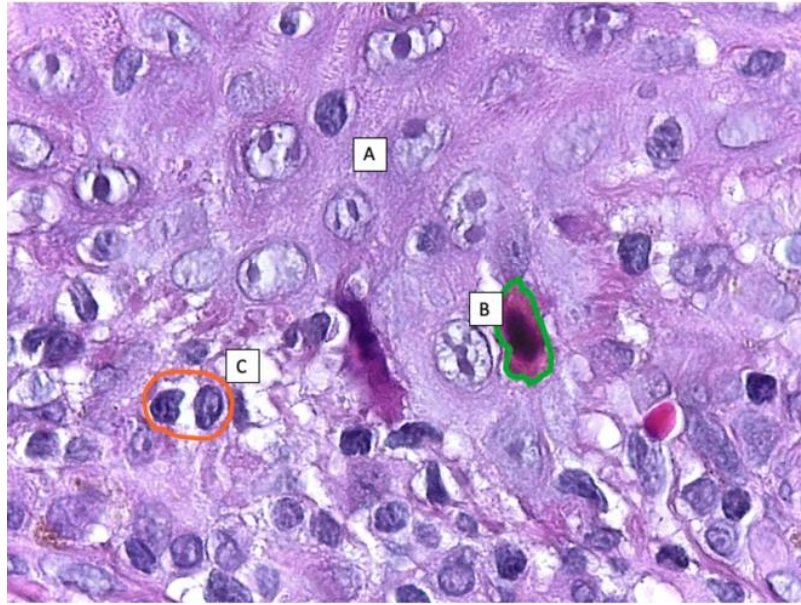


Figura 17. Fotomicrografía teñida con H&E a 1000x de mucosa yugal: A. Epitelio; B. Queratinocito apoptótico y C. Linfocito. Departamento de Patología Medicina Bucal y Maxilofacial.³⁶

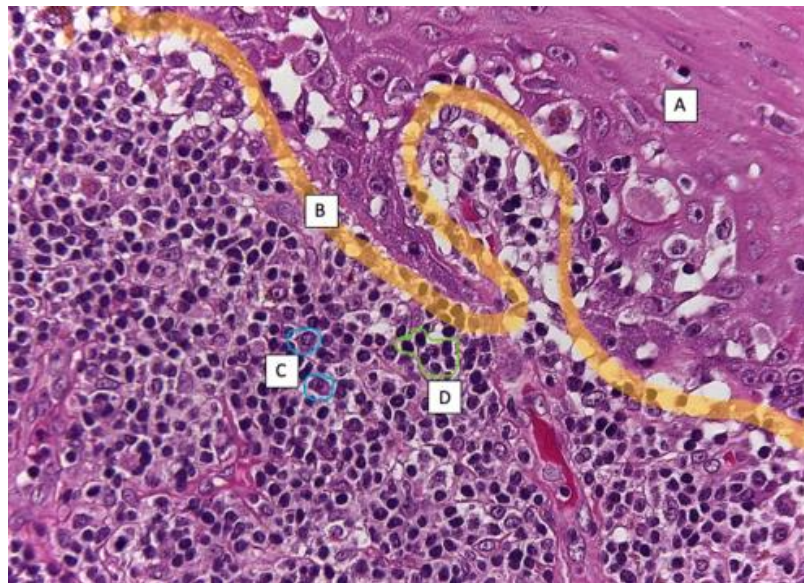


Figura 18. Fotomicrografía teñida con H&E a 400x de mucosa gingival donde se identifica la zona de disrupción de la membrana basal: A. Epitelio; B. Zona de disrupción de la mambrana basal y C. Infiltrado inflamatorio, células plasmáticas; D. Linfocitos. Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial. ³⁶

1.6.2. Inmunofluorescencia directa e indirecta

1.6.2.1 Inmunofluorescencia directa

La inmunofluorescencia directa es aplicada fundamentalmente a la detección de inmunoglobulinas y factores del complemento presentes en una muestra clínica. ^{9,37}

Para esta técnica se requiere la presencia de depósitos de fibrinógeno a lo largo de la membrana basal, depósitos de una o más inmunoglobulinas, o ambos elementos para considerar un diagnóstico compatible con LP. ⁹

En los controles de calidad de los diagnósticos, encuentran que la presencia de fibrinógeno en la membrana basal es el mejor indicador aislado, con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 78%. Con respecto a los depósitos de inmunoglobulinas, los que poseen mayor sensibilidad son los de IgM, siendo tanto estos depósitos como los de IgG, tremendamente específicos. La combinación con mayor calidad diagnóstica (sensibilidad /especificidad) es la formada por depósitos de fibrinógeno y de IgM ⁹.

En estudios como en los de Bagán y Cols demuestran la presencia de fibrinógeno a nivel de la membrana basal en el 85% de los pacientes estudiados, en el tejido conjuntivo subepitelial en el 65%, y en los cuerpos coloides en un 15%. No obstante, la presencia de estos depósitos no puede ser considerada como un dato específico en el diagnóstico del LP, porque se han detectado en otras afecciones como en el lupus eritematoso discoide y sistémico ⁹.

1.6.2.2 Inmunofluorescencia indirecta

Este método es aplicado para la detección de anticuerpos específicos en el suero del paciente frente a un determinado antígeno mediante el uso de un segundo anticuerpo, o a la detección de un antígeno en una muestra clínica ³⁸.

Son pocos los estudios disponibles sobre esta técnica para la detección de LP. Olsen y cols, detectaron un antígeno específico soluble del LP que serviría de marcador específico para distinguirlo de otras lesiones con manifestaciones clínicas y morfológicas similares. Se detectaría en el 80% de los casos y se localizaría a nivel del estrato granuloso y espinoso, pero no en el tejido conjuntivo, estrato basal y córneo ⁹.

1.6.3. OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

A continuación, se describen pruebas auxiliares diferenciales que pueden excluirla de otras enfermedades o de otra naturaleza.

1.6.3.1. Citologías exfoliativas

Se define como el estudio e interpretación de los caracteres de las células que se descaman, natural o artificialmente, de la mucosa oral. Consiste en observar al microscopio la morfología de las células epiteliales superficiales después de su toma, fijación y tinción ⁶. Es una técnica sencilla, no agresiva, relativamente indolora y bien aceptada por los pacientes, por lo que podría ser útil en el diagnóstico precoz del cáncer oral ³⁹.

En algunos estudios se ha sugerido este tipo de estudio para el diagnóstico y control de los pacientes de LPO. Se han observado cambios en el tamaño del citoplasma y en la relación núcleo/citoplasmática en los frotis de pacientes con LP frente a frotis de individuos sanos. Aprecian también cambios epiteliales en mucosas clínicamente sanas de pacientes de LPO ⁹.

1.6.3.2. Citometría

Este tipo de técnica es una de las más interesantes y que ha alcanzado una relevancia más destacada como complemento valioso en el estudio de la

morfología, bioquímica y biología celular. La citometría de flujo es diagnóstica en casos de inmunodeficiencias debidas a déficit de poblaciones linfocitarias, aporta una gran sensibilidad, objetividad y rapidez al analizar simultáneamente diversas características celulares, lo que nos permite conocer gran número de parámetros de cada una de las células que se analizan. De las múltiples aplicaciones de la citometría de flujo, nos interesa su capacidad para determinar antígenos situados en la membrana plasmática celular. Al combinar distintos anticuerpos monoclonales con especificidad para antígenos celulares podemos identificar poblaciones celulares específicas ^{9, 40}.

Los pacientes asintomáticos con LPO pueden ser sometidos a revisiones anuales. En pacientes sintomáticos se recomiendan revisiones a intervalos de 3 a 4 meses. Con este intervalo más corto entre revisiones se pretende optimizar la higiene oral, realizar el control evolutivo de posibles tratamientos farmacológicos y detectar precozmente zonas de mucosa de aspecto irregular. No es excepcional que en pacientes con LPO sintomático se efectúen biopsias de repetición de las zonas de mucosa afectadas para el diagnóstico precoz de posibles displasias. La biopsia con cepillo combinada con la citometría de ADN es una técnica no invasiva que complementa eficazmente el examen histopatológico clásico ⁴².

1.7. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El principal problema en el manejo de estos pacientes es su naturaleza crónica con diferentes periodos de actividad y remisión. El tratamiento va enfocado a eliminar las úlceras, aliviar los síntomas y reducir el riesgo de una posible malignización ²².

En general, el paciente con LPO asintomático no precisa tratamiento. En el LPO sintomático, el tratamiento varía en función de la gravedad de la sintomatología. Por ahora, no se dispone de ningún tratamiento curativo, dado que la etiología del LPO es desconocida ⁴².

Para el tratamiento de LPO el primer paso a tener en cuenta es la eliminación de factores locales que pudieran exacerbar la lesión, algunos de estos son: I. Hábitos orales, que sería evitar el mordisqueo labial, yugal o lingual, así como la eliminación de las superficies anfractuosas dentarias, y se plantea la reparación o sustitución de las prótesis en mal estado, II. Control de placa dental; se ha documentado que en los pacientes con liquen plano de localización gingival, sometidos a tratamientos gíngivo-periodontales (tartrectomías y raspados gingivales) periódicos, una o dos veces al año, estos cuidados son beneficiosos para su evolución. También resulta de utilidad, realizar enjuagues con clorhexidina al 0.2 % (sin alcohol) dos veces al día. III. Control de estrés; en algunos pacientes se ha observado que su lesión empeora cuando están sometidos a estrés o ansiedad y que mejora al controlarlo, IV. Dieta; debe aconsejarse a los pacientes mantener una dieta equilibrada y evitar la ingesta de alimentos que desencadenen dolor o exacerben las lesiones atrófico-erosivas ¹⁶.

El tratamiento se puede clasificar en tres niveles de actuación: I. Tratamientos de aplicación tópica, II. Tratamientos administrados por vía sistémica, y III. Miscelánea.

I. En los tratamientos tópicos encontramos a los corticosteroides tópicos, existen distintas presentaciones (ungüento, aerosol, pastas, colutorios, entre otros), y su elección depende principalmente de la extensión y ubicación de las lesiones orales. Para lesiones localizadas en la encía, el uso de preparados en base a oro o plastibase presentan gran utilidad, ya que son fáciles de aplicar y su adherencia a la mucosa se prolonga en el tiempo. Para lesiones presentes en zonas donde es más difícil retener una crema o ungüentos (lengua, piso de boca, cara interna de mejilla), el uso de enjuagatorios o spray es más recomendable. De todas formas, la combinación de uno o más corticoides en distintas presentaciones tópicas es de gran utilidad ante la presencia de multiplicidad de lesiones ^{16,35}.

En caso de indicar enjuagatorios de corticoides, el paciente debe mantener la solución al menos durante 5 min en boca y evitar enjuagarse, comer o tomar líquidos durante los próximos 30 minutos ³⁵.

Cuando la afectación es gingival y/o en paladar se pueden elaborar unas cucharillas con soporte dentario y cuyo diseño vendrá determinado por la extensión de la lesión. La aplicación del material es de 5 minutos a 30 minutos ¹⁶.

En aquellos pacientes con liquen plano gingival y/ o con afectación difusa que no responde al tratamiento con CT se puede utilizar ciclosporina tópica ¹⁶.

Otro fármaco utilizado es el Tacrolimus que es un macrólido que inhibe la activación de las células T, a una concentración de 10 a 100 veces más baja que la ciclosporina. Han mostrado una efectividad similar a la terapia tópica con corticoides, sin embargo, su costo económico es considerablemente mayor y no están exentos de reacciones adversas severas, para algunos patólogos orales los efectos adversos son mínimos, y no se ha registrado su absorción sistémica, sin embargo se ha descrito un caso de malignización lingual tras la aplicación de tacrolimus ^{16,35}.

La respuesta al tratamiento es rápida pero la mayoría de los pacientes necesitan prolongar el tratamiento y pautar un tratamiento de mantenimiento para evitar las recurrencias ¹⁶.

Y por último se describe el retinoide tópico que ofrece una respuesta completa o parcial de la lesión entre el 71 y el 94%, de los pacientes, pero tras suspender el tratamiento las recidivas son frecuentes. Como efectos adversos se han descrito el enrojecimiento de la mucosa, y sensación de quemazón.

En caso de no haber respuesta o que ésta sea insuficiente con corticoides tópicos, la inyección intralesional de corticoides (betametasona, triamcinolona) es una buena alternativa antes de iniciar terapia sistémica, ya que ha mostrado buena eficacia y seguridad reduciendo el riesgo de posibles reacciones adversas derivadas de la administración sistémica ³⁵.

II. En los tratamientos sistémicos encontramos a los corticosteroides sistémicos, es una alternativa propuesta en situaciones de exacerbación clínica del LPO, es la pauta consistente en una baja dosis de CT por vía oral durante un periodo de tiempo corto, hasta que sean efectivos los CT tópicos ¹⁶.

III. Miscelánea; un ejemplo es la Azatioprina, la cual es empleada para el tratamiento de LP por su efecto inmunosupresor. La utilización Azatioprina de forma tópica, en gel y solución con una base de metilcelulosa, es exitoso para el tratamiento de las lesiones erosivas en pacientes sometidos a trasplantes ¹⁶. También se emplea la fototerapia por medio de aplicaciones de radiaciones ultravioleta de onda larga, de forma única o precedida de la administración oral.

Entre otros tratamientos está el quirúrgico en los cuales se incluyen la escisión, la criocirugía, la utilización de láser, e injertos de mucosa palatina sobre mucosa gingival. El láser de CO2 está indicado en el liquen plano en placa, ya que en otras formas clínicas de LPO las recurrencias son más frecuentes. La utilización del láser CO2 presenta unas ventajas con respecto a la cirugía convencional: eliminación de lesiones extensas, visibilidad del campo operatorio sin hemorragia y postoperatorio con escasas complicaciones ¹⁶.

Otra opción terapéutica incluye la suplementación con hematínicos. Algunos estudios han reportado deficiencia de vitamina B12, ácido fólico, hierro o bien la presencia anemia en pacientes con LPO. La administración del hematínico deficiente ha mostrado mejoría parcial o total en los síntomas asociados a las lesiones orales. Sin embargo, no hay evidencia contundente sobre la efectividad de la terapia en el LPO mediante la suplementación con hematínicos ³².

CAPÍTULO 2. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DEL LIQUEN PLANO ORAL

La etiopatogénesis de LPO aún es incierta, pero se han propuesto varios mecanismos, y es posible que este dada por una reacción autoinmune de las células T citotóxicas CD8+ contra los queratinocitos basales.

A continuación se va a describir los mecanismos inmunológicos que se llevan acabo para el desarrollo de Liquen plano oral. Los cuales son:

1. Respuesta inmune mediada por células específicas de antígeno.
2. Mecanismos no específicos.
3. Respuesta autoinmune.
4. Inmunidad humoral.
5. Micro RNAs.

2.1. Respuesta inmune medida por células específicas de antígeno

El antígeno de liquen plano oral es desconocido, aunque el antígeno puede ser un anti-péptido, lo que define al liquen plano como una enfermedad autoinmune.

Un evento temprano en la formación de lesiones de liquen plano puede ser la expresión de antígenos de queratinocitos o el desenmascaramiento en el futuro sitio de la lesión inducido por fármacos sistémicos, alérgenos de contacto en materiales de restauración dental o pastas dentales, trauma mecánico, infección bacteriana o viral, o un agente no identificado.

Las proteínas de choque térmico se regulan al alza en el liquen plano y se consideran antígenos probables, pero, alternativamente, su sobreexpresión puede ser una vía final común que une una variedad de agentes exógenos.

En este contexto, las proteínas de choque térmico expresadas por los queratinocitos orales pueden ser auto antigénicas en el liquen plano.

Existen controversias sobre el número de antígenos. Las células que se activan en LPO son CD4+ y las células T citotóxicas CD8+. Estas células se activan cuando se presentan ante un antígeno por moléculas MHC de clase II y I respectivamente. Los antígenos que presenta el MHC clase II se procesan a través de una vía celular endosomal. Por el contrario, los antígenos que presenta el MHC de clase I se procesan a través de una vía citosólica. Por lo tanto, el antígeno putativo presentado por el MHC de clase II a las células T colaboradoras CD4+ en LPO puede diferir del presentado por el MHC de clase I a las células T citotóxicas CD8+. Alternativamente, un solo antígeno puede obtener acceso a las vías celulares de presentación de antígeno tanto endosómicas como citosólicas ²⁰.

La respuesta inmune específica a este antígeno no identificado implica lo siguiente:

1. Migración de linfocitos T al epitelio.
2. Activación de los linfocitos T.
3. Destrucción de los queratinocitos.

1. Migración de linfocitos T al epitelio

Se encuentran dos hipótesis sobre este suceso, los cuales son:

1.1. Hipótesis del “encuentro fortuito” , las células T citotóxicas CD8+ específicas de antígeno pionero pueden ingresar al epitelio oral en la vigilancia de rutina. En el epitelio, la célula T puede encontrarse con el antígeno por casualidad.

2.2. Hipótesis de la “migración dirigida”, las citocinas secretadas por el queratinocito dirigen a las células T para que migren hacia el epitelio ²⁰.

2. Activación de linfocitos T al epitelio

El infiltrado linfocítico en el LPO se compone casi exclusivamente de células T, y la mayoría de las células T dentro del epitelio y adyacentes a los queratinocitos basales dañados son linfocitos CD8+ activados. Las células T CD4+ no aumentan en áreas de ruptura de la membrana basal. La unión del antígeno al CPH-I en la célula diana (queratinocito) activa directamente los linfocitos T. Las células CD8+ activadas pueden liberar quimiocinas que atraen linfocitos adicionales y otras células inmunitarias a la lesión de LPO en desarrollo ^{20,21}.

La unión del antígeno al MHC-I en la célula diana (queratinocito) activa directamente las células T citotóxicas CD8+. Éstas expresan solicitud de actividad citotóxica en la superficie del receptor RCA y como consecuencia, se activa la célula T citotóxica. La presentación del antígeno MHC de clase II en LPO puede estar mediada por células de Langerhans (CL) o queratinocitos. La unión del antígeno al MHC-II presente en las células presentadoras de antígeno junto con la secreción de IL-12 activa los linfocitos T cooperadores CD4+. Por lo tanto, la mayoría de los linfocitos de la lámina propia son linfocitos T cooperadores CD4+. A su vez, activan las células T CD8+ mediante la interacción del receptor RCA R con RCA expresado en las células CD8+ y la secreción de IL-2 e IFN- γ ²⁰. (Fig. 19)

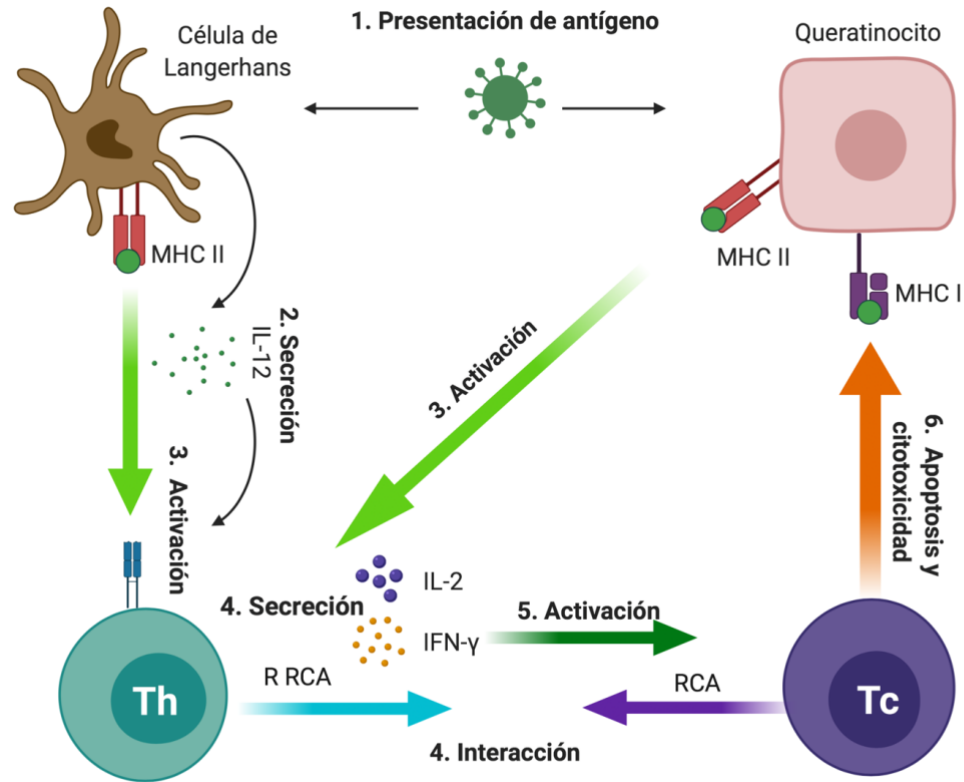


Figura 19. Respuesta inmune mediada por células específicas de antígeno. Migración de linfocitos T al epitelio y su activación ³⁶.

3. Apoptosis de los queratinocitos

Las células T citotóxicas activadas matan a los queratinocitos basales. Se ha propuesto la apoptosis como mecanismo de muerte de los queratinocitos. Las células T citotóxicas secretan TNF- α que desencadena la apoptosis de los queratinocitos ^{20,21}. El mecanismo preciso no está claro. Los posibles mecanismos de apoptosis de los queratinocitos son:

1. TNF- α secretado por células T que se une al receptor R1 de TNF- α en la superficie de los queratinocitos. (Fig. 20)

2. El CD95L (ligando Fas) de la superficie de las células T se une al CD95 (Fas) en la superficie de los queratinocitos. (Fig. 20)

3. Granzima B secretada por células T que ingresa al queratinocito a través de poros de membrana inducidos por perforina ²⁰. (Fig 20)

Todos estos mecanismos activan una cascada de caspasas que da como resultado la apoptosis de los queratinocitos. Por el contrario, se cree que la tasa apoptótica reducida o ausente en las células inflamatorias contribuye al desarrollo de LPO ²⁰.

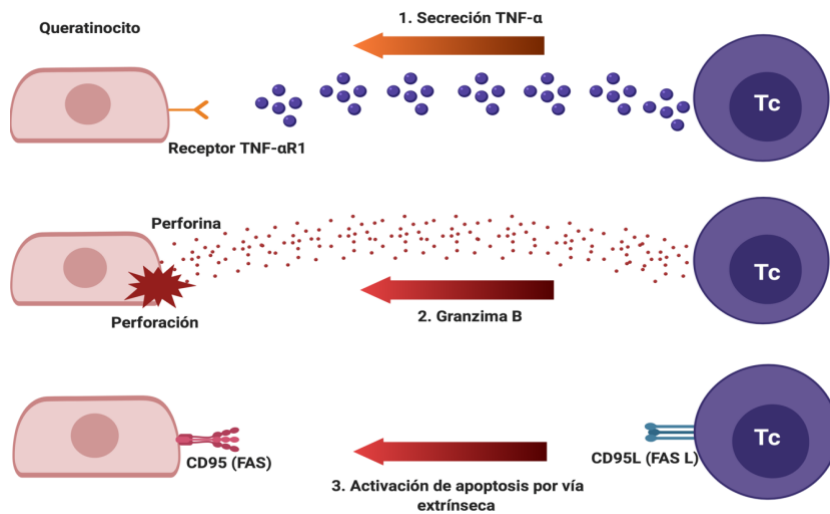


Figura 20. Respuesta inmune antígeno específica mediada por células. Muerte de los queratinocitos basales ³⁶.

2.3. Mecanismo no específico

Algunas de las células T en el infiltrado linfocítico del liquen plano oral no son específicas. Pueden ser atraídos y retenidos dentro de las lesiones de liquen plano oral por varios mecanismos asociados con la inflamación preexistente.

Estos mecanismos están dirigidos al movimiento de linfocitos hacia el epitelio para causar la destrucción de los queratinocitos ²⁰. Los diversos factores propuestos como responsables de la respuesta inmunitaria no específica son:

1. Disrupción de la membrana basal epitelial.
2. Metaloproteinasas de la matriz.
3. Quimiocinas.
4. Células cebadas.

1. Disrupción de la membrana basal.

Los queratinocitos contribuyen a la estructura de la membrana basal al secretar colágeno IV y lámina V en dicha zona, por lo tanto la membrana es necesaria para la supervivencia de los queratinocitos y los queratinocitos para la producción normal de la membrana basal²⁰. (Fig. 21)

Cuando los queratinocitos apoptóticos ya no pueden realizar esta función, desencadenada por las células T citotóxicas CD8+ intraepiteliales puede provocar la interrupción de la membrana basal epitelial en el LPO, lo que permite que los linfocitos T no específicos presentes en la zona subepitelial migren al epitelio^{20,21}. (Fig. 21)

Tanto la apoptosis de los queratinocitos como la ruptura de la membrana basal pueden estar involucradas en la patogenia de la LPO, por ejemplo, la ruptura de la membrana basal puede desencadenar la apoptosis de los queratinocitos y los queratinocitos apoptóticos pueden ser incapaces de reparar la membrana basal rota. Tal mecanismo cíclico puede ser la base de la cronicidad de la enfermedad²⁰.

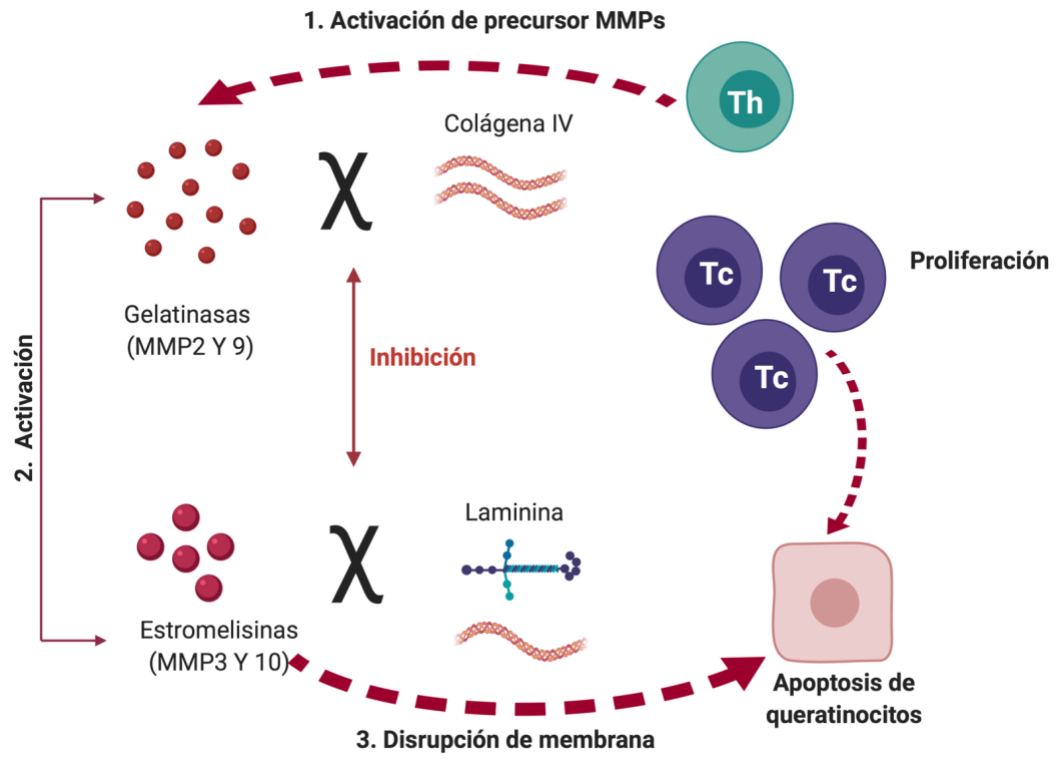


Figura 21. Mecanismo no específico.
Disrupción de la membrana basal ³⁶.

2. Metaloproteinasas de la matriz

La actividad de las Metaloproteinasas (MMP) se regula por los inhibidores endógenos tisulares de metaloproteinasas (TIMP), implicados por tanto en procesos como la proliferación y apoptosis celular y procesos angiogénicos e inflamatorios ⁴¹. Mazzarella y cols, sugieren la implicación de una familia de proteinasas zinc-dependientes, las metaloproteinasas de matriz (MMP), relacionadas con los procesos necesarios para la remodelación tisular, la curación de heridas y la invasión tumoral como son la angiogénesis, la migración celular y la activación proteolítica de factores de crecimiento. La actividad de las MMP se regula por los inhibidores endógenos tisulares de metaloproteinasas (TIMP), implicados tanto en procesos como la proliferación y apoptosis celular y procesos angiogénicos e inflamatorios ¹.

Por lo tanto, la función principal de las MMP es la degradación proteolítica de las proteínas de la matriz del tejido conjuntivo. Las MMP comparten propiedades bioquímicas pero retienen distintas especificidades de sustrato ²⁰.

Las gelatinasas (por ejemplo, MMP-2 y -9) escinden el colágeno IV y las estromelinas (por ejemplo, MMP-3 y -10) escinden el colágeno IV y la laminina. La proteólisis de MMP está regulada por la acción de inhibidores endógenos, incluidos los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP), que forman complejos inhibidores de enzimas inactivos estables con MMP o proMMP. Los activadores de MMP-9 liberados por las células T ayudan a activar pro MMP 9, lo que provoca la interrupción de la membrana basal ²⁰. (Fig. 15)

3. Quimiocinas

Los queratinocitos orales son capaces de secretar una variedad de quimiocinas diferentes luego de la estimulación con citocinas, incluidas las quimiocinas específicas de células T RANTES y MCP-1 ²³.

Las quimiocinas son citocinas proinflamatorias ²⁰. Las citocinas y quimiocinas juntas servirán para reclutar el infiltrado de células T subepiteliales que caracteriza al LPO ²².

En LPO, los queratinocitos secretan RANTES con preferencia a la quimiocina IL-8 específica de neutrófilos. El infiltrado también secreta citocinas específicas de células T, incluidas RANTES, IP-10, MIG, MCP-1 y MIP-1a. Juntos, estos servirán para reclutar el infiltrado en forma de banda subepitelial de células T que tipifican el LPO ²³. RANTES juega un papel crítico en el reclutamiento de linfocitos, monocitos, células asesinas naturales, eosinófilos, basófilos y mastocitos en OLP. CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR9 y CCR10, que son receptores de superficie celular para RANTES, se han identificado en el liquen plano ²⁰. El TNF- α y la quimasa estimulan a las células Tc, como respuesta, estas secretan RANTES, favoreciendo el reclutamiento de células cebadas y células inflamatorias CCR+ dentro de la lesión LPO, y a su vez, activando la degranulación de las células cebadas. Tal mecanismo cíclico puede ser la base de la cronicidad de la LPO²⁰. (Fig. 22).

Además, TNF-a e IFN-g inducen la expresión de ICAM-1 en queratinocitos en LPO. Esto permitirá que las células T se adhieran a los queratinocitos y promueva la invasión de linfocitos intraepiteliales. La expresión de ICAM-1 también puede apoyar la presentación de antígenos de queratinocitos a las células T y la destrucción de queratinocitos por parte de las células T citotóxicas y posiblemente las células NK. La presentación crónica de antígenos por parte de los queratinocitos serviría para estimular una mayor proliferación local y activación de células T específicas de antígeno, lo que daría como resultado una mayor producción de citocinas y la perpetuación de la lesión ²³.

4. Células cebadas

Los estudios han demostrado una mayor densidad de células cebadas en LPO. Aproximadamente el 60 % de los mastocitos estaban desgranulados en LPO, en comparación con el 20 % en la mucosa bucal normal.

Por lo tanto, se ha propuesto que los mastocitos están involucrados en la patogénesis de la LPO ²⁰.

La degranulación de los mastocitos en el LPO libera una serie de mediadores proinflamatorios como el TNF- α , la quimasa y la triptasa. El TNF- α puede regular al alza la expresión de moléculas de adhesión de células endoteliales (CD62E, CD54 y CD106) en LPO que se requiere para la adhesión de linfocitos a las superficies lumenales de los vasos sanguíneos y la posterior extravasación ²⁰.

TNF- α también aumenta la expresión de CCR1 por una variedad de células inflamatorias (incluidas las células T y los mastocitos). Además estimula la secreción de RANTES por parte de las células T. Como ya se describió anteriormente, RANTES atrae mastocitos CCR + y células inflamatorias para desarrollar una lesión de liquen plano oral y desencadena una mayor desgranulación de mastocitos. Tanto el TNF- α como la quimasa estimulan la secreción de RANTES por parte de los linfocitos T que, a su vez, estimulan a los mastocitos para que liberen TNF- α y quimasa ²⁰. (Fig. 22).

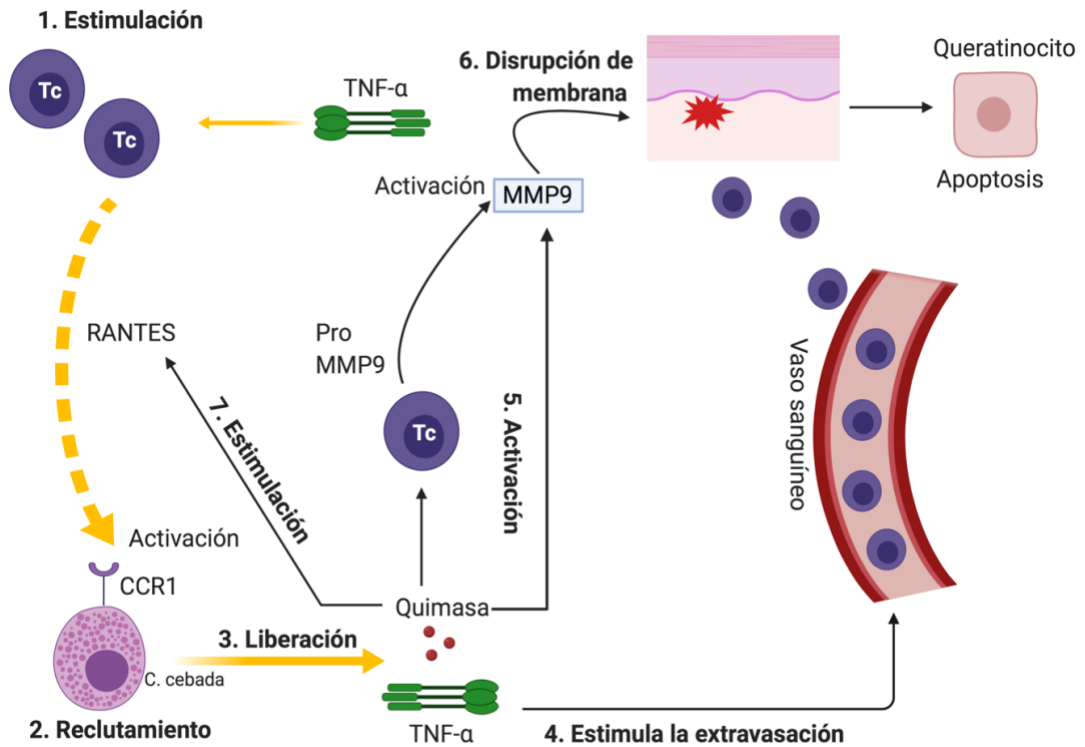


Figura 22. Mecanismo no específico.
Metaloproteinasas de la matriz-quimiocinas-célula cebada ³⁶.

2.5. Inmunosupresión deficiente antígeno-específica en liquen plano oral por pérdida de TGF-β1

El papel de la autoinmunidad en la patogenia de la enfermedad está respaldado por muchas características autoinmunes del LPO, incluida la cronicidad de la enfermedad, el inicio en la edad adulta, la preferencia femenina y las asociaciones con otras enfermedades autoinmunes, así como la disminución de la actividad inmunosupresora en pacientes con LPO y el presencia de células T auto citotóxicas en lesiones de LPO ²⁴.

Se han propuesto cuatro hipótesis que implican una reacción autoinmune en el liquen plano oral, las cuales son:

1. Inmunosupresión específica de antígeno deficiente en liquen plano oral: falta de TGF- β 1.
2. Ruptura del privilegio inmunitario en el liquen plano oral.
3. Apoptosis de queratinocitos y maduración de células de Langerhans en el liquen plano oral.
4. Proteínas de choque térmico.

A continuación se describirán estas hipótesis.

1. Inmunosupresión específica de antígeno deficiente en liquen plano oral: falta de TGF- β 1.

TGF- β 1 tiene efectos inmunosupresores y se ha encontrado una expresión débil en el liquen plano oral. La deficiencia de TGF- β 1 puede predisponer a la inflamación linfocítica autoinmune. La cronicidad del LPO puede deberse, en parte, a un defecto en la vía inmunosupresora de TGF- β 1 que implica:

1. Cantidades insuficientes de células T reguladoras Th3 secretoras de TGF- β 1.
2. Bloqueo de la secreción de TGF- β 1,
3. Secreción de TGF- β 1 no funcional,
4. Expresión defectuosa o inadecuada del receptor de TGF- β 1,
5. Señalización intracelular corriente abajo defectuosa de los receptores de TGF- β 1.

El equilibrio entre la señalización de TGF- β 1 e IFN- γ , puede determinar el nivel de actividad inmunológica en las lesiones de LPO.

La sobreproducción local de IFN- γ por parte de los linfocitos T CD4+ Th1 en las lesiones del LPO regularía a la baja el efecto inmunosupresor del TGF- β 1 y regularía al alza la expresión del CPH clase I de los queratinocitos y la actividad de los linfocitos T citotóxicos CD8+ ²⁰. (Fig. 23).

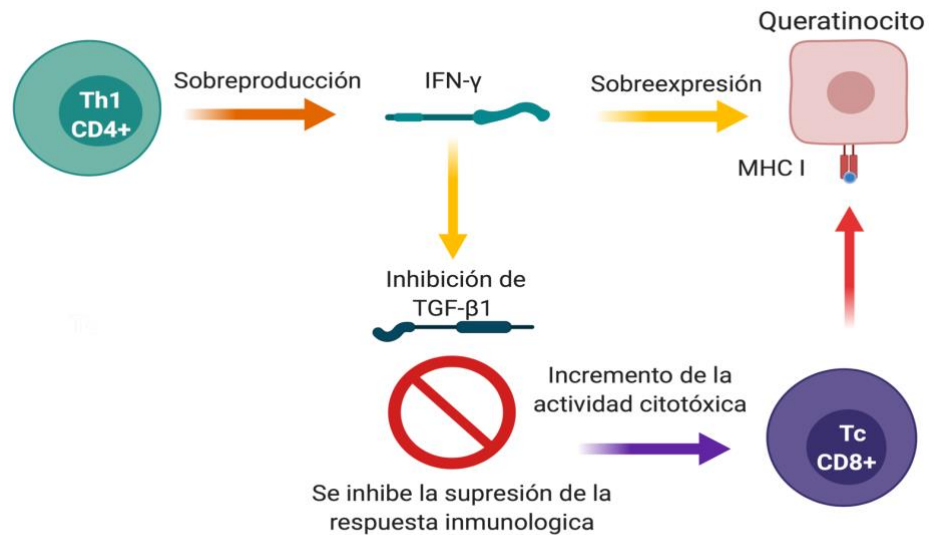


Figura 23. Mecanismo autoinmune.

Inmunosupresión deficiente antígeno-específica en liquen plano oral por pérdida de TGF- β 1³⁶.

2.6. Pérdida del privilegio inmunológico en LPO

El TNF- α derivado de queratinocitos puede desencadenar la apoptosis de las células T a través del TNF-R1. En estudios recientes, el TNF- α se identificó su expresión como una banda continua en las células epiteliales basales, y el TNF-R1 se expresó mediante la infiltración de células T en LPO ²⁰.

El liquen plano oral puede deberse a una falla de los queratinocitos residentes para desencadenar la apoptosis de las células T. La actividad de la enfermedad en el liquen plano oral puede estar determinada por el equilibrio entre la apoptosis de los queratinocitos, desencadenada por las células T infiltrantes, y la apoptosis de las células T desencadenada por los queratinocitos residentes ²⁰.

La mucosa oral normal puede ser un sitio inmune privilegiado, lo que induce la apoptosis de las células T infiltrantes. En estos sitios, el privilegio inmunitario está mediado por el ligando Fas (CD95L), expresado por las células del estroma, que desencadena la apoptosis de las células inflamatorias infiltrantes que expresan Fas (CD95) ²⁰. (Fig. 24)

Los queratinocitos orales CD95L o TNF- α que desencadenan la apoptosis de las células T a través de CD95 o TNF-R1, respectivamente, pueden prevenir la infiltración excesiva de células T en la mucosa oral normal, mientras que la falla de dicho mecanismo puede provocar OLP y posiblemente otras enfermedades autoinmunes de la mucosa oral²⁰.



Figura 24. Mecanismo autoinmune.
Pérdida del privilegio inmunológico en LPO ³⁶.

2.7. Apoptosis del queratinocito y maduración de células de Langerhans

La célula de Langerhans es una presentadora de antígenos profesional que juega un papel clave en el inicio y en la regulación de la respuesta inmune. Se localiza en la epidermis y en otros epitelios estratificados desde donde emigra a los órganos linfoides secundarios para presentar a los linfocitos T aquellos antígenos que penetran por la piel e iniciar la respuesta inmune específica ²⁵.

Para estimular una respuesta de células T, las células dendríticas (CD) y presumiblemente las CL deben pasar por un proceso de diferenciación terminal llamado "maduración" ²⁰.

Los estímulos para la maduración de CD y CL incluyen citocinas inflamatorias (IL-1b, TNF- α), CD40L (CD154) expresado por células T activadas, células necróticas, nucleótidos, intermedios de oxígeno reactivo, neurotransmisores, MMP-9, productos de degradación de la matriz extracelular, trauma mecánico, diversos alérgenos, bloqueo de canales iónicos, agregación de receptores Fc, ARN viral y lipopolisacárido bacteriano ²⁰.

En circunstancias normales, las células presentadoras de antígeno (CPA) que llevan péptidos propios derivados de células apoptóticas no reciben un estímulo de maduración y, por lo tanto, no desencadenan una respuesta de células T autorreactivas. En LPO, los queratinocitos basales apoptóticos son sometidos a endocitosis por CPA seguido de maduración CPA+. Esto puede activar las células T CD4 autorreactivas que se diferencian en fenotipos Th1 o Th2 y promover reacciones autoinmunes mediadas por células o anticuerpos contra los queratinocitos basales ²⁰. (Fig. 25)

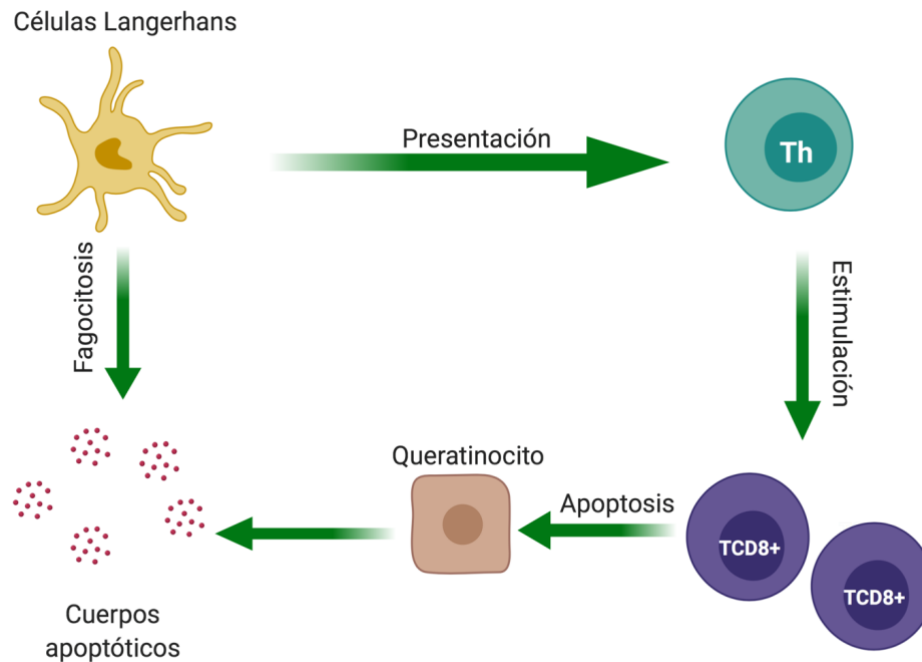


Figura 25. Mecanismo autoinmune.

Apoptosis del queratinocito y maduración de células de Langerhans ³⁶.

2.8. OTROS MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

2.8.1. Proteínas de choque térmico

Las proteínas de choque térmico, son producidas por todas las células en respuesta a varios estímulos externos especialmente en situación de estrés y están relacionadas con la diferenciación, crecimiento y apoptosis celular. En el LPO se encuentra una sobreexpresión de proteínas de choque térmico, pero se especula si es como respuesta a la existencia de la lesión, o es otro factor etiopatogénico que implicaría un origen autoinmune de la lesión ²⁶.

Los queratinocitos en el liquen plano oral muestran una mayor expresión de proteínas de choque térmico. La regulación al alza puede ser provocada por fármacos, infecciones, productos bacterianos y traumatismos. Las células T proliferan en respuesta a estas proteínas. Se sospecha que las proteínas de choque térmico son auto antigénicas para el liquen plano oral. Pero aún se desconoce el antígeno exacto del liquen plano²⁰. (Fig. 26)

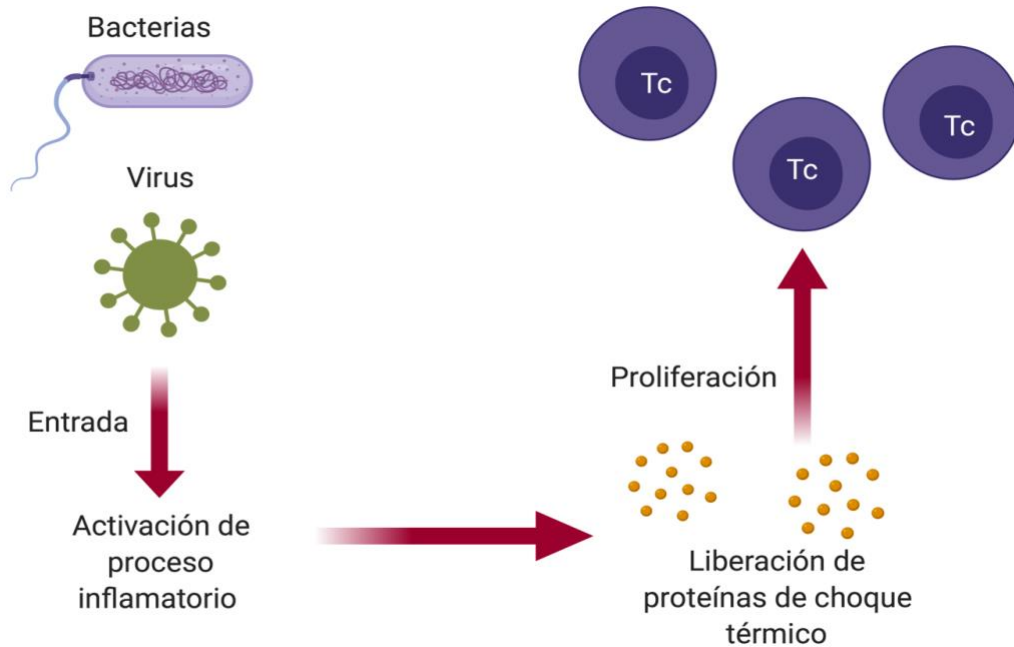


Figura 26. Mecanismo autoinmune.
Proteínas de choque térmico. ³⁶

2.8.2. Inmunidad humoral

Se han identificado anticuerpos circulantes, incluidos autoanticuerpos contra las desmogleínas 1 y 3. Esto indica un papel de la inmunidad humoral en el liquen plano oral. Se necesitan más estudios para conocer el papel exacto de la inmunidad humoral ²⁰.

2.8.3. MiRNAS

Los microARN (miARN) son pequeños ARN no codificantes denominados reguladores maestros del genoma. Su presencia y transferencia intercelular en los exosomas ha llevado a una exploración más profunda de los miARN exosomales, tanto como marcadores como vehículos de señalización ²⁷. En décadas anteriores la creciente evidencia demostró la participación de los exosomas en la proliferación celular, migración, respuesta inflamatoria e inmunomodulación asociada a tumores en diversas enfermedades, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas y enfermedades orales ²⁸.

La mayoría de las células del cuerpo humano, incluidas las células epiteliales, los linfocitos, las células cebadas y las células dendríticas, pueden secretar exosomas, que median las comunicaciones de célula a célula a través del plasma sanguíneo, la leche materna, saliva, ascitis maligna, líquido amniótico, orina y muchos otros fluidos corporales durante diferentes procesos biológicos. Al ser ricos en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, los componentes conservados de las proteínas exosómicas se encuentran principalmente en el interior o en la superficie de los exosomas, lo que contribuye al mantenimiento de la estructura molecular y la homeostasis interna de las vesículas ²⁸.

Los exosomas derivados de diferentes tipos de células muestran diferentes composiciones de lípidos, lo que podría ayudar a los exosomas a dirigirse a las células receptoras y luego adaptarse al espacio intracelular.

La patogenia de la LPO está relacionada con la respuesta inmunitaria específica de las células T. Por lo tanto comprende principalmente estos procesos: activación de las células T por las células presentadoras de antígenos; proliferación, apoptosis, migración y diferenciación de células T; y apoptosis de queratinocitos mediada por células T.

La depresión de la inmunidad mediada por células, por ejemplo, después de tomar ciclosporina, alivia la infiltración de linfocitos en las lesiones y los síntomas clínicos de LPO, con la limitación de un patógeno reconocido de manera incierta como posible antígeno. Las funciones de los exosomas en las respuestas inmunitarias también han atraído una gran atención en el campo de las enfermedades orales ²⁸.

Se han realizado varios estudios en los cuales demostraron que la expresión de miARN específicos de los exosomas en sangre periférica y saliva de pacientes con LPO era diferente a la de individuos sanos ²⁷.

Además, los miARN exosómicos, como biomarcadores, no solo se pueden aplicar a la detección temprana y el seguimiento del progreso de LPO, sino que también ayudan en el estudio de la patogénesis. Los estudios de miARN exosómicos específicos de esta enfermedad indican que estas secuencias de nucleótidos podrían estar involucradas en el desarrollo de LPO. Con suerte, un estudio sobre la función de los miARN exosómicos específicos de LPO podría promover la investigación de la patogénesis de dicha enfermedad. La gravedad de esta puede estar asociada con la modulación de la comunicación celular, la transducción de señales, los procesos metabólicos y expresión génica y, por lo tanto, la regulación de la progresión de LPO, a través de vías de señalización de fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)/proteína quinasa B (AKT) ²⁸.

En estudios descubrieron que los exosomas derivados de la LPO podían aumentar significativamente la proliferación de las células T e inhibir la apoptosis de las mismas²⁷. Por lo tanto, se especuló que los exosomas podrían afectar el progreso de LPO regulando la respuesta inflamatoria mediada por las células T. Además, los exosomas de los distintos subtipos y grados de LPO podrían afectar a los movimientos vitales de las células T en distintos grados.

Los exosomas de los LPO erosivos pueden posiblemente potenciar la respuesta inmunitaria mediada por las células T, lo que conduce al agravamiento de los síntomas clínicos, que se corresponde con una duración relativamente más larga y una mayor tasa de recurrencia de los LPO erosivos ²⁸.

Otro estudio demostró que los exosomas llevaban ARN víricos para contaminar las células no infectadas, lo que indica los mismos mecanismos de infección vírica en la patogénesis de LPO ²⁷. Estudios recientes demostraron que la infección intracelular en los queratinocitos podría dar lugar a un círculo vicioso:

1. Respuesta inmunitaria específica de las células T inducida por la infección.
2. Degeneración de la licuefacción.
3. Disfunción de la barrera epitelial.
4. Agravamiento de la infección vírica.
5. Estimulación de la respuesta inmunitaria local.

La infección persistente a largo plazo inducida por este círculo vicioso podría ser la causa de las características crónicas y a largo plazo de LPO²⁸. Además, los exosomas pueden transportar proteínas infecciosas y ARN virales entre las células para contaminar las células no infectadas, lo que podría ser una fuerza poderosa para la transmisión viral y el escape inmunológico en los mecanismos de infección ²⁸. (Fig. 27)

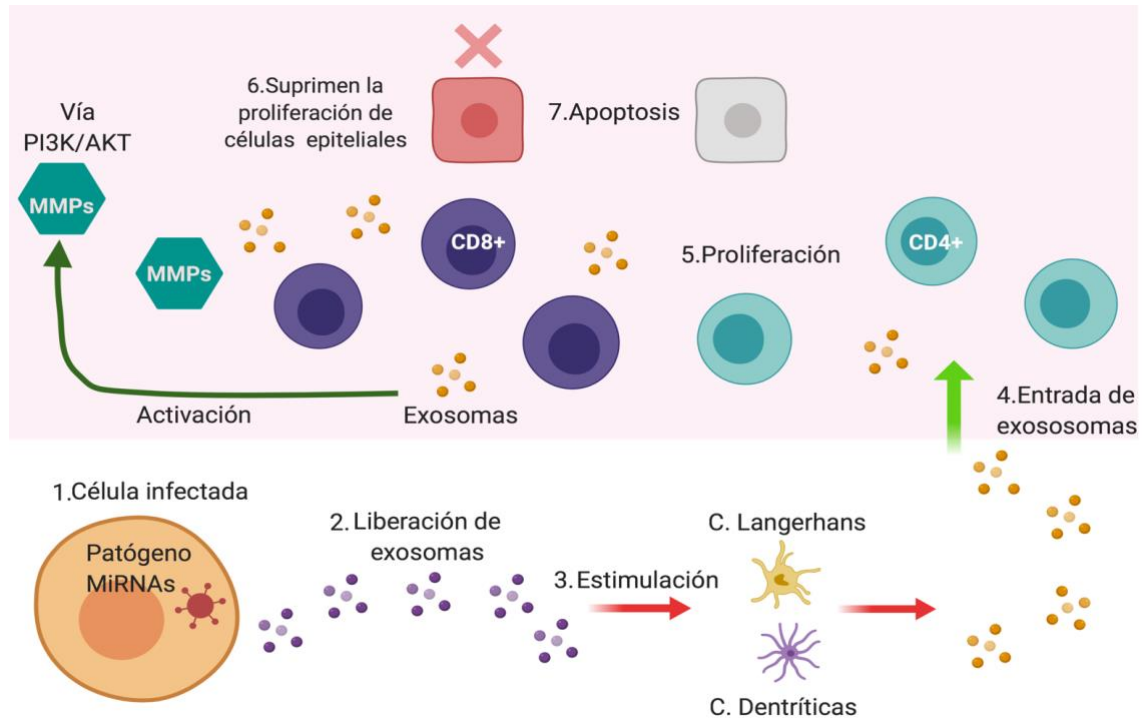


Figura 27. Micro RNAs (miRNAs) ³⁶.

2.8.3.1. p53 en LPO

p53 es el gen supresor de tumor más importante, se le ha denominado "guardián del genoma", juega un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad del genoma, progresión del ciclo celular, diferenciación celular, reparación del DNA y apoptosis. Un alto porcentaje de carcinomas epidermoides de cavidad oral tienen niveles elevados de expresión de p53 (15-60%) ²⁹.

El tipo natural de p53 acumulado se une al DNA y estimula la transcripción de varios genes que intervienen en los dos efectos principales de p53: la detención del ciclo celular y la apoptosis. Aunque en otros tipos de tumores, la sobreexpresión de p53 es un acontecimiento tardío, en cavidad oral se puede observar en fases más iniciales ²⁹.

La proteína p53 inactiva se localiza en el citoplasma a baja concentración y tiene una vida media relativamente corta, de unos 20 minutos. Bajo estas condiciones, la proteína p53 debe recibir señales o sufrir modificaciones que la activen convirtiéndola en proteína funcional ³⁰.

La inactivación de p53 es un fenómeno frecuente, esto se debe a mutaciones, a la presencia del virus del VPH y a otras alteraciones moleculares que se producen en la vía de p53. Los estudios que investigan la expresión de p53 en el LPO han sido revisados recientemente por Ebrahimi y otros. En su gran mayoría, incluyeron informes basados en la inmunohistoquímica y sus resultados variaron significativamente, con porcentajes de expresión informados que oscilaban entre el 0 y el 100%. No obstante, la mayoría de ellos encontraron una expresión significativamente mayor en el LPO que en la mucosa oral normal. Dado que la expresión de p53 se ha identificado como una respuesta al daño del ADN, algunos investigadores interpretan la identificación de p53 en el tejido del LPO como una indicación de potencial precanceroso. Otro concepto es que la elevada expresión de p53 en el LPO es el resultado de una mayor proliferación celular. Lo que aún no está claro es el mecanismo subyacente que impulsa la expresión de p53 en un porcentaje significativo de casos de LPO, pero como la expresión de p53 en la LPO es comparable a la observada en las lesiones orales displásicas, se considera un signo de potencial maligno ³¹.

Además, las elevadas tasas de proliferación registradas para el recambio del epitelio oral en la LPO también pueden crear un estrés de replicación. Estas condiciones deberían activar el punto de control de la 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 acabará superando la capacidad de reparación de la célula, prediciendo la aparición de inestabilidad genómica y, finalmente, la inactivación selectiva de p53. Consecuentemente, esto daría lugar a la progresión hacia la malignidad.

Sin embargo, este escenario requiere validación experimental, a pesar de la presencia de evidencias experimentales compatibles con él ³¹.

En otra de las investigaciones de González Moles y cols (2007) se estudia la expresión de p53 y su papel en la patogenia del LPO, no encontrando asociación estadísticamente significativa entre los niveles de la proteína p53 y el marcador de apoptosis caspasa-3. Por ello, concluyen que la proteína p53 desempeña en el liquen plano un papel reparador del ADN, solo asociándose a malignización del LPO en caso de mutación del gen que la codifica ⁴¹.

2.8.3.2. FoxP3

FoxP3 es un factor regulador de la transcripción, que participa directamente en la diferenciación, maduración, y el mantenimiento de la función de las células CD4 + Y CD25 +. Ha sido definido por diversos autores como el gen maestro controlador del desarrollo y función de las células reguladoras y es considerado el principal marcador molecular ^{32,33}.

Las células T reguladoras CD4+ , CD25+ y Foxp3+, son importantes en el liquen plano oral. Se realizó un estudio donde se midieron y compararon los niveles de expresión de Foxp3 en explantes de lesiones orales y células T CD4+ CD25+ de 32 pacientes con LPO, con 10 sujetos sanos como grupo de control ³². Los niveles de expresión de ARNm de Foxp3 en los explantes de lesiones orales y células T CD4+ CD25+ circulantes en pacientes con LPO fueron significativamente más altos que los del grupo control ³². En pacientes con lesiones clínicamente erosivas, la expresión de ARNm de Foxp3 fue significativamente menor en células T CD4+ CD25+ circulantes. Los niveles de proteína Foxp3 en LPO reticular fueron significativamente más altos que los del LPO erosivo y el grupo de control.

Las lesiones de LPO atrófico/erosivo mostraron una mayor proporción de células que expresan Foxp3 que las lesiones de LPO reticular ³². (Fig. 28).

Este estudio indicó que la expresión de Foxp3 en pacientes con LPO está asociada con la gravedad y la duración del trastorno, lo que sugiere una supresión inmunitaria alterada en el desarrollo, el curso clínico y la capacidad de respuesta al tratamiento ³².

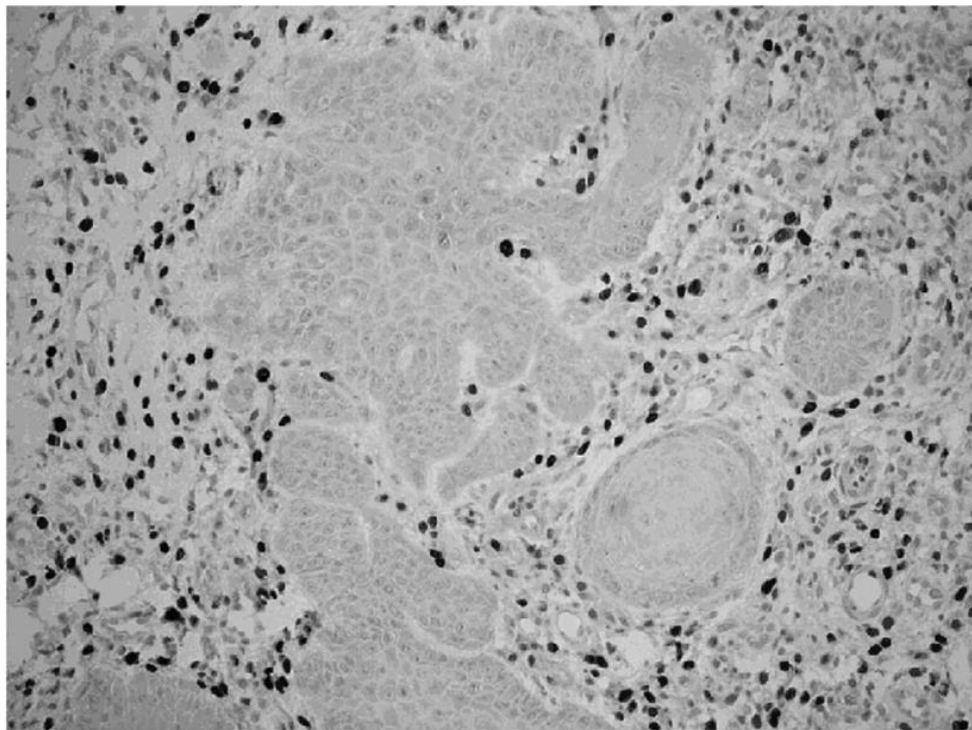


Figura 28. Tinción inmunohistoquímica de Foxp3. Expresión nuclear evidente en LPO con estreptavidina-peroxidasa (Aumento, x200)³³.

2.8.3.3. IL33 e IL35 mRNA

El liquen plano oral (LPO) es un trastorno inmunológico complejo, mediado en parte por la liberación de citocinas por parte de las células T activadas. Recientemente, se ha descrito el papel de nuevas citocinas, incluidas IL33 e IL35, en varias enfermedades inflamatorias crónicas, aunque aún no se ha investigado la expresión de estas citocinas en LPO. IL33, un miembro de la superfamilia de citocinas IL-1, funciona como una "alarmina" liberada después de la necrosis celular para alertar al sistema inmunitario sobre daño o estrés en los tejidos. IL35, un miembro de la familia de citocinas IL12, es producido por las células T reguladoras y suprime la respuesta inmune³⁴.

La interleucina IL 33 funciona como una citocina tradicional y como un factor nuclear intracelular que regula la transcripción génica. Induce citocinas Th2 en las células Th2 y en las células inmunitarias innatas y puede promover enfermedades relacionadas con Th2, como enfermedades alérgicas de la piel, dermatitis atópica, neoplasias malignas de la piel y enfermedades ampollas autoinmunes, principalmente a través de los macrófagos. IL33 se expresa constitutivamente en los núcleos de las células epiteliales, las células endoteliales y los fibroblastos, donde funciona como un factor nuclear con propiedades reguladoras ³⁴.

IL35, una citocina inmunosupresora, es miembro de la familia de citocinas IL12. Inicialmente, se pensó que la IL35 era secretada solo por las células T reguladoras estimuladas (Tregs), pero se descubrió que la producían tanto las células dendríticas como las células B. Preferentemente, activa las células similares a Th1 en presencia de un fuerte desafío antigénico agudo y ayuda a eliminar la infección al mejorar la destrucción microbiana por parte de los macrófagos.

Sin embargo, en condiciones más fisiológicas o durante infecciones crónicas, la IL35 suprime directamente la proliferación de células T efectoras y, por lo tanto, previene el daño tisular excesivo. También se ha demostrado que IL35 estimula las células T efectoras para expresar EB13 y p35, lo que indica su capacidad para convertir las células T efectoras humanas en Tregs inducidas. La reducción de la expresión de IL35 se ha asociado con múltiples trastornos inflamatorios, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide ³⁴.

La expresión topográfica y celular de IL33 sugiere un posible papel en el reclutamiento celular, mientras que IL35 puede tener un papel de control para limitar la extensión del daño tisular. Sin embargo, se requieren más investigaciones para determinar la fuente celular precisa de ambas citocinas y confirmar su funcionalidad en la fisiopatología de la LPO ³⁴.

El papel de la IL-33 en la fisiopatología de las lesiones del LPO aún no está del todo claro. La presencia de IL-33 ha sido reportada en las lesiones y en el suero de pacientes con diversas enfermedades alérgicas y autoinmunes ⁴³.

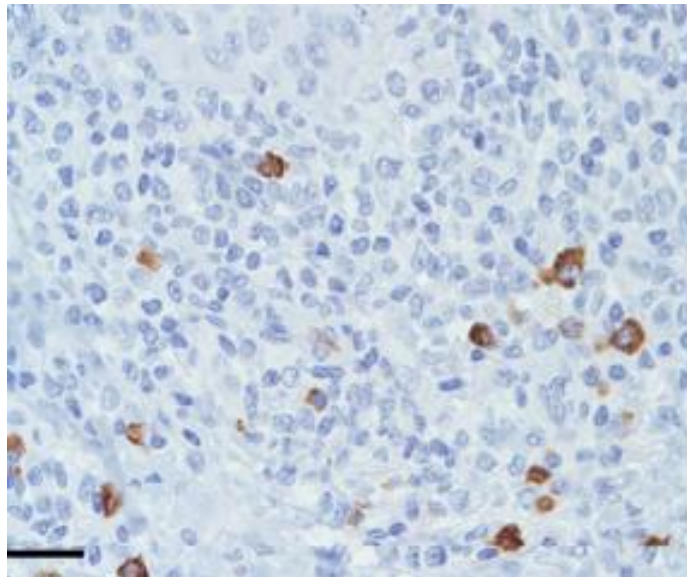


Figura 29. IL35 LPO ³⁴.

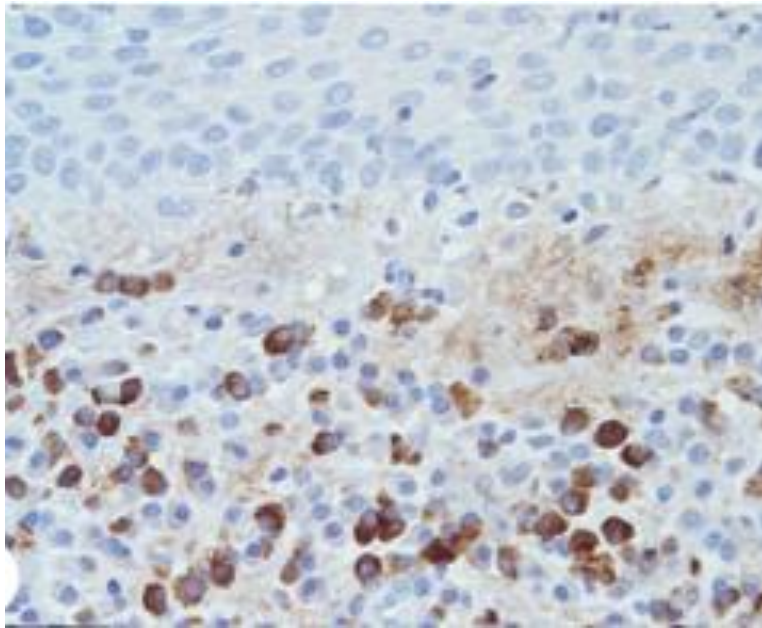


Figura 30. IL35 en LPO ³⁴.

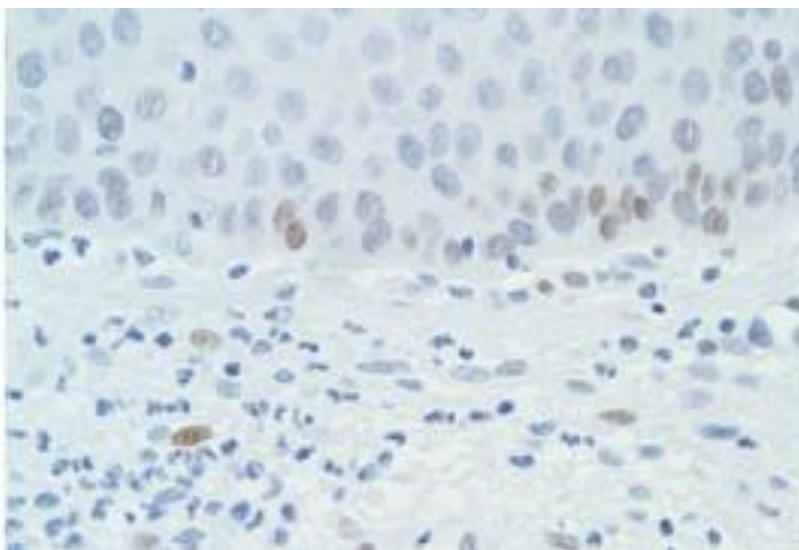


Figura 31. IL33 en LPO ³⁴.

3. CONCLUSIONES

El Liquen Plano Oral, es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la mucosa oral, la edad más afectada es entre los 30 y 60 años, en cuanto al sexo se ha encontrado con mayor prevalencia en mujeres después de los 50 años.

Las manifestaciones clínicas del LPO pueden tener diferentes patrones clínicos como: estrías, placas y pápulas blancas, atróficas o eritematosas, erosivas y ampollas. Los sitios más comunes donde se puede presentar son en la mucosa bucal, la lengua, encía, seguidos de la mucosa labial y el bermellón del labio inferior.

La etiología de liquen plano oral aún se desconoce, se han realizado varios estudios donde se menciona que se puede desarrollar por varios mecanismos, uno de los principales es por una reacción autoinmune mediada por células T citotóxicas, en cual hay una destrucción de los queratinocitos, por lo tanto hay un cambio en la piel o mucosa.

También se puede desarrollar por otros mecanismos, ya sea por genética, medicamentos o por cuestiones autoinmunes. Es importante tener conocimiento de dicha enfermedad ya que en varias ocasiones se puede confundir con otras enfermedades que clínicamente se podrían parecer, por eso es esencial la identificación patológica donde se podrá observar las células presentes y el cambio que se presentará en dicho tejido.

El tratamiento va enfocado a eliminar las úlceras, aliviar los síntomas y reducir el riesgo de una posible malignización. Para el tratamiento de LPO el primer paso a tener en cuenta es la eliminación de factores locales que pudieran exacerbar la lesión, algunos de estos son: I. Hábitos orales, que sería evitar el mordisqueo labial, yugal o lingual, así como la eliminación de las superficies anfractuosas dentarias, y se plantea la reparación o sustitución de las prótesis en mal estado, II. Control de placa dental, III. Control de estrés; en algunos pacientes se ha observado que su lesión empeora cuando están sometidos a estrés o ansiedad y que mejora al controlarlo, IV.

Dieta; debe aconsejarse a los pacientes mantener una dieta equilibrada y evitar la ingesta de alimentos que desencadenen dolor o exacerben las lesiones atrófico-erosivas.

Por otra parte, participar en la elaboración del “Manual electrónico de correlación clínico patológica de liquen plano oral”, fue esencial para contribuir en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad, ya que se realizaron esquemas detallados de estos mecanismos que conllevan al desarrollo de LPO, así como, su correlación clínica. También fue de ayuda la consulta de los artículos científicos y los estudios que se realizaron para entender el inicio de esta enfermedad, cabe mencionar que aunque es desconocida su etiopatogenia, varios autores proponen distintas causas a partir de las cuáles se puede desarrollar, así como el tipo de células que están involucradas para de esta manera poder realizar un diagnóstico acertado.

Es importante que como odontólogos profesionales tengamos el conocimiento para la identificación de las enfermedades que se pueden presentar en la cavidad bucal, para realizar el diagnóstico diferencial, estableciendo un plan de tratamiento de acuerdo a la necesidad de cada paciente.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- (1) Bascones-Ilundain C, González Moles MA, Carrillo de Albornoz A, Bascones-Martínez A. Liquen plano oral . Aspectos clínicos, etiopatogénicos y epidemiológicos. Av. Odontoestomatol 2006; 22-1: 11-19.
- (2) Dra. Myrna Rodríguez Acar, Dra. Patricia Carbajal Pruneda. Liquen plano. Revisión de la literatura. Rev Cent Dermatol Pascua. Vol. 15, Núm. 3. Sep-Dic 2006
- (3) María Elena Pereda Rojas, Yamily González Cardona, Luis Wilfrido Torres Herrera. Actualización sobre liquen plano bucal. Artículo de revisión. Vol.20 no.3 Holguin. 07-16.
- (4) Márcia Rodrigues Payeras, Karen Cherubini, Maria Antonia Figueiredo, Fernanda Goncalves Salum. Oral Lichen Planus: Focus on etiopathogenesis. PUCRS, Brazil. 2013.
- (5) Francisco Germán Villanueva-Sánchez, Lilia Haidé Escalante-Macías, Graciela Zambrano-Galván, Juan Carlos Cuevas-González, Ixchel Araceli Maya-García. Oral lichen planus. Case report and literature review. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):424-430.
- (6) Adriana Colonia, Luis Fernando Vélez. Liquen Plano Oral. Revista CES Odontología Vol. 24 - No. 2 2011.
- (7) Leonardi N, Caciva R, Piemonte ED, Brusa M, González C, Garay ME, Pánico RL. Liquen plano oral. Reporte de un caso y revisión de la literatura. 2020;5(2):73-77.
- (8) Alan Motta do Canto, Ronaldo Rodrigues de Freitas, Hellena Muller, Paulo Sergio de Silva Santos. Oral lichen planus: clinical and complementary diagnosis. An brass Dermatol. 2010;85(5):669-75.

- (9) Blanco Carrión, Otero Rey, Peñamaría Mallón, Diniz Freitas. Diagnóstico del liquen plano oral. *Av. Odontoestomatol* 2008; 24(1): 11-31.
- (10) Clara Inés Vergara Hernández, Antonio Díaz Caballero, Lía Barrios García. Liquen plano en cavidad oral. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Vol 49, No. 4.* 2011.
- (11) A. Alfaro-Rubio, R. Botella-Estrada, C. Serra-Guillén, C. Requena, E. Nagore, L. Hueso, B. Llombart, O. Sanmartín, C. Guillén. Liquen plano anular y atrófico. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38(1):41-44)
- (12) L. Martínez Casimiro, JJ Vilata Corell. Liquen plano. *Med Cutan Iber Lat Am* 2008;36(5):223-231
- (13) Babu A, Chellaswamy S, Muthukumar S, Pandey B, Jayaraj M, Francis S. Bullous liquen plano: informe de caso y revisión. *J Pharm Bioall Sci* 2019; 11, Suppl S2: 499-506
- (14) Michael M. Bornstein, Peter A. Reichart, Luca Borradori, Helmut Beltraminelli. El liquen plano oral. Parte 1: Clínica de los exantemas mucocutáneos. *Quintessence (ed. esp.) Vol.24.No.3.* 2011. 155-160.
- (15) Carrera Torres A., Cobos Fuentes M.J., Gallardo Castillo I., Caballero Aguilar J., Martínez-Sahuquillo Márquez A. Chemiluminescence as a screening method in oral cancer. *Av Odontoestomatol vol.27 no.6 Madrid nov./dic.* 2011.
- (16) García-Pola Vallejo, MJ, García Martín JM. Tratamiento del liquen plano oral: una revisión. *Av. Odontoestomatol* 2008; 24 (1): 45-53.
- (17) Eduardo Anitua. Treatment of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with PRGF-Endoret: a case report. *Nov/Dic.* 2017.
- (18) Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. Liquen plano oral. Naturaleza, aspectos clínicos y tratamiento. *RCOE* 2004;9(3):395-408.

- (19) Zunt S. Oral Lichen Planus As An Emergent Disease. Gaceta médica de Bilbao – VOL. 98 – N.o 4 – Oct.-Dic. 2001.
- (20) M.R. Roopashree, Rajesh V Gondhalekar, M.C Shashikanth, Jiji George, S.H Thippeswamy, Abhilasha Shukla. Pathogenesis of oral lichen planus- a review. Journal of oral pathology and medicine (2010). 729-734.
- (21) Aguado Gil J.M., Rubio Flores D. Apoptosis and oral lichen planus. Actual state. Av odontoestomatol vol.25, no.1. Madrid. Enero- Febrero 2009.
- (22) Jesús López Espinosa. Etiopatogenia del liquen plano oral. Gaceta dental. Madrid. Marzo 2009.
- (23) Thornhill MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. Acta Odontol Scand 2001;59:174–177. Oslo. ISSN 0001-6357.
- (24) Patricia A. Nogueira,MD, Sueli Carneiro,MD, PhD, and Marcia Ramos-e-Silva. Oral lichen planus: an update on its pathogenesis. International Journal of Dermatology, 2015,54, 1005–1010
- (25) Ladys Sarmiento, Sandra Peña. La célula de langerhans. Revista nacional de salud biomédica. vol.22. Núm 4(2002).
- (26) Jesús Berasaluce Gascón. Aportaciones al conocimiento de la comorbilidad de liquen plano oral y patología tiroidea. Universidad de Oviedo. Septiembre (2015).
- (27) Rahul Bhome, Filippo Del Vecchio, Gui-Han Lee, Marc D. Bullock, John N. Primrose, A. Emre Sayan, Alex H. Mirnezamia, Exosomal microRNAs (exomiRs): Small molecules with a big role in cancer. Cancer Lett. 2018 Apr 28; 420: 228–235.
- (28) Congcong Li, Hong He, Jiaqin Wang, Xinyu Xia, Mengyun Zhang, Qingzhu Wu. Possible roles of exosomal in the pathogenesis of oral lichen planus. Am J Transl Res. 2019;11(9):5313-5323.

- (29) Santos-García A, Abad-Hernández MM, Fonseca-Sánchez E, Cruz Hernández JJ, Bullón-Sopelana A. Expresión proteica de P53 y proliferación celular en leucoplasias orales. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:1-8.
- (30) Augusto Silva, Ana Gutiérrez del Arroyo, Carmen Arias e Iciar Lazaro. Estructura, regulación y funciones del gen supresor de tumores p53. CIB. CSIC. Velázquez 144, 28006 Madrid.
- (31) Eleni A. Georgakopoulou, Marina D. Achtari, Michael Achtaris, Periklis G. Foukas, Athanassios Kotsinas. Oral Lichen Planus as a Preneoplastic Inflammatory Model. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012: 759626.
- (32) José Luis González Parias, Victoria E. Duque Giraldo, Margarita M. Velásquez-Lopera. FOXP3: Controlador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales. Vol. 29. Núm. 2. páginas 74-84 (Abril - Junio 2010).
- (33) Lei Lei, Lihua Zhan, Weixia Tan, Shaohua Chen, Yangqiu Li, Mark Reynolds. Foxp3 gene expression in oral lichen planus: a clinicopathological study. *Molecular medicine reports.* January 24, 2014. 928-934
- (34) L. R. Javvadi, Parachuru · T. J. Milne, G. J. Seymour, · Alison M. Rich. Expression of IL33 and IL35 in oral lichen planus. *Archives of Dermatological Research,* 2018.
- (35) M Jajam Maturana, S Niklander Ebensperger. Oral lichen planus: recommendations for diagnosis and treatment. *Av Odontostomatol* vol.38 no.1 Madrid ene./mar. 2022 Epub 28-Mar-2022.
- (36) Claudia Patricia Mejía Velázquez, Lila Areli Domínguez Sandoval, Karen Celic Lara Rodríguez, Ximena Ávila Reyes, Elba Rosa Leyva Huerta, Javier Portilla Robertson, César Augusto Esquivel Chirino. Manual electrónico de correlación clínico-patológica de enfermedades autoinmunes con repercusión oral. Programa UNAM-DGAPA PAPIME PE212820.

- (37) Lima MR, Hoffmann SMS, Studzinski MS, Passoni GNS. Oral lichen planus from diagnosis to treatment. *Craniofacial Research Connection Journal*. 2022;2(33-40)
- (38) Diya F. Mutasim, MD, Brian Adams, MD cicinnati. Immunoflouescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 803-22.
- (39) Diniz-Freitas M, García-García A, Crespo-Abelleira A, MartinsCarneiro JL, Gándara-Rey JM. Aplicaciones de la citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer oral. *Med Oral* 2004;9:355-61.
- (40) Manuel Ramírez Orellana. Citometría de flujo: qué puede aportar el diagnóstico hematológico en pediatría. Vol.10. Núm.5. 2012(282-285)
- (41) Aguado Gil JM, Rubio Flores D. Apoptosis y liquen plano oral. Situación actual. *Av. Odontoestomatol* 2009; 25 (1): 11-18.
- (42) Michael M. Bornstein, Peter A. Reichart, Luca Borradori, Helmut Beltraminelli. El liquen plano oral. Parte 2: Tratamiento, seguimiento y transformación maligna. Vol. 24. Núm.7. 2008. 363-368.
- (43) Carvalho, MFMSd, Cavalieri, D., Do Nascimento, S. *et al*. Los niveles de citoquinas y el microbioma salival juegan un papel potencial en el diagnóstico del liquen plano oral. Informe científico 9 , 18137 (2019).