

CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas «Victoria de Girón»

**Anticuerpos del virus de la hepatitis C en pacientes con
liquen plano bucal****Hepatitis C virus antibodies in patients with oral lichen planus**

Mónica Elena Fernández Jiménez¹, Irene Rodríguez Pérez², Josefa Miranda Tarragó³, Zenia Batista Castro⁴

¹Asistente de Histología. Email: monica.fdez@infomed.sld.cu

²Profesor Titular de Histología. Doctora en Ciencias Médicas. Email:
irene.rodriguez@infomed.sld.cu

³Profesor Titular de Oncología. Email: jmte@infomed.sld.cu

⁴Asistente de Histología. Email: zenia.batista@infomed.sld.cu

RESUMEN

El liquen plano bucal es una enfermedad inflamatoria crónica cuya etiología permanece desconocida. Se acepta que representa una respuesta inmune mediada por células, en la que existe una interacción linfocito-epitelio, que culmina con la degeneración del estrato basal epitelial. Se ha planteado una alta asociación con enfermedades hepáticas crónicas, como es el caso de la Hepatitis C, no teniendo reportes de estudios similares en nuestro país, por lo que se realizó la detección de anticuerpos al virus de la Hepatitis C a 51 pacientes de liquen plano bucal procedentes de la consulta de Patología Bucal de la Facultad de Estomatología, atendidos durante el período de 1991-2001 y a 45 controles, mediante una técnica de inmunoensayo con el objetivo de determinar el grado de asociación entre ambas entidades. Encontramos que tres pacientes resultaron positivos y sólo uno del grupo control; sin embargo, la relación entre estas dos enfermedades no se logró establecer, debido probablemente a los bajos índices de seroprevalencia registrados en nuestro país y quizás también al pequeño tamaño de la muestra.

Palabras clave: Liquen plano bucal, Hepatitis C, virus de la Hepatitis C, VHC.

ABSTRACT

Oral lichen planus is a chronic inflammatory disease of unknown etiology. It is considered that it represents an immune answer mediate by cells in which there exists an interaction lymphocyte-epithelium that ends with the basal layer degeneration. It has been reported a high association with chronic hepatic diseases, as hepatitis C, not having a similar researches reports in our country, that's why we propose ourselves to determine the degree association between both entities. It was made the detection of antibodies to the hepatitis C virus to 51 patients with oral lichen planus, who were assisted in the Department of Oral Pathology of the Dentistry Faculty of Havana Medical Institute since 1991 to 2001 and 45 controls through the immunoassay technique. We found 3 patients positive and only one from the control group. However the relation between these 2 disease couldn't be establish probably due to the low rates of serum prevalence registered in our country and may be because the small sample size.

Key words: Oral lichen planus, Hepatitis C, Hepatitis C virus, HCV.

INTRODUCCIÓN

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria y eruptiva de la piel, de marcha subaguda o crónica, que puede involucrar las mucosas, sobre todo la bucal.¹ La mayoría de los pacientes que lo padece no tiene lesiones en la piel al presentarse las manifestaciones bucales, las cuales muchas veces no llegan a manifestarse.²

El liquen plano bucal (LPB) afecta de 0,5 a 2% de la población, con una predilección por el género femenino y una edad media comprendida entre la cuarta a quinta décadas de la vida.³

El diagnóstico positivo se realiza sobre la base de criterios histopatológicos, entre los que se encuentran la hiperqueratosis, la degeneración hidrópica del estrato basal y el infiltrado inflamatorio subepitelial «en banda».⁴

Su etiología permanece desconocida, se ha postulado que pudiera existir una causa genética, aunque no se ha demostrado que esta tenga asociación significativa con ningún antígeno de reconocimiento inmunológico.⁵

Se ha descrito una serie de factores que puede actuar como desencadenante de las lesiones y que puede modular su evolución. Estos factores se pueden clasificar en dos grupos:

- Locales: Metales de restauración dental, traumatismos por dientes irritantes y prótesis; y el hábito de fumar.
- Generales: Psicósomáticos, *Diabetes mellitus*, medicamentos y enfermedades
- hepáticas.

En la actualidad, se acepta que representa una respuesta inmune mediada por células, en la que existe una interacción linfocito-epitelio, que culmina con la degeneración del estrato basal-epitelial.

Respecto a esta interacción, se han planteado dos hipótesis; la primera, propone que existiría una alteración antigénica en los queratinocitos, producida por agentes desconocidos, los que estimularían el proceso inmunitario contra ellos. La segunda, por el contrario, postula que una reacción primaria inmunológica sería la causante del daño de los queratinocitos. En cualquiera de las dos situaciones, no se conoce cuál es el estímulo que pone en marcha el proceso.⁵

Numerosos investigadores han reportado una posible asociación entre liquen plano y enfermedad crónica hepática,⁶⁻¹⁴ especialmente, cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica activa. De esta forma, en Japón ha sido reportada una frecuencia incrementada de LPB, asociado a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).¹⁵

La ocurrencia simultánea de liquen plano con VHC fue reportada por primera vez por Mokni y col., en 1991,¹⁶ y la misma ha sido determinada mediante estudios epidemiológicos. En áreas donde la infección por VHC es altamente prevalente como en el Sur de Europa y Norte de Japón, entre 12 y 62% de pacientes con LPB, pueden tener infección por VHC,¹⁶⁻²⁰ en contraste con Inglaterra, Holanda y Escocia, donde la infección por VHC en pacientes con LPB no ha sido encontrada.²¹⁻²³

La patogénesis de esta asociación no está clara, pero puede deberse a citotoxicidad mediada por células. Al respecto, un estudio reciente sugirió la posibilidad de que VHC ejerza una acción indirecta mediante, posiblemente, la inducción de citoquinas y linfocinas.²⁴

Más recientemente, Lodi (2006),²⁵ realiza una revisión, desde 1966 hasta 2003, incluyendo prevalencia de VHC en pacientes con LPB, y se reporta una prevalencia de VHC de 0 a 62% en individuos con LPB. El autor refiere que no se pueden realizar firmes conclusiones, debido a la variabilidad y naturaleza de los diferentes estudios realizados.

Al hacer la revisión de la literatura, es posible observar una gran discrepancia en los resultados reportados, lo cual podría deberse a diferencias en la prevalencia de la infección por VHC, a los diferentes métodos seleccionados para estos estudios, o a factores epidemiológicos desconocidos.

No se recogen antecedentes en Cuba de estudios, en los cuales se proponga que el virus de la Hepatitis C pudiera constituir un posible factor etiológico en el liquen plano bucal; sin embargo, en el mundo son muchas las investigaciones que se realizan al respecto, por lo que consideramos necesario la realización de este estudio, dada la incidencia actual de pacientes con liquen plano bucal y con Hepatitis C, que tiende a elevarse, sin aún establecerse relación definitiva entre ambas.

Por lo anteriormente expuesto, el presente trabajo tiene como objetivo evaluar la asociación del LPB con la infección por VHC en un grupo de pacientes atendido en la consulta de patología bucal de la Facultad de Estomatología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Clasificación de la investigación

Se realizó una investigación descriptiva y transversal.

Universo y muestra

Se citaron, a través del correo, a todos los pacientes con diagnóstico de líquen plano bucal atendidos en la consulta de Patología Bucal de la Facultad de Estomatología «Raúl González Sánchez», durante el período de 1991-2001, quienes consintieron en participar en la investigación (51 pacientes). El modelo de citación sirvió además como consentimiento informado, el cual fue ratificado en comunicación interpersonal con el paciente, justo antes de la toma de la muestra.

También se tomó muestra a 45 personas supuestamente sanas de nuestro Centro, quienes voluntariamente accedieron a colaborar con esta investigación como controles.

Procesamiento de las muestras

Se extrajeron 5 mL de sangre venosa y se dejó en reposo en el tubo de ensayo, durante una hora, hasta que se produjo la separación del suero, el que se centrifugó para obtener mayor pureza. Se preservó en cámara de -20°C hasta tener el total de las muestras.

Se procedió a la evaluación del título de anticuerpos, un ensayo inmunoenzimático indirecto que utiliza como fase sólida placas de tiras de ultramicroELISA recubiertas con péptidos sintéticos, correspondientes a las regiones del núcleo, regiones no estructurales NS4 y NS5; y una proteína recombinante de la región NS3 del VHC. Este es un juego diagnóstico, producido por el Centro de Inmunoensayo para la detección de anticuerpos al virus de la Hepatitis C en suero humano, plasma o sangre seca sobre papel de filtro.

La validación, interpretación de los resultados y su impresión, se efectuaron automáticamente por el lector SUMA PR-521 con el programa UMELISA HCV.²⁶

Análisis estadístico

Se preparó una base de datos, utilizando el programa de *Microsoft Excel*. Su análisis se hizo mediante el empleo de las estadísticas descriptivas con la realización de las tablas de contingencia de dos entradas y el cálculo del estadígrafo χ^2 correspondiente, empleando el programa SPSS versión 10.0.

RESULTADOS

Datos generales

Se observó un comportamiento homogéneo de los datos clínicos de pacientes y controles en relación con el promedio de edad, sexo, color de la piel y hábito de fumar, los que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de variables clínicas

	Casos (n=51)	Controles (n=45)
Promedio de edad	51 años	49.3 años
Sexo		
Masculino	M: 18 (35.3%)	M: 9 (20.0%)
Femenino	F: 33 (64.7%)	F: 36 (80.0%)
Color de la piel		
Blanca	40 (78.5%)	27 (60.0%)
Blanco-rosada	4 (7.8)	2 (4.4%)
Mestiza	6 (11.8%)	9 (20.0%)
Negra	1 (1.9%)	7 (15.6%)
Hábito de fumar		
Fumadores	15 (29.4%)	13 (28.9%)
No fumadores	36 (70.6%)	32 (71.1%)

Detección de anticuerpos al virus de la Hepatitis C

Encontramos que tres de los pacientes estudiados, resultaron positivo y solo uno del grupo control. A pesar de la diferencia hallada en ambos grupos, no se evidenció significación estadística, según se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Detección de Ac VHC en casos y controles

	Casos	Controles	Total
HCV positivo	3 (5.8%)	1 (2.2%)	4
HCV negativo	48 (94.2%)	44 (97.8%)	92
Total	51	45	96

χ^2 : 0.012 p: 0.9 N.S.

DISCUSIÓN

La mayor cantidad de pacientes HCV positivo en comparación con el grupo control en nuestra investigación, concuerda con lo reportado en la literatura, aunque como referimos con anterioridad, no se encontraron diferencias significativas al realizar el análisis estadístico.

Numerosos investigadores han hallado relación entre el LPB y la presencia de anticuerpos al virus de la Hepatitis C, con una asociación muy variable que oscila desde 6 a 62%,^{7,14,27-31} aunque también se reportan estudios, en los que no se evidencia ninguna conexión entre ambas entidades.^{21-23,32}

En un estudio realizado en un hospital de México, por ejemplo, se reportó una mayor prevalencia de infección por este virus en pacientes con lesiones de líquen plano corroboradas por el examen físico y por la Histopatología, en comparación con un grupo control, sugiriendo que estos dos desórdenes van estrechamente relacionados entre sí.³³

En Cuba, se reportan índices de seroprevalencia al VHC de, aproximadamente, 0.8%,³⁴ lo que representa una prevalencia relativamente baja en comparación con poblaciones de otros países, la que se incrementa en pacientes con trastornos hematológicos y sometidos a hemodiálisis.^{35,36}

Las características genéticas y los factores geográficos determinan la aparición y distribución de esta seroprevalencia. Esto podría explicar la ausencia de correlación en la población de nuestro estudio. Resultados similares han sido reportados en Brasil, donde no se demostró una asociación entre LPB y pacientes brasileños infectados por VHC.³⁷

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 estomatológica.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo, en el que se utilizó como método diagnóstico un ELISA de 3^{ra} generación con alta especificidad y sensibilidad, aunque se reportó mayor cantidad de casos positivos al virus de la Hepatitis C entre los pacientes con líquen plano bucal, la relación entre estas dos enfermedades no se logró establecer, debido probablemente a los bajos índices de seroprevalencia registrados en nuestro país y quizás también al pequeño tamaño de la muestra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santana Garay, JC. Prevención y diagnóstico del cáncer bucal. La Habana: Ed Ciencias Médicas; 2002, p. 50-2.
2. Shafer WG. Enfermedades de la piel. En: Shafer WC, Levy BM. Tratado de Patología bucal. 2^{da} ed. México: Nueva editorial interamericana; 1986, p. 839-86.
3. Bascones-Ilundain C, González Moles MA, Carrillo de Albornoz A, Bascones-Martínez A. Líquen plano oral. Aspectos clínicos y etiopatogénicos. Av. Odontoestomatol. 2006;22(1):11-9.
4. Bornstein MM, Kalas L, Lemp S, Altermatt HJ, Rees TD, Buser D. Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. Quintessence Int. 2006;37(4):261-71.

5. Blanco Carrión A, Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Diniz Freitas M. Diagnóstico del liquen plano oral. *Av. Odontoestomatol.* 2008; 24(1):11-31.
6. Oral lichen planus. Actualizado 15 de agosto de 2008. Revisado 4 de junio de 2010. Disponible en:
<http://www.mayoclinic.com/health/oral-lichen-planus/ds00784>
7. Laeijendecker R, *et al.* Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol.* 2005; 141:906.
8. Felice F, Crispian S. Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10:40-4.
9. Didem K, Elif SK, Hakan B, Özden U, Mithat B, Cihan Y. Lichen planus and HCV infection in Turkish patients. *Turk J Gastroenterol.* 2004; 15 (3):133-6.
10. Corral Pazos de Provencs O, López Espinosa J. Etiopatogenia del liquen plano oral. *Gaceta dental: Industria y profesiones.* 2005; 157:118-36.
11. Aguas SC, Lanfranchi Tizeira HE. Lesiones premalignas o cancerizables de la cavidad oral. *Revista de la Facultad de Odontología (UBA).* 2004; 19(47):24-6.
12. Chuang T, Stile L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 46: 202-52.
13. Lodi G, Carrozo M, Harris K, Piatelli A, Teo C, Gandolfo S, Scully C, Porter S. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: no influence from hepatitis G virus coinfection. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29: 39-42.
14. Luna M, De Guglielmo Z, Garassini M, Perrone M, Correnti M. Asociación de liquen plano bucal con virus de la Hepatitis C en una muestra de la población venezolana. *Acta odontológica venezolana.* 2007; 45(2).
15. Hamano H, Uoshima K, Miao WP, *et al.* Investigation of metal allergy to constituent elements of intraoral restoration materials, *J Stomatol Soc Jpn.* 1998; 65:93-9.
16. Mokni M, Rybojad M, Puppin D Jr, *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24:792.
17. Friedrich RE, Heiland M, Moawen EL, Dogan A, von Schrenck T, Loning T. Oral lichen planus in patients with chronic liver diseases. *Infection.* 2003; 31(6): 383-6.
18. Carozzo, M. Oral health in patients with hepatitis C virus infection: an underestimated problem?. *Oral Diseases.* 2001; 7:267-70.
19. Seoane J, Romero MA, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. *Braz. Dent. J.* [serial on the Internet]. 2004 [cited 2010 June 28]; 15(1):9-12. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-64402004000100002&lng=en

20. Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kurnashiro R, Sata M. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med*. 2005; 15: 237-41.
21. Sumairi BI, Satish KS, Rosead BZ. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Journal of Oral Science*. 2007; 4(2):89-106.
22. Roy KM, Dickson EM, Staines KS, Bagg J. Hepatitis C virus and oral lichen planus/lichenoid reactions: lack of evidence for an association. *Clin Lab*. 2000; 46:251-4.
23. Van der Meij EH, Van der Wall I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from the Netherlands. *J Oral Pathol Med*. 2000; 29:255-8.
24. Femiano F, Scully C. Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10:34-45.
25. Lodi G. Hepatitis C virus and lichen planus. *Evid Based Dent*. 2006; 7:18.
26. Prospecto UMELISA HCV para la detección de anticuerpos al virus de la Hepatitis C en suero humano, plasma o sangre seca sobre el papel de filtro. 2003.
27. Carrozzo M, Brancatello F, Dametto E, Arduino P, Pentenero M, *et. al.* Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? *J Oral Pathol*. 2005; 34(4):204-8.
28. Tavares Guerreiro TD, Machado MM, Proença de Freitas TH. Association between lichen planus and Hepatitis C virus infection: a prospective study with 66 patients of the dermatology department of the hospital Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(5):475-80.
29. Micó Llorens JM, Delgado Molina E, Baliellas Comellas C, Berini Aytés L, Gay Escoda C. Relación entre la Hepatitis crónica vírica B y/o C y el líquen plano bucal. *Med. oral patol. oral cir. bucal [revista en la Internet]*. 2004 Jul [citado 2010 Jun 04]; 9(3):183-190. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472004000300001&lng=es
30. De Aguiar MC, Texeira R, do Carmo MA. Oral lichen planus and chronic Hepatitis C: a controversial association. *Am J Clin Pathol*. 2007; 127(5):800-4.
31. Johnson H, Soldano AC, Kovich O, Long W. Oral lichen planus. *Dermatology Online Journal*. 2008; 14(5):20.
32. Udayashankar C, Nath A, D´Souza M. Hepatitis C Virus serology in patients with lichen planus. *The Internet Journal of Dermatology* 2009; 7(2):23. Actualizado el 29 de octubre de 2009. Disponible en: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_dermatology/volume_7_number_2_23/article/hepatitis-c-virus-serology-in-patients-with-lichen-planus.html
33. Montoya Pilar L, Cortés Franco R, Vega Memije ME. Líquen plano e infección por virus de Hepatitis C. ¿Existe una asociación?. *Gac Méd Méx*. 2005; 141(1):23-5.

34. Delgado G. Situación de la Hepatitis C en Cuba. Reporte técnico de vigilancia. Unidad de Análisis y Tendencias de Salud. 1999; 4(1): 1-6.
35. Martínez Córdova Z, Peña Fresneda, N. Prevalencia de anticuerpos anti-VHC y del antígeno de superficie de la Hepatitis B en pacientes tratados con hemodiálisis. Rev cubana med. 2008; 47(1).
36. Santana Hernández RR, Martínez Córdova Z, Martínez Echeverría MT, Mato LJ. Prevalencia del virus de la Hepatitis C en las unidades de hemodiálisis de la región occidental cubana. Rev cubana med. 2009; 48(3): 28-35.
37. Cunha KS, Manso AC, Cardoso AS, Paixao JB, Coelho HS, Torres SR. Prevalence of oral lichen planus in Brazilian patients with HCV infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005; 3: 330-3.

Recibido: 15 de enero 15 de 2010.

Aprobado: 8 de abril de 2011.