

CARACTERIZACIÓN CLINICOPATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD LIQUENOIDE ORAL Y SUS PRINCIPALES SUBTIPOS

JAVIER ALBERDI NAVARRO

2017

TRABAJO DIRIGIDO POR: DR. JOSÉ MANUEL AGUIRRE URIZAR

A mi director de Tesis, el Dr. José Manuel Aguirre por la confianza en mí a la hora de elaborar este trabajo.

A mis compañeras y profesores del Máster de Patología Oral.

A mis amigos y familia, gracias por animarme siempre.

Índice

Abreviaturas.....	15
Introducción.....	21
Hipótesis.....	26
Objetivos.....	26
Antecedentes.....	29
Pacientes, material y método.....	77
Resultados.....	91
Conclusiones.....	135
Bibliografía.....	173

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

BD: Carcinoma de células escamosas bien diferenciado

C3: Componente 3 del complemento

CC: Clínicamente compatible

cL: Células de Lengerhans

CMH-I: Complejo mayor de histocompatibilidad de clase I

CMH-II: Complejo mayor de histocompatibilidad de clase II

COCE: Carcinoma oral de células escamosas

CT: Clínicamente típico

DE: Displasia epitelial

DS: Desviación estandard

DM: Diabetes mellitus

ELO: Enfermedad liquenoide oral

EUA: Estados Unidos de América

GDC: Gingivitis descamativa crónica

HC: Histopatológicamente compatible

HT: Histopatológicamente típico

IC: Intervalo de confianza

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IL-1: Interleucina-1

IL-2: Interleucina-2

IFN- γ : Interferón gamma

HTA: Hipertensión arterial

LLO: Lesión liquenoide oral

LP: Liquen plano

LPO: Liquen plano oral

LVP: Leucolasia verrugosa proliferativa

MMP: Metaloproteinasa de matriz

OD: Odds Ratio

OMS: Organización mundial de la salud

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TOPM: Trastornos orales potencialmente malignos

V: Carcinoma verrugoso

VHC: Virus de la hepatitis C

Introducción

La enfermedad liquenoide oral (ELO) es un trastorno oral potencialmente maligno que todavía presenta múltiples controversias sobre su diagnóstico, clasificación y pronóstico (Gonzalez-Moles *et al*, 2008; Aguirre 2008; Fitzpatrick *et al*, 2014; van der Waal, 2009; Gonzalez-Moles *et al*, 2017).

Este trastorno clásico de la mucosa oral, presenta un carácter inflamatorio crónico y un origen inmunológico, mostrando una prevalencia de hasta en el 2% de la población y afectando principalmente a mujeres en edad perimenopáusicas (Chainani-Wu *et al*. 2001; Eisen *et al*, 2005; Al-Hashimi *et al*, 2007; Warnakulasuriya *et al*, 2007; van der Waal, 2008).

Los principales subtipos de la ELO son, el Liquen Plano Oral (LPO) y las Lesiones Liquenoides Orales (LLO) (Aguirre 2008; Cortés-Ramírez *et al*, 2008). Uno de los principales problemas a la hora de diagnosticar los subtipos de la ELO es que pueden presentar, en algunos casos, características clínicas e histopatológicas similares, pero probablemente tienen una distinta etiología, y lo que es más importante, muestran un riesgo variable de transformación maligna (van der Meij *et al*, 2003; van der Meij *et al*, 2007).

La lesión clínica característica de todos los procesos englobados en la ELO es la pápula blanca lineal, con un patrón reticular y generalmente asintomática (Aguirre, 2008). No obstante, esta lesión no es patognomónica y puede acompañarse de otras lesiones en la mucosa oral: atróficas, erosivas, ulcerativas, en placa e incluso ampollares. En las circunstancias en las que aparecen lesiones atróficas, erosivas o ulcerativas, los pacientes suelen referir molestias o dolor franco, haciendo sintomática la enfermedad (Eisen *et al*, 2005; Lodi *et al*, 2005).

Las lesiones mucosas suelen presentar un patrón bilateral y simétrico característicos en los casos típicos de LPO y no en los de LLO (van der Meij and van der Waal, 2003; Cortés-Ramírez *et al*, 2008; Aguirre, 2008).

La etiología de estos procesos es, en la mayor parte de los casos, desconocida, aunque existe un acuerdo general en considerarlos inmunológicos, aunque los posibles antígenos desencadenantes son todavía desconocidos. Los linfocitos T CD8 citotóxicos y los T CD4 facilitadores se acumularía en la lámina propia y en la submucosa superficial, activados por diferentes mecanismos antigénicos y terminarían provocando apoptosis celular y degeneración de la capa basal epitelial (Sugerman *et al*, 2002; Roopashree *et al*, 2010; Payeras *et al*, 2013; Nogueira *et al*, 2015).

Las lesiones liquenoides orales (LLO), suelen adoptar un patrón clínico unilateral y/o asimétrico (van der Meij and van der Waal, 2003; Cortés-Ramírez *et al*, 2008) y pueden ser reactivas cuando existe una causa conocida (p. ej. amalgama de plata, fármacos), o idiopáticas cuando no somos capaces de identificar ningún factor causante (Aguirre, 2008).

El tratamiento de la ELO es sintomático y se realiza con medicamentos antiinflamatorios, preferentemente con corticoesteroides tópicos. El tratamiento está indicado en los pacientes que presentan síntomas asociados a las lesiones de ELO, por lo general lesiones de carácter atrófico, erosivo o ulcerativo (Lodi *et al*, 2012; Gupta *et al*, 2017).

La mayor repercusión biológica de la ELO es su posible transformación maligna en un carcinoma oral de células escamosas (COCE) (Eisen *et al*, 2005; van der Meij *et al*, 2007; Aguirre 2008; Cortés-Ramírez *et al*, 2008; Gonzalez-

Moles *et al*, 2008; van der Waal, 2009; Fitzpatrick *et al*, 2014; Agha-Hosseini *et al*, 2016; Gonzalez-Moles *et al*, 2017). En este sentido, en los últimos años, las LLO han sido objeto de un mayor interés por los resultados obtenidos en algunos estudios (van der Meij *et al*, 2003; van der Meij *et al*, 2007), en los que se observa que el mayor poder de transformación maligna recae en estas lesiones y no en el LPO clásico.

La obtención de una caracterización clínica e histopatológica pormenorizada de estos trastornos podría ayudar a valorar posibles aspectos diferenciales de cada subtipo de ELO, para así realizar un mejor diagnóstico y un análisis de su verdadero potencial de transformación maligna. Además, podríamos conocer cuáles son los factores que condicionan un mal pronóstico, pudiendo llegar a realizar una valoración personalizada en cada caso de la ELO.

Hipótesis:

La hipótesis de partida de este estudio es que los principales subtipos de la ELO, presentan aspectos clínicos e histopatológico diferenciales, así como un potencial de transformación maligna distinto.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es analizar las características clínicas e histopatológicas de la enfermedad liquenoide oral y de sus principales subtipos, en nuestro medio.

Objetivos específicos:

1. Analizar las características clínicas de los pacientes diagnosticados de ELO y de los principales subtipos.
2. Analizar los datos histopatológicos de las biopsias de la ELO y de sus principales subtipos.
3. Valorar el potencial de malignización de la ELO y de cada subtipo, y relacionarlo con los parámetros clínicos o histopatológicos diagnósticos.
4. Establecer un perfil de riesgo de malignización para los pacientes afectados de ELO y sus principales subtipos.

Antecedentes

Enfermedad liquenoide oral: Concepto y evolución histórica

Clásicamente el Liquen Plano Oral (LPO), se ha considerado como un trastorno mucoso o muco-cutáneo, potencialmente maligno, de carácter inflamatorio crónico y probable origen inmunológico.

Este desorden clásico de la mucosa oral, fue nombrado por primera vez por Hipócrates y posteriormente por Celso. Aunque su descripción como cuadro clínico cutáneo caracterizado por la presencia de lesiones papulosas, fue realizada por primera vez por Von Hebra como Lichen Ruber en 1862 (Blanco Carión A. 2000).

Posteriormente, en 1869, Erasmus Wilson, realizó una descripción detallada de las lesiones papulares cutáneas y fue el primero en describir la afectación de la mucosa bucal, observándola en 3 de los 50 pacientes incluidos en su estudio (Wilson, 1869).

En 1895, el médico-dermatólogo francés Louis-Frédéric Wickham, realizó una descripción pormenorizada de las pápulas blanquecinas características del liquen plano oral: *"La superficie...está constituida por dos partes de diferente color, una rosada, la otra grisácea; la primera forma parte de la superficie basal de la pápula, sobre la que yacen las estrías grisáceas. La proporción de cada parte es variable, predominando una u otra. La parte grisácea puede ser morfológicamente redondeada ocupando casi toda la superficie de la pápula, dejando solo un área marginal rosada. Sobre otras pápulas, la zona grisácea realmente merece ser llamada estría porque se disponen en bandas con forma de estrellas, en ocasiones de una central salen colaterales o incluso una sola banda sobre la superficie de la pápula, raramente*

unos elementos punteados en el centro de la pápula (no una umbilicación) o un anillo periférico" (Wickam,1985; Achenbach, 2014).

En 1890, el médico Ferdinand-Jean Darier, tras realizar una valoración microscópica, atribuyó las estrías a un incremento de la capa granulosa. Años más tarde, en 1906, Dubreuilh, hizo una descripción detallada de las características histopatológicas del liquen plano oral, observando unas características similares a las presentes en la piel, haciendo especial hincapié en el infiltrado inflamatorio linfocitario coriónico, como características principal de la lesión papular (Achenbach 2014).

El nombre de liquen plano oral se debe a la similitud de las lesiones clínicas características, las pápulas blancas lineales con un patrón reticulado o arboriforme, con el liquen que crece en las rocas o árboles (Fig. 1) (Brightman, 1986; Neville *et al*, 2002).



Fig 1. Imagen clínica "clásica" constituida por lesiones papulares blanquecinas lineales con patrón reticulado.

Desde estas descripciones clásicas de la enfermedad, se han realizado muchas investigaciones en las que se han caracterizado los principales aspectos clínicos e histopatológicos.

Este trastorno de la mucosa oral, que afecta ocasionalmente a la piel y a otras mucosas, presenta a día hoy numerosas incógnitas y controversias en relación con su etiopatogenia y su verdadero potencial de transformación maligna, lo que dificulta en gran medida la realización de un correcto diagnóstico y planteamiento preventivo, en muchos de estos pacientes.

Epidemiología

La prevalencia real de la Enfermedad Liquenoide Oral es desconocida, aunque se han realizado diversos estudios sobre pacientes que acuden a una clínica dental para revisión o poblacionales, para estimarla, situándola entre el 0,1 y el 4% (McCartan and Healy, 2008).

Esta diferencia dependerá de los criterios de inclusión de la muestra, su representatividad en la población a estudiar, el tamaño muestral y su homogeneidad en relación a la aplicación de criterios diagnósticos.

En la revisión realizada por McCartan y Healy en 2008 (McCartan and Healy, 2008), se realizó una valoración crítica de los estudios publicados en relación con los datos de prevalencia e incidencia de la ELO. Estos autores valoran 45 trabajos, de los que 21 son estudios clínicos y 24 son estudios poblacionales. De estos estudios, y teniendo en cuenta los criterios de inclusión y valoración de los estudios (Tabla 1), solamente 6 trabajos tuvieron suficiente robustez como para realizar una estandarización por sexo. De estos 6 trabajos, cinco eran estudios poblacionales y uno un estudio clínico. La prevalencia media general obtenida de los estudios incluidos, tras la revisión crítica, fue de 1,27%, siendo del 0,96% en los hombres y del 1,57% en las mujeres.

Marco Carrozzo, en la revista *Evidence-Based Dentistry*, en el año 2008, realizó una lectura crítica del artículo publicado por Mc Cartan y Healy, en el que evidenció la necesidad de seguir realizando estudios epidemiológicos de alta calidad para intentar obtener una cifra real sobre la prevalencia de la LPO, y recomienda la separación del LPO y las LLO, siguiendo las recomendaciones del Fouth World Workshop on Oral Medicine (Al-Hashimi *et al*, 2007)

Tabla 1. Aspectos analizados en la revisión sobre a prevalencia de la ELO (McCartan and Healy, 2008).

Aspectos a valorar de los estudios analizados
Tipo de estudio: Estudio clínicos vs poblacional
Descripción demográfica adecuada (por edad y sexo) de la población
Descripción demográfica adecuada de la muestra de estudio (en poblacionales)
Descripción demográfica adecuada de los casos diagnosticados de ELO
Confirmación histológica del diagnóstico clínico

En los últimos años, se han seguido publicando estudios poblacionales sobre la prevalencia de la ELO, como el realizado por Feng y cols. en 2015, realizado en Shanghai, China, sobre una muestra de 11054 personas. De éstas, el 0,81% presentaron ELO, datos que no difieren de lo expuesto previamente (Feng *et al*, 2015). Otro estudio reciente realizado en 4470 pacientes adultos (15-75 años) que acudían a la Unidad de Medicina Dental de la Facultad de El Cairo, Egipto, evidenció una prevalencia del 1,43% de ELO (Mostafa and Ahmed, 2015).

En relación a nuestro medio, solo existe un trabajo publicado en España en el año 2002, en el que se observó una prevalencia del 3,2% en una muestra de 308 adultos mayores de 30 años, destacando una prevalencia del 6,6% en el grupo de mayores de 70 años (García-Pola *et al*, 2002).

La incidencia de la ELO ha sido menos estudiada que su prevalencia, ello debido en gran medida al alto coste necesario para la realización de un

estudio de estará características, así como la necesidad de seguimiento de la muestra para valorar la aparición de la enfermedad. En un estudio realizado en Japón en adultos de más de 40 años y con un seguimiento de 4 años, observaron una incidencia de 59,7 casos por 100.000 hombres al año y de 188,0 casos por 100.000 mujeres al año (Nagao *et al*, 2005).

Característicamente la ELO es una enfermedad que afecta a personas adultas, aunque puede aparecer a cualquier edad, existiendo escasos casos descritos en población infantil (Scully *et al*, 1994; Alam and Hamburger, 2001; GunaShekhar *et al*, 2010; George *et al*, 2015; Cascone *et al*, 2017). La edad de aparición más frecuente se sitúa entre la quinta y la sexta década de la vida (Voûte *et al*, 1992; Silverman Jr *et al*, 1985; Xue *et al*, 2005; Shen *et al*, 2012; Radachová *et al*, 2009; Pakfetrat *et al*, 2009; Markopoulos *et al*, 1997; Lauritano *et al*, 2016; Torrente-Castells *et al*, 2010; Ingafou *et al*, 2006; Holmstrup *et al*, 1988; Gümrü 2013; Eisen 2002; Carbone *et al*, 2009; Budimir *et al*, 2014; Bombeccar *et al*, 2011; Bermejo-Fenoll *et al*, 2010; Gonzalez-Moles *et al*, 2017).

En relación a la distribución por género, las principales series de casos publicadas coinciden en describir una mayor proporción de mujeres que se sitúa entre un 1,6:1 y un 3,3:1 (Tabla 2).

Tabla 2. Edad media y distribución por géneros de los pacientes diagnosticados de ELO.

Autor y año	País	N casos	Mujeres	Hombres	Relación M:H
Xue et al. 2005	China	674	444 (65,9%)	230 (34,1%)	1,9:1
Vaute et al. 1992	Países Bajos	113	79 (69,9%)	34 (30,1%)	2,3:1
Silverman Jr et al. 1985	EUA	570	384 (67,4%)	186 (32,6%)	2,1:1
Shen et al. 2012	China	518	353 (68,1%)	165 (31,9%)	2,1:1
Radochova et al. 2014	República Checa	171	116 (67,8%)	55 (32,2%)	2,1:1
Pakfetrat et al. 2009	Iran	420	273 (64,9)	147 (35,1)	1,9:1
Markopoulos et al. 1997	Grecia	326	240(73,6)	86 (26,4)	2,8:1
Mankapure et al. 2016	India	108	75 (69,5)	33 (30,5)	2,3:1
Lauritano et al. 2016	Italia	87	56 (64,4)	31 (35,6)	1,8:1
Torrente-Castells et al. 2010	España	65	40 (61)	25 (39)	1,6:1
Ingafou et al. 2006	Gran Bretaña	690	439 (63,6)	251 (36,4)	1,7:1
Holmstrup et al. 1988	Dinamarca	611	409 (66,9)	202 (33,1)	2:1
Günrü 2013	Turquía	370	260 (70,3)	110 (29,7)	2,4:1
Gandolfo et al. 2004	Italia	402			
Eisen. 2002	EUA	723	544 (75)	179 (25)	3:1
Carbone et al. 2009	Italia	808	493 (61)	315 (39)	1,6:1
Budimir et al. 2014	Croacia	563	414 (73,5)	149 (26,5)	2,8:1
Bombeccari et al. 2011	Italia	327	229 (70)	98 (30)	2,3:1
Bermejo-Fenoll et al. 2010	España	550	422 (76,7)	128 (23,3)	3,3:1

La enfermedad liquenoide oral, por norma, no presenta una predilección familiar, aunque existen varios casos descritos con afectación familiar (Bermejo-Fenoll *et al.* 2006; Lu *et al.*, 2016). Además, en varias series de casos en las que se recoge la agregación familiar, ésta presenta una prevalencia de entre el 0,4 y 3,2% (Eisen 2002; Bermejo-Fenoll *et al.*, 2010; Shen *et al.*, 2012; Gümrü 2013; Robledo-Sierra *et al.*, 2013).

No se ha reconocido una predilección racial en los pacientes que sufren ELO, existiendo pocos estudios en los que se realice una separación por etnias (Ingafou *et al.*, 2006).

Aspectos etiopatogénicos

La etiología de la ELO a día de hoy sigue siendo incierta, pero las evidencias existentes apuntan a un proceso inmunológico desencadenado por uno o varios antígenos (aún desconocidos) que alteran a los queratinocitos basales y los hacen susceptibles a las células del sistema inmunológico (Payeras *et al*, 2013).

Este hecho produce la activación de los linfocitos T CD4+ y T CD8+ y la producción de citoquinas asociadas, como son la interleucina-2 (IL-2), el Interferón gamma (INF- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que termina desencadenando la apoptosis de los queratinocitos basales (Ismail *et al*, 2007; Roopashree *et al*, 2010).

La naturaleza de él o los antígenos involucrados es desconocida, aunque se han descrito varios factores predisponentes implicados en la patogénesis de la ELO (Tabla 3). Estos factores podrían actuar como agentes causales o precipitantes (Eisen *et al*, 2005; Lodi *et al*, 2005a).

Tabla 3: Lista de principales factores causales o predisponentes de la ELO (Tomada de Ismail *et al*, 2007)

Fármacos

Antimaláricos

Antinflamatorios no esteroideos (AINE)

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Diuréticos

Beta-Bloqueantes

Hipoglucemiantes orales

Sales de oro

Penicilinas

Anti-retrovirales

Materiales dentales

Amalgama dental

Resinas compuestas o materiales a base de resina

Metales (por ejemplo: Niquel)

Hepatopatías crónicas y hepatitis C

Estrés

Genéticos

Mascado de tabaco

Enfermedad injerto contra huésped

En esta enfermedad los linfocitos T CD8+ citotóxicos serían atraídos y activados por uno o más antígenos (aún desconocidos) asociados al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH-I), expresados por los queratinocitos. Los linfocitos T CD4+ colaboradores, a su vez serían atraídos y activados por el complejo de histocompatibilidad de clase II (CMH-II) asociado a las células de Langerhans (cL) y/o a los queratinocitos (Lodi *et al*, 2005b; Roopashree *et al*, 2010). También participan diferentes citoquinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (Lu *et al*, 2015). Algunos polimorfismos de estas citoquinas se han relacionado con una mayor susceptibilidad a la enfermedad (Kimkong *et al*, 2011; Kimkong *et al*, 2012; Carrozzo *et al*, 2004; Al-Mohaya *et al*, 2015; Al-Mohaya *et al*, 2016).

El TNF- α secretado por los linfocitos CD8 y por los mastocitos, provocaría apoptosis de los queratinocitos y estimularía la sobreexpresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales del plexo vascular subepitelial, que participarían también en el proceso inflamatorio (Eisen *et al*, 2005; Lodi *et al*, 2005a).

Probablemente, estos procesos sean el resultado de la implicación de diferentes antígenos que pueden ser extrínsecos o intrínsecos (Roopashree *et al*, 2010). Solo en una minoría de pacientes, se puede identificar factores precipitantes, como restauraciones de amalgama de plata o la ingestas de fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos o los inhibidores de la conversión de angiotensina, o el estrés, etc. (Scully *et al*, 2000).

Se cree que existen dos vías productoras del daño tisular en el liquen oral (Sugerman *et al*, 2002; Mignogna *et al*, 2004).

La primera a través de un antígeno específico, donde los queratinocitos basales y las cL presentarían antígenos asociados a CMH-I y II, que estimularían a los linfocitos CD8+ a secretar TNF- α y a los linfocitos CD4+ a secretar IL-2 e INF- γ , que producirían un daño continuo en los queratinocitos (Sugerman *et al*, 2002; Lodi *et al*, 2005a; Mignogna *et al*, 2004).

La segunda a través de mecanismos no específicos, que provocarían degranulación de los mastocitos y posterior activación de las metaloproteinasas (MMP), que degradarían la matriz extracelular y la membrana basal (Mignogna *et al*, 2004; Walsh 2003; Sharma *et al*, 2011). Se ha observado que más del 60% de los mastocitos están degranulados en comparación con la mucosa no afectada (Lodi *et al*, 2005a; Junera *et al*, 2006). La degranulación mastocitaria es una fuente importante de quimasa y triptasa, proteasas activadoras de las MMP 1, 3 y 9 (Walsh 2003). Además, algunos mediadores liberados por los mastocitos participan en la migración de linfocitos a través del epitelio (Lodi *et al*, 2005a; Roopashree *et al*, 2010). El TNF- α estimularía la sobreexpresión de ciertas moléculas (CD62E, CD54, CD106), necesarias para la adhesión de los linfocitos a la pared vascular y su posterior extravasación (Walsh 2003). La quimasa y la triptasa activarían la MMP 9 derivada de los linfocitos T, provocando daño en el colágeno IV y en la membrana basal (Lodi *et al*, 2005a; Roopashee *et al*, 2010; Walsh 2003).

También se ha observado que los linfocitos T secretan la citoquina RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), que

es la encargada de atraer a los mastocitos y estimular su degranulación, lo que provocaría la atracción y activación de los linfocitos T, que además de provocar apoptosis de los queratinocitos, segregarían más citoquinas RANTES (Fig. 2) (Roopashee *et al*, 2010; Sharma *et al*, 2011).

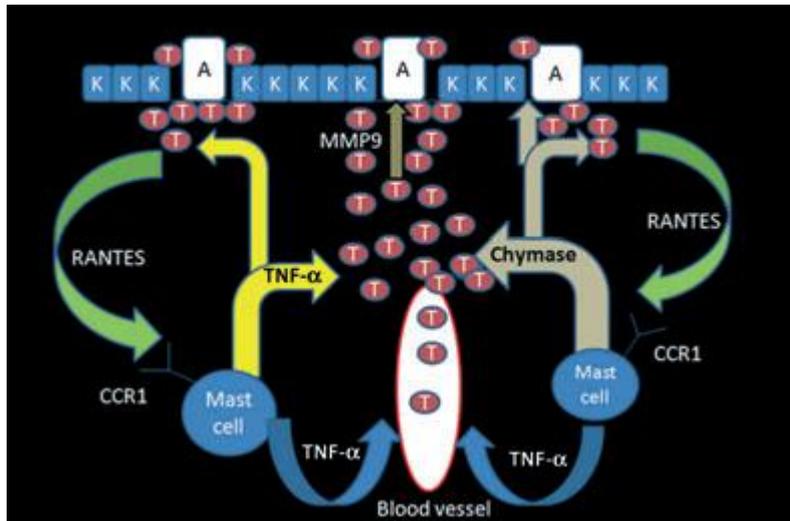


Fig. 2. Papel de los mastocitos en la patogénesis de la ELO (Tomada de Roopashree *et al*, 2010)

En la ELO se produciría la apoptosis de los queratinocitos mediante 3 posibles mecanismos (Roopashree *et al*, 2010) (Figura 3):

- 1) Por el TNF- α secretado que se une al receptor R1 del TNF- α en la superficie de los queratinocitos.
- 2) Por la unión entre CD95L (Fas ligando) expresado por células T y el CD95 (Fas) expresado por los queratinocitos.
- 3) Por la entrada en los queratinocitos de granzima B por poros creados por perforina.

Todos ellos desencadenarían la cascada enzimática de las caspasas y la apoptosis (Sugerman *et al*, 2002).

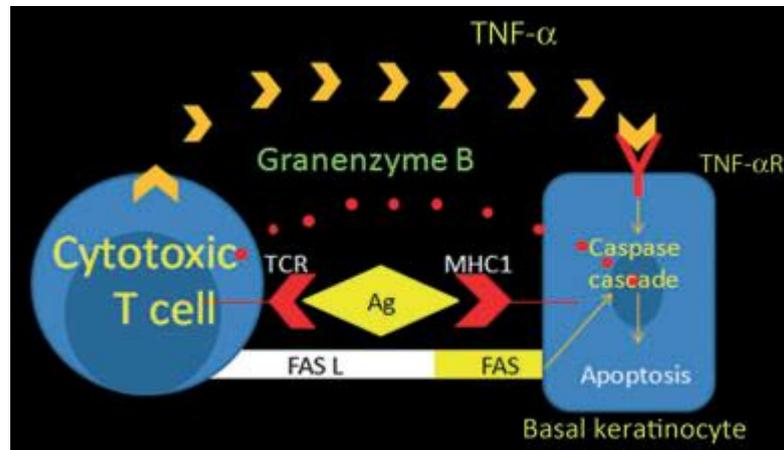


Fig.3. Descripción de los principales mecanismo de apoptosis propuestos para la ELO (Tomada de Roopashree *et al*, 2010)

Se han descritos diferentes mecanismos para justificar la cronicidad de estas lesiones, entre los que cabe destacar la actuación de las citoquinas RANTES y las diferencias en las células de Langerhans de la mucosa oral, que tendrían una mayor capacidad de estimular a los linfocitos T que las de la piel (Hasséus *et al*, 1999; Hasséus *et al*, 2004). Además, se ha descrito una mayor supervivencia de los linfocitos (Bascones-Ilundain *et al*, 2006), la cual se ha relacionado con un aumento de la proteína osteopontina (Liu *et al*, 2011a; Lui *et al*, 2011b).

Conceptualmente la ELO es considerada como una enfermedad autoinmune. Este hecho está basado en varias de las características que muestra la enfermedad, entre las que destacan; el curso crónico, el comienzo en adultos, la predilección femenina, la asociación con otras enfermedades de origen autoinmune, la inhibición de la inmunidad y la presencia de clones de

linfocitos T autocitotóxicos (Sugerman *et al*, 2002; Nogueira *et al*. 2015). Aunque lo cierto es que a día de hoy, no se ha conseguido evidenciar de una manera categórica este hecho, mediante la aparición de auto-antígenos (Kurago 2016).

Relación con patologías sistémicas

Clásicamente la ELO se ha asociado a diferentes patologías sistémicas, y ya Grinspan en el año 1966 (Grinspan et al, 1966), relacionó el liquen plano oral con dos patologías sistémicas estableciendo la triada: Diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) y liquen plano oral, denominada como *Síndrome de Grinspan*.

Desde este momento se han realizado múltiples estudios que analizan la prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa, en los pacientes con ELO. Estos estudios describen, en la mayor parte de los casos, una relación entre la ELO y la diabetes mellitus, presentando una prevalencia de más del 10% en varios estudios (Jolly 1972; Howell and Rick, 1973; Powell et al, 1974; Lowe et al, 1976; Lundström, 1983; Xue et al, 2005; Torrente-Castells et al, 2010; Radochova et al, 2014; Lauricino et al, 2016; Mankapura et al, 2016), aunque algunos autores presentan datos contrarios sobre dicha asociación (Christensen *et al*, 1977; Eisen, 2002; Shen et al, 2012).

Cabe destacar que en una reciente revisión sistemática con meta-análisis (Mozaffari *et al*, 2016), en la que se valora la prevalencia de ELO en pacientes diagnosticado de diabetes mellitus, se reconoció un mayor riesgo de presentar ELO en los pacientes diabéticos, con un OR de 1,584 (95% IC: 1,013-2,477; p=0,044). En este estudio se incluyeron 11 estudios caso-control con un total de 4937 pacientes diagnosticados de DM y 3698 controles, presentando unas prevalencias de ELO de 1,5% y 0,75% respectivamente.

Esta relación entre ambas enfermedades se ha asociado a la propia naturaleza inmunológica de estos dos procesos (Petrou-Amerikanou *et al*,

1998), aunque algunos autores (Lamey *et al*, 1990; Kaomongkolgit, 2010) asocian esta relación a que los fármacos que se utilizar para el tratamiento de la diabetes mellitus, se han asociado a la aparición de lesiones liquenoide orales.

En relación con la hipertensión arterial, la otra patología que relacionó con el liquen plano oral Grinspan en su triada, en las series publicadas se describe una prevalencia que va desde un 10% hasta un 48,5% (Eisen 2002; Shen *et al*, 2002; Xue *et al*, 2005; Carbone *et al*, 2009; Bermejo-Fenoll *et al*, 2010; Günrü 2013; Budimi *et al*, 2014; Radochová *et al*, 2014; Lauritano *et al*, 2016; Mankapura *et al*, 2016). Presentado las series asiáticas, en general una menor prevalencia, respecto a las series europeas (Shen *et al*, 2002; Xue *et al*, 2005; Markapura *et al*, 2016).

Estudios específicos en relación a la tensión arterial en pacientes con liquen oral, como el trabajo clásico de Christensen *y cols.*, realizado en 1977 (Christensen *et al*, 1977) en el que comparaban la tensión arterial en 121 pacientes con LPO con los resultados de estudios epidemiológicos, demuestran que los datos no difieren de la población general.

En un estudio elaborado por Kumar *y cols.*, en el año 2012, en el que se valoran las patologías orales en 465 pacientes con hipertensión arterial, se evidencia una prevalencia de un 4,5% en los de pacientes con ELO (Kumar *et al*, 2012).

Cabe destacar, que varios de los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la hipertensión arterial, han sido frecuentemente asociados a la aparición de LLO, lo que condiciona el que esta posible asociación sea debida

a mecanismos etiopatogénicos similares o más probablemente a la influencia de los fármacos en el proceso liquenoide (Roberson and Wray, 1992; Van Dis and Parks, 1995; Farhi and Dupin, 2010; Serrano-Sánchez *et al*, 2010; Schlosser, 2010).

Otra patología muy frecuentemente estudiada en relación con la ELO es la hepatitis C (Lodi *et al*, 2004; Lodi *et al*, 2005; Lodi *et al*, 2010; Alaizara *et al*, 2016).

Esta relación fue descrita por primera vez en el año 1991 (Mokni *et al*, 1991) y se justifica en que un subtipo de la ELO estén constituidos por la expresión clínica oral de la infección del virus de la hepatitis C (VHC) (Carrozzo and Scally; 2014). En varios estudios se ha reconocido, mediante hibridación *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la presencia del VHC en muestras tisulares en pacientes con LP, presentando una mayor prevalencia en las lesiones orales, que en lesiones cutáneas (Carrozzo *et al*, 2002; Pilli *et al*, 2002; Nagao *et al*, 2000; Arrieta *et al*, 2000; Lazaro *et al*, 2000; Carrozzo and Scally 2014). Aunque estos datos, presentan cambios en relación a la distribución geográfica, describiéndose una mayor asociación en los países de la cuenca mediterránea, Japón y EUA, lo que también ocurre con otras manifestaciones extra-hepáticas de la infección crónica por VHC, como la porfiria cutánea tardía, el linfoma o la crioglobulinemia mixta (Lodi *et al*, 2010).

Además, se han observado más cantidad de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos para VHC en tejido proveniente de biopsias orales, que en sangre periférica, presentando los linfocitos CD4+ unos dominios terminales distales variables entre los linfocitos de la mucosa oral y los presentes en sangre

periférica, lo que justifica unos estímulos diferenciados en ambas localizaciones (Nagao *et al*, 2000; Pilli *et al*, 2002)

Por otro lado, en un reciente estudio de asociación genética en pacientes con hepatitis C, se ha observado la relación existente entre la presencia de ciertos polimorfismos genéticos en el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II con una mayor susceptibilidad de presentar liquen plano en estos pacientes (Nagao *et al*, 2017).

En la reciente revisión sistemática y meta-análisis realizada con Alaizara y cols. (Alaizara *et al*, 2016) analizan estudios caso-control para valorar la relación entre el virus de la hepatitis C y el liquen plano oral. Incluyeron 19 estudios publicados entre 2005 y 2015 con un total de 1807 casos y 2519 controles. Tras realizar un meta-análisis con los resultados obtenidos, obtuvieron un riesgo general de 6,07 (95% IC: 2,73-13,48). Cabe destacar la heterogeneidad de los resultados en dependencia de la distribución geográfica de la muestra, como han señalado otros autores (Lodi *et al*, 2010).

En España, de manera concreta, los estudios realizados en pacientes con liquen plano, incluyendo tanto pacientes con lesiones cutáneas como orales, muestran una prevalencia de entre el 3,5% y el 44% (Tabla 4).

Tabla 4. Prevalencia de Hepatitis C en pacientes diagnosticados de LP/ELO en España.

Autor y año	Casos	Pacientes HCV + (%)
Bagán <i>et al</i>, 1994	187	15%
Gimenez-Arnau <i>et al</i>, 1995	25	44%
Sánchez-Pérez <i>et al</i>, 1996	78	20%
Bagan <i>et al</i>, 1998	100	23%
del Olmo <i>et al</i>, 2000	169	21,3%
Gimenez-Garcia <i>et al</i>, 2003	101	8,9%
Bermejo-Fenoll <i>et al</i>, 2010	457*	3,5%
Torrente-Castells, <i>et al</i>, 2010	75	LPO blanco 6,5% LPO rojo 1,5%

En los últimos años, se han relacionado varias patologías de origen autoinmune con la ELO, entre éstas cabe destacar la relación con las patologías asociadas a la glándula tiroides, especialmente al hipotiroidismo.

Esta asociación se describió por primera vez por Kurgansky y Burnett, en 1994, presentando el caso de una mujer de 40 años, con múltiples enfermedades de base inmunológica (diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome de colon irritable y síndrome de Turner), en relación a un cuadro de liquen plano muco-cutáneo (Kurgansky and Burnett, 1994).

No fue hasta 2009, cuando se presentó el primer estudio caso-control, con una muestra amplia, en el que asociaba el liquen con el hipotiroidismo

(Dreiherr *et al*, 2009). A partir de este momento, varios estudios (Siponen *et al*, 2010; Lo Muzio *et al*, 2013; Robledo-Sierra *et al*, 2015; García-Pola *et al*, 2016) han observado una mayor prevalencia de hipotiroidismo en los pacientes con ELO, en comparación con un grupo control.

Aunque otros autores, no han encontrado relación entre ambas entidades (Compilato *et al*, 2011; Lavaee and Majd, 2017)

Otros tipos de liquen plano, como el liquen pilar, también se ha asociado a patologías tiroideas y de manera especial al hipotiroidismo, de manera similar al oral (Atanaskova Mesiskovska *et al*, 2014).

Además, varios autores (Chang *et al*, 2009; Alikhani *et al*, 2017), han descrito una relación entre la presencia de auto-anticuerpos tiroideos (anti-tiroglobulina y anti-tiroideo mitocondrial), principalmente relacionados con la tiroiditis autoinmune (enfermedad de Hashimoto/Tiroiditis de Hashimoto) y la presencia de lesiones de carácter erosivo en los pacientes que sufren ELO, con unos Odds Ratio de entre un 2,157 y 4,02 (Chang *et al*, 2009; Alikhani *et al*, 2017). Aunque estos datos discrepan de los obtenidos por Robledo-Sierra y cols, en el año 2015, donde si bien están de acuerdo en que los pacientes con ELO e hipotiroidismo podrían conformar un subgrupo específico de pacientes, estos autores refieren un carácter menos grave del proceso liquenoide, con menor cantidad de lesiones de carácter erosivo (Robledo-Sierra *et al*, 2015).

Relación con el consumo de fármacos

La primera descripción de la posible relación entre algunos fármacos y la presencia de lesiones de tipo liquenoide se realizó en 1929, cuando se asoció la ingesta de arsénico para el tratamiento de la sífilis y la presencia de erupciones cutáneas con características liquenoides (Almeyda and Levantine, 1971).

Aunque no fue hasta la segunda Guerra Mundial, cuando debido al uso de antimaláricos de manera profiláctica por parte de los militares desplazados a zonas del Pacífico, se comenzaron a describir numerosas erupciones cutáneas con características liquenoides de manera sistematizada (Nisbet, 1945; Bagby, 1945; Schmitt *et al*, 1945; Bazemore *et al*, 1946).

Desde este momento, multitud de fármacos se han relacionado con la presencia de lesiones de tipo liquenoide, describiéndose una mayor incidencia de lesiones a nivel cutáneo (Schlosser, 2010).

Entre los fármacos más frecuentemente asociados a la presencia de lesiones orales de tipo liquenoide, se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (Serrano-Sánchez *et al*, 2010; Yuan and Woo, 2015), aunque se ha descrito la aparición de lesiones de tipo liquenoide asociadas a múltiples fármacos, incluidos algunos antibióticos, anticonvulsivantes, antidiabéticos, antidiarreicos, antifúngicos, antihipertensivos, antimaláricos, antirretrovirales, inmunomoduladores y psicoativos (McCartan and McCreary, 1997; Rice and Hamburger, 2002; Schlosser, 2010; Yuan and Woo, 2015) (Tabla 5).

Tabla 5. Principales fármacos relacionados con la aparición de ELO.

Antihipertensivo	IECA: Beta-Bloqueantes: Diauréticos: Hidroclorotiazida Metildopa
Antidiabético oral	Sulfonilurea: Tolbutamida, Clorpropamida
AINES	Ibuprofeno, naproxeno, finlmutazona
Inmunomoduladores	Sales de oro, penicilamina
Fármacos psicoactivos	Lorazepam,

Un aspecto problemático a la hora de valorar la verdadera relación de entre un fármaco y la ELO, es que para saber si este está relacionado con la aparición de las lesiones hace falta realizar la retirada del mismo y esperar la resolución de las lesiones. Sin embargo, esta actuación resulta poco práctica, si no existe una relación clara, debido a la necesidad de preservar la seguridad del paciente y a los aspectos éticos relacionados (Hirota *et al*, 2011)

Pocos estudios caso-control se han realizado en relación a la ingesta de fármacos en los pacientes con ELO. En el realizado por Hirota y *cols.* en el año 2011 (Hirota *et al*, 2011) no se encontró relación entre el uso de medicación sistémica o tópica y la incidencia de liquen oral. Además, señalan que la incidencia verdadera de ELO asociado a fármacos se produce solo en un pequeño porcentaje de los pacientes (Hirota *et al*. 2011).

Manifestaciones clínicas

La lesión elemental características de todos los procesos que agrupamos como ELO es la “pápula blanca” (Fig. 4), que suele mostrar un patrón lineal y es generalmente asintomática (Aguirre, 2008).



Fig. 4: Lesiones papulares blanquecinas en mucosa yugal izquierda, características de la ELO.

Además, de las lesiones papulares blancas, que deben de estar presentes en alguna localización de la mucosa oral para el diagnóstico de ELO, esta enfermedad se caracteriza por el carácter polimórfico y dinámico de las lesiones presentes (Fig. 5), pudiendo reconocerse lesiones de tipo atrófico, erosivo-ulcerativas, en placa o de gingivitis descamativa crónica (Fig. 6) (Eisen *et al*, 2005; Lodi *et al*, 2005(b); Cortés-Ramírez, *et al*, 2009).



Fig 5: Lesiones con diferentes aspectos en dorso lingual en paciente diagnosticada de ELO, incluyendo papulares, en placas y erosivo-ulcerativas.

A la forma clínica más frecuente y típica, constituida por lesiones papulares blanquecinas lineales con un patrón reticular, se la ha denominado clásicamente “liquen reticular” (Andreasen, 1968). Estas lesiones suelen estar rodeadas por halos eritematosos en ocasiones.

Durante el siglo pasado, se propusieron varias clasificaciones sobre la expresión clínica de la ELO (Tabla 6). Entre éstas cabe destacar la realizada por Andreasen en el año 1968 (Andreasen, 1968) en la que consideraba seis formas clínicas: papular, reticular, en placas, atrófica, erosiva y ampollar.

Silverman y cols. en el año 1985, realizan una clasificación, simplificando la elaborada por Andreasen, en tres formas clínicas: reticular, atrófica y erosiva (Silverman *et al*, 1985).

Bagán-Sebastián y cols, en el año 1992 (Bagán-Sebastián *et al*, 1992), tras realizar el análisis clínico de 205 pacientes, divide a los pacientes en dos grupos: Grupo 1: pacientes con lesiones blancas (incluyendo lesiones papulares, reticulares y en placa) y Grupo 2: pacientes que presentan lesiones rojas (atróficas, erosivas), independientemente que el paciente presenta además, lesiones blancas (Fig. 7).

Esta diferenciación clínica de Bagán-Sebastián y cols (1992), simplifica en gran medida la expresión clínica de los procesos liquenoides y es de gran utilidad a la hora de orientar el manejo de los pacientes. Los pacientes que presenta lesiones mayoritariamente papulares o en placa, suelen ser asintomáticos, lo que puede complicar su diagnóstico, siendo en ocasiones casual, tras una revisión odontológica (Schlosser, 2010). Las lesiones de carácter atrófico o erosivo-ulcerativo, en cambio, se acompañan de molestias o incluso dolor, por lo que requieren de tratamiento farmacológico activo (Lodi *et al*, 2012). Estas áreas atróficas se suelen situar en zonas sometidas a traumatismos, como son la zona media de la mucosa yugal o los márgenes linguales (Al-Hashimi *et al*, 2007; Scully and Carrozzo, 2008).

Tabla 6: Principales clasificaciones utilizadas en relación a la expresión clínica intraoral de la ELO.

Autor y año	Grupos clínicos
Andreasen, 1968	Papular Reticular En placas Atrófico Erosivo Ampollar
Silveran y cols, 1985	Reticular Atrófico Erosivo
Bagán-Sebastian y cols. 1992	Liquen plano blanco <ul style="list-style-type: none"> • Pápulas y placas Liquen plano rojo <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones atróficas y/o erosivas



Fig. 6: Lesiones correspondientes a gingivitis descamativa crónica en encía vestibular anterior maxilar y mandibular, en paciente diagnosticada de ELO.



Fig 7. Lesiones papulares blanquecinas lineales y áreas atróficas en mucosa yugal izquierda.

Un problema importante a la hora de evaluar la expresión clínica de la ELO y compara diferentes muestras de estudio, es que cada grupo de trabajo utiliza una clasificación clínica diferente, lo que hace que en algunas ocasiones los resultados no sean comparables.

Por ello, se han establecido diferentes escalas clínicas para valorar el desarrollo de la enfermedad (Piboonniyom *et al*, 2005; López-Jonet and Camacho-Alonso, 2010; Wang and van der Waal, 2015), sin llegar a un consenso internacional, que ayudaría a comparar poblaciones y valorar el efecto de los diferentes tratamiento utilizados en la ELO.

La ausencia de unos criterios clinicopatológicos universalmente aceptados para el diagnóstico y clasificación de la ELO es un hecho que complica la caracterización de los procesos liquenoides (Aguirre, 2008). Sin embargo, cuando el patrón de afectación clínico es bilateral y simétrico los casos suelen ser clasificado como Típicos o liquen plano oral (Chainani-Wu *et al*, 2001; van der Meij and van der Waal, 2003; Eisen, 2005; Aguirre, 2008).

En el caso de la LLO si la causa es una restauración u obturación, la lesión suele mostrar una relación topográfica marcada con la misma (Cobo-Fuentes *et al*, 2009) (Fig. 8) y en la mayoría de los casos las lesiones no suelen ser bilaterales ni simétricas (Aguirre, 2008). No obstante, las LLO pueden mostrar características similares al LPO, por lo que se hace imprescindible realizar una adecuada historia clínica y exploración completa en todos los casos (Khudhur *et al*, 2014).

Los pacientes que sufren de ELO, presentan, en la mayor parte de los casos lesiones en más de una localización, observándose un patrón bilateral en los casos de liquen plano oral y no así en el caso de las lesiones liquenoide oral (Cortés-Ramírez et al, 2009).



Fig. 8. Lesión en papulo-placa en mucosa yugal derecha y en relación directa con obturación de amalgama de plata.

En relación a la localización de las lesiones mucosas orales, éstas se presentan de manera preferente en la mucosa yugal, sobre todo en el tercio posterior, seguida de la lengua (bordes laterales y dorso) y la encía, en forma de gingivitis descamativa crónica en la mayor parte de los casos, aunque también se pueden observar lesiones papulares o en placa y son frecuentes una combinación de ambas (Eisen, 2002; Mignogna *et al*, 2005; Ingafou *et al*,

2006; Carbone *et al*, 2008; Torrente-Castells *et al*, 2010; Gümrü, 2013). No obstante, las lesiones pueden estar presentes en cualquier localización de la mucosa oral.

En el dorso lingual, las lesiones característicamente suelen tener un patrón de afectación descrito por el Prof. Bermejo *y cols.*, como en “alas de mariposa” en el que existe una afectación mayor en las zonas marginales del dorso de la lengua y menor en la zona central (Bermejo-Fenoll *et al*, 2009), adquiriendo un aspecto clínico típico de afectación lingual (Fig 9). La afectación de esta zona es específica, presentando áreas de depapilación de las papilas linguales filiformes, con zonas en placa o de manera menos frecuente áreas erosivo-ulcerativas (Bermejo-Fenoll *et al*, 2009). Cabe destacar, que a diferencia del resto de la mucosa oral, en el dorso lingual, son muy frecuentes las lesiones residuales, en forma de áreas de depapilación irreversible (García-García *et al*, 2012), incluso se ha reconocido una relación directa entre el tiempo de evolución del proceso liquenoide y el porcentaje de afectación de la mucosa del dorso lingual (Bermejo-Fenoll *et al*, 2009).



Fig 9. Áreas de depilación lingual y lesiones papulares en dorso de lengua con un patrón en “*alas de mariposa*” en una paciente con ELO.

Afectación extraoral

Los pacientes que sufren ELO, pueden presentar lesiones extraorales, entre un 2,5% y un 20,5% de los pacientes (Xue *et al*, 2005; Ingafou *et al*, 2006; Carbone *et al*, 2009; Bermejo-Fenoll *et al*, 2010; Davarmanesh *et al*, 2012; Günrü, 2013; Radochova *et al*, 2014; Mankapura *et al*, 2016; Lauritano *et al*, 2016).

La localización más frecuente de afectación extraoral es la piel, con la aparición características de lesiones papulares, poligonales, planas, pruriginosas y púrpuras con un fondo en el que se observan las líneas blanquecinas características (Weston and Payette, 2015) (Fig 10). Estas

lesiones suelen presentar una distribución por las extremidades, las zonas de roce, así como por el tronco.

Característicamente estas lesiones son muy pruriginosas, dando lugar a molestias a los pacientes. Además, las lesiones cutáneas se caracterizan por el hecho de llegar a desaparecer, hecho que ocurre de manera menos frecuente en las lesiones orales, en las que son comunes las lesiones residuales en los pacientes con lesiones de largo tiempo de evolución.



Fig 10. Lesiones liquenoides cutáneas en paciente diagnosticado de ELO.

Otra de las localizaciones frecuentemente afectadas a nivel extraoral es la mucosa genital, afectando a nivel de la mucosa vaginal a las mujeres y en la mucosa del glande a los hombres. Estas lesiones presentan un aspecto y curso

clínico más parecido a las lesiones orales, que las lesiones cutáneas. Uno de los principales problemas de la presencia de lesiones a nivel genital, sobre todo en mujeres, es que en algunos casos, la presencia de lesiones atróficas, da lugar a la presencia de bridas o lesiones esclerosas-cicatriciales (Fruchter *et al*, 2017) que en algunos casos requieren de un manejo quirúrgico (Mirowski and Goddard, 2010).

Se ha descrito un síndrome específico que cursa con lesiones genitales y presencia de lesiones en encía, en forma de gingivitis descamativa crónica, llamado síndrome vulvovaginal-gingival (Ramer *et al*, 2003).

Otras localizaciones extraorales con menor frecuencia de afectación son las uñas (Fig 11), el cuero cabelludo o la mucosa esofágica, describiéndose casos aislados de afectación a nivel ocular, en la mucosa urinaria, nasal, laríngea, gástrica o anal (Evans *et al*, 2000; Scully and Carrozzo, 2008)



Fig. 11. Lesiones ungueales con adelgazamiento y estriaciones longitudinales en un paciente diagnosticado de ELO.

Aspectos histopatológicos

Las características histopatológicas típicamente descritas en la ELO son la presencia de hiperqueratosis, en forma de hiperparaqueratosis o hiperortoqueratosis, de un infiltrado inflamatorio crónico linfocitario “*en banda*” en el corion y de degeneración hidrópica o licuefactiva de la capa basal epitelial (Kramer *et al*, 1978).

Este patrón inflamatorio del proceso se ha definido como mucositis de interfase, mucositis de transición o infiltrado liquenoide y no es específico de la ELO, pudiéndose presentar en múltiples procesos inflamatorios mucosos orales (Khudhur *et al*, 2014). Entre estas enfermedades se encuentran el pénfigo vulgar y paraneoplásico, el lupus eritematoso discoide, el lupus eritematoso sistémico, la estomatitis crónica ulcerativa, el eritema multiforme y el liquen plano penfigoide (Khudhur *et al*, 2014; Cheng *et al*, 2016; Muller, 2017).

El concepto de “infiltrado liquenoide” fue acuñado hace 40 años en el ámbito dermatológico para englobar a diferentes patologías con un patrón inflamatorio similar (Pinkus, 1973).

Además de las características del infiltrado inflamatorio de interfase o transición, existen otras que típicamente se observan en las biopsias de ELO, entre las que se incluyen la presencia de disqueratosis de queratinizacitos aislados (Cuerpos de Civatte), el aplanamiento o aserramiento de las crestas epiteliales, el engrosamiento eosinofílico de la membrana basal, o la presencia de melanófagos en el corion (incontinencia pigmentaria) (Müller, 2017).

Por otro lado, se han definido algunas características diferenciales entre los subtipos de ELO, incluyendo la presencia de un infiltrado inflamatorio

submucoso con un patrón perivascular o estructuras pseudofoliculares, así como la presencia de células plasmáticas o polimorfonucleares neutrófilos en el infiltrado inflamatorio (Thronhill *et al.* 2006; Ismail *et al.*, 2007; Müller, 2011; Cheng *et al.*, 2016)

La displasia epitelial (DE) es un concepto histopatológico que sirve para definir aquellas alteraciones arquitecturales o citológicas que condicionan una mayor tendencia a malignizar del epitelio que sufre las mismas y su presencia y significado en los casos de ELO ha sido y continúa siendo muy controvertido (Warnakulasuriya *et al.*, 2008; Cheng *et al.*, 2016; Müller, 2017). Clásicamente se ha clasificado en varios estadios en relación a la cantidad de epitelio que se vea afecto por estas alteraciones, estableciéndose los grados de displasia epitelial: leve, moderada y severa, siendo pronósticos de la posibilidad de sufrir una transformación maligna el epitelio que lo presenta (Barnes *et al.*, 2005).

Varios autores (van del Meij and van der Waal, 2003; Müller, 2017) opinan que la presencia de DE invalida el diagnóstico de LPO. De hecho en el último documento de consenso de la Academia Americana de Patología Oral y Maxilofacial, publicado en el año 2016, se hace una nueva propuesta de clasificación del LPO e indican que desde el punto de vista histopatológico, debe existir ausencia de fenómenos displásicos (Cheng *et al.*, 2016).

En el año 1985, Krutchkoff y Eisenberg, establecieron el concepto de “Displasia liquenoide”, para referirse a las lesiones que presentaban una mucositis crónica de transición y alteraciones displásicas a nivel epitelial (Krutchkoff and Eisenberg, 1985). Esta definición es controvertida y

actualmente no se encuentra en uso, ya que puede dar lugar a una confusión por parte del clínico y cirujano (van der Waal, 2009).

Dado el carácter inespecífico de los datos histopatológicos de la ELO, en algunos casos, es necesaria la realización de otras pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico (Khudhur *et al*, 2014). Entre estas, destaca la inmunofluorescencia directa, que muestra positividad para fibrinógeno en un patrón lineal o granular en la capa basal (Müller, 2017). De manera menos frecuente se puede reconocer positividad para C3, estos resultados ayudan a realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades mucosas, incluyendo el pénfigoide de las membranas mucosas o el pénfigo vulgar (Morrison, 2001; Suresh and Neiders, 2012; Montague *et al*, 2015). Cabe destacar que no existe un patrón de expresión de inmunofluorescencia directa diferenciado en los subtipos de ELO (Khudhur *et al*, 2014).

Diagnóstico

Para el adecuado diagnóstico de la ELO es necesario conocer los aspectos clínicos e histopatológicos (van der Meij *et al*. 2007; Warnakulasuriya *et al*, 2007; Cortés-Ramírez *et al*, 2008; Cheng *et al*, 2016).

Uno de los aspectos principales problemas en este aspecto es la ausencia de unos criterios diagnósticos universalmente aceptados. Los últimos criterios propuestos auspiciados por la OMS, fueron publicados en el año 1978 (Kramer *et al*, 1978).

En los años posteriores, el grupo holandés dirigido del Prof. van der Waal, publico una serie de artículos que ponía de manifiesto los altos grados de variabilidad para el diagnóstico de esta enfermedad, tanto inter como intra-individual, y tanto de los aspectos clínicos, como histopatológicos (van der Meij *et al*, 1999; van der Meij *et al*, 2002). Este hecho les permitió realizar una propuesta de modificación de dichos criterios en el año 2003 (van der Meij and van der Waal, 2003).

En esta propuesta se establecen unas características clínicas (Tabla 7) e histopatológicas (Tabla 8) y en dependencia de si el caso problema cumple con todas ellas o no, sería considerado un caso típico o compatible desde el punto de vista clínico o histopatológico (van der Meij and van der Waal, 2003).

Tabla 7. Criterios clínicos propuestos en el año 2003 (van der Meij and van der Waal, 2003).

1. Presencia de lesiones bilaterales y lesiones más o menos simétricas
2. Presencia de pápulas de color blanco-grisáceas en patrón reticulado (patrón reticular)
3. Lesiones erosivo-ulceradas, atróficas, ampollares y en placa (aceptado sólo en presencia de lesiones papulares con patrón reticular en cualquier lugar de la mucosa)
Clínicamente típico → Todas las características clínicas (LPO)
Clínicamente compatible → No todas las características clínicas (LLO)

Tabla 8. Criterios histopatológicos (van der Meij and van der Waal, 2003).

1. Infiltrado inflamatorio crónico “en banda” (linfocitario)
2. Degeneración hidrópica de la capa basal
3. Ausencia de fenómenos displásicos
Histopatológicamente típico → Todas las características
Histopatológicamente compatible → No todas las características

Según estos autores, para poder establecer el diagnóstico definitivo de LPO, los casos deben de ser clínicamente típicos e histopatológicamente típicos, lo que da lugar a una prevalencia en su muestra de estudio de entre un 34,9 y un 35,8% (van der Meij *et al*, 2003; van der Meij *et al*, 2007).

Cabe destacar que en la mayoría de los estudios publicados que aplican estos criterios, no se reconoce una correlación entre el grupo clínicamente típico e histopatológicamente típico (van der Meij *et al*, 2003; van der Meij *et al*, 2007; Mravak-Stipetić *et al*, 2014; Hiremath *et al*, 2015), aunque Rad *y cols*, refieren una buena correlación entre el diagnóstico clínico e histopatológico (Rad *et al*, 2009).

Uno de los aspectos más controvertidos en relación al diagnóstico, además de los criterios a utilizar, es el valor del análisis histopatológico y su repercusión en el diagnóstico final.

En el documento resultante de la Cuarta Reunión Mundial de Medicina Oral (Al-Hashimi *et al*, 2007), se indica que el diagnóstico de la ELO es eminentemente clínico, si bien la realización de la biopsia es prudente, dado que se trata de un trastorno oral potencialmente maligno que presenta un

carácter dinámico. La principal característica a la hora de analizar una biopsia de ELO, sería descartar la presencia de displasia epitelial o un carcinoma de células escamosas (Al-Hashimi et al, 2007).

Pronóstico/Malignización

El aspecto evolutivo pronóstico más importante en esta enfermedad es su capacidad de transformación maligna hacia un carcinoma oral de células escamosas (COCE), por lo que es considerada actualmente como un trastorno oral potencialmente maligno (van der Meij *et al*, 2003; Eisen *et al*, 2005; van der Meij *et al*, 2007; Warnakulasuriya *et al*, 2007; Gonzalez-Moles *et al*, 2008; Cortés-Ramírez *et al*, 2009; Bermejo-Fenoll *et al*, 2009; Fitzpatrick *et al*, 2014, Gonzalez-Moles *et al*, 2017).

La tasa de transformación maligna de la ELO es en general baja, situándose entre un 0 y un 3,5% (Fitzpatrick *et al*, 2014). Clásicamente se ha señalado un mayor riesgo de transformación maligna para los cuadros clínicos “atípicos” o con lesiones atróficas y/o erosivo-ulcerativas (Lanfranchi-Tizeira *et al*, 2003; Ismail *et al*, 2007). Esta circunstancia podría estar relacionada con una mayor respuesta inflamatoria, al igual que ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas premalignas (Sawa *et al*, 2006; Mignogna *et al*, 2007; Georgakopoulou *et al*, 2012).

La inflamación crónica severa causaría daño genético e induciría proliferación tisular (Schottenefeld and Beebe-Dimmer, 2006). El aumento de citocinas y de factores de crecimiento promoverían o facilitarían la carcinogénesis oral (Mignogna *et al*, 2004; Schottenefeld and Beebe-Dimmer, 2006; Mignogna *et al*, 2007), y se produciría daño oxidativo en el ADN por

medio de la óxido nitroso sintetasa (Chaiyarit *et al*, 2005; Kawanishi and Hiraku, 2006). La ciclooxigenasa-2, enzima fundamental en la inflamación, actuaría como inhibidor de la apoptosis y facilitador de la carcinogénesis (Cortés-Ramírez *et al*, 2010).

Uno de los principales problemas a la hora de valorar la verdadera tasa de transformación maligna de la ELO y sus principales subtipos, es la ausencia de unos criterios diagnósticos estrictos y universalmente aceptados para estas entidades (van der Meij and van der Waal, 2003).

El grupo del Prof. van der Waal ha realizado varios estudios (van der Meij *et al*, 2003; van der Meij *et al*, 2007), en los que presenta una tasa de transformación maligna diferenciada en relación a los casos diagnosticados como LPO y como LLO, presentando las LLO una mayor tasa de transformación maligna. Estos resultados apoyarían la necesidad de realizar una separación diagnóstica en esta enfermedad (Aguirre, 2008).

En la reciente revisión sistemática y meta-análisis publicada por Aghbari *y cols.* en la que incluyen 20095 pacientes, 19676 con diagnóstico de LPO y 419 de LLO (Aghbari *et al*, 2017), se observó un riesgo agrupado de transformación maligna del 0,9% en el grupo LPO y del 2,5% en el grupo LLO, obteniéndose un valor de transformación maligna para el conjunto del 1,1%. Además, se observa un mayor riesgo de transformación maligna en los pacientes fumadores (OR= 2, IC 95% [1,25-3,22]), en los consumidores de alcohol (OR= 3,52, IC 95% [1,54-8,03]) y pacientes que presentaban infección por el virus de la hepatitis C (VHC) (OR= 5, IC 95% [1,56-16,07]) (Aghbari *et al*, 2017).

Tratamiento y manejo clínico

No existe a día de hoy, un tratamiento curativo para esta enfermedad (Lodi *et al*, 2005b; Bagán *et al*, 2012), basándose en un primer momento en la instauración de medidas generales para mejorar el estado de la salud bucal.

Dentro de los factores locales a valorar, es necesaria la eliminación de la placa y el sarro dental, ya que éstos se asocian a una mayor presencia de lesiones erosivas a nivel gingival (Ramon-Fluixa *et al*, 1999; Tejedor *et al*, 2008) y además, se ha observado un peor estado periodontal en los pacientes que padecen ELO en relación a las muestras control (López-Jornet and Camacho-Alonso, 2012). Es importante la instauración de instrucciones de higiene oral, ya que el mantenimiento de un buen estado de salud periodontal ayuda a mejorar las lesiones gingivales asociadas a la ELO (Erpenstein, 1985; Holmstrup *et al*, 1990).

Por otro lado, se debe de realizar una exploración oral completa buscando y eliminado posibles factores traumáticos, como son la presencia de prótesis dentales mal ajustadas, fracturas dentales, presencia de cúspides afiladas u obturaciones dentales mal pulidas, etc., todo aquello que pudiera influir como factor traumático local (Lodi *et al*, 2005b).

Además, si existen obturaciones de amalgama de plata en contacto o relación topográfica directa con las lesiones orales, deben sustituirse, ya que se ha descrito que ello mejora el aspecto clínico de las lesiones (Ostman *et al*, 1994; Smart *et al*, 1994; Bratel *et al*, 1996; Ibbotson *et al*, 1996), aunque este hecho no asegura la resolución completa de las lesiones orales (Laine *et al*, 1997).

Por otro lado, en la historia clínica se deben valorar los antecedentes médicos, así como los fármacos que los pacientes consumen, dada la posible influencia descrita de algunos principios activos (Serrano-Sánchez *et al*, 2010).

El tratamiento de la ELO es sintomático y está indicado cuando los pacientes presentan dolor y/o lesiones de carácter erosivo-ulcerativo (Lodi *et al*, 2012; Bagan *et al*, 2012). El principal objetivo terapéutico es la reducción o desaparición del dolor asociado a las lesiones, así como la mejora en el aspecto clínico de las mismas (reducción o desaparición de las lesiones de carácter erosivo-ulcerativo) (Lodi *et al*, 2005b; Bagan *et al*, 2012; Lodi *et al*, 2012; Chamani *et al*, 2015; Gupta *et al*, 2017).

Existe un consenso en relación a que son los corticoides tópicos los fármacos de primera línea de actuación para el tratamiento de las lesiones orales de la ELO (Lodi *et al*, 2005b; Bagan *et al*, 2012; Lodi *et al*, 2012; Chamani *et al*, 2015; Gupta *et al*, 2017).

Los corticoides tópicos se han utilizado mediante diferentes preparaciones (solución acuosa, orabase, etc...), y con diferentes principios activos, destacando el uso del acetónido de triamcinolona, del acetónido de fluocinolona y del propionato de clobetasol (Bagan *et al*, 2012). El fármaco más potente es el propionato de clobetasol, aunque lo cierto es que en la revisión sistemática realizada por Lodi y cols, (Lodi *et al*, 2012) no se ha evidenciado la mayor efectividad de un tipo de corticoide sobre otro. Cabe destacar que en la revisión de Lodi y cols, concluyen que la evidencia en relación a la efectividad del uso de los corticoides tópicos es tal, que consideran que a la hora de diseñar un estudio para valoración de un nuevo tratamiento para el manejo del

liquen oral, el grupo control no debe de ser tratado con placebo, sino con corticoides tópicos (Lodi *et al*, 2012).

El efecto adverso más frecuente en el uso de los corticoides tópicos es la aparición de sobreinfección por *Candida*, lo que hace que en muchas ocasiones sea necesaria la aplicación conjunta del corticoesteroide y antifúngicos, como la nistatina o el miconazol (Llamas-Martínez *et al*, 2003; González-Moles, 2010).

En un pequeño porcentaje de casos, es necesaria la utilización de corticoides infiltrado a nivel perilesional o sistémicos (Silverman Jr *et al*, 1985; Carbone *et al*, 2009; Gümrü, 2013; Budimir *et al*, 2014; Radochová *et al*, 2014; Markapure *et al*, 2016).

Otros fármacos inmunosupresores que han sido propuestos para el tratamiento de la ELO y de segunda línea son los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus y pimecrolimus), aunque presentan varias desventajas en relación a los corticoesteroides, como son si menor eficacia, así como un mayor coste y efectos adversos asociados (Lodi *et al*, 2005b; Conrotto *et al*, 2006). Cabe destacar la asociación que se ha descrito entre el uso de tacrolimus y su posible relación con la aparición de carcinoma oral de células escamosas a nivel lingual (Becker *et al*, 2006; Mattson *et al*, 2010).

Otras alternativas de tratamiento, incluyen los retinoides, la terapia fotodinámica, el aloe vera y otros (Thongprasom *et al*, 2013; Ali and Wahbi, 2016; Gupta *et al*, 2017).

Pacientes, Material y Método

1.1. Pacientes

Hemos realizado un estudio de cohortes ambispectivo, sobre 384 pacientes diagnosticados de Enfermedad Liqueoide Oral (ELO) en las Unidades de Medicina Bucal y de Patología Oral y Maxilofacial del Servicio Clínica Odontológica de la Universidad de País Vasco/EHU.

La muestra está constituida en el momento del diagnóstico por 272 (70,83%) mujeres y 112 (29,17%) hombres, con una edad media de 57,15 años (DE: 11,88), con un mínimo de 21 y un máximo de 90 años.

Este estudio forma parte de la línea de investigación “Precancer y Cáncer Oral” del Grupo Consolidado de Investigación de la UPV/EHU dirigido por el Prof. José Manuel Aguirre Urizar y ha sido aprobado por la Comisión Universitaria de Ética de la Investigación y la Docencia (CUID) de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU), (CEISH/185/2012).

1.1.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión para los pacientes, fueron los siguientes:

1. Diagnóstico clínico de ELO, siguiendo los criterios establecidos por van der Meij y van der Waal en 2003 (van der Meij and van der Waal, 2003) y revisados por Cortés-Ramírez *et al.* en 2009 (Cortés-Ramírez *et al.*, 2009) (Tabla 9).
2. Pacientes con un seguimiento clínico mínimo de 12 meses.
3. Pacientes mayores de 18 años.
- 4.

Tabla 9. Criterios clínicos establecidos para clasificar los principales subtipos clínicos de ELO (van der Meij and van der Waal, 2003).

Criterios Histopatológicos
4. Presencia de lesiones bilaterales y lesiones más o menos simétricas
5. Presencia de pápulas de color blanco-grisáceas en patrón reticulado (patrón reticular)
6. Lesiones erosivo-ulceradas, atróficas, ampollares y en placa (aceptado sólo en presencia de lesiones papulares con patrón reticular en cualquier lugar de la mucosa)
Clínicamente típico→ Todas las características clínicas (Liquen Plano Oral)
Clínicamente compatible→ No todas las características clínicas (Lesión Liquenoide Oral)

Los criterios de exclusión de pacientes, fueron:

1. Incumplimiento de los criterios de inclusión.
2. Presencia de características clínicas o histopatológicas propias de una enfermedad o lesión de naturaleza distinta a las incluidas en la enfermedad liquenoide oral.

1.2 Material y Métodos

1.2.1 Protocolo clínico inicial

Los principales datos clínicos registrados se recogieron en el momento del diagnóstico a través de una anamnesis y exploración completa, tomando como base el protocolo para Liquen Plano Oral de la Sociedad Española de Medicina Oral (Bilbao, 2001) y registrando de manera explícita los siguientes parámetros:

- Edad: años
- Sexo: M/H
- Hábitos tóxicos
 - Tabaco: Si/No
 - Alcohol: Si/No
- Localización de las lesiones orales
 - Mucosa yugal
 - Lengua
 - Encía
 - Otras localizaciones
- Tipo de lesiones presentes a nivel intraoral
 - Pápulas
 - Placas
 - Atróficas
 - Erosivo-Ulcerativas
 - Gingivitis descamática crónica

- Enfermedades sistémicas
 - Diabetes
 - Hipertensión arterial
 - Alteraciones psicoemocionales (Ansiedad y/o depresión)
 - Hepatopatías: hepatitis C, otras
 - Patología tiroidea (hipotiroidismo)
 - Otras patologías generales
- Consumo de fármacos, indicando cantidad y tipo de fármacos (Tabla 10).

Tabla 10. Principales fármacos asociados a la ELO (Modificada de Rice and Hamburger, 2002)

Grupos de fármacos
Antihipertensivos
Hipoglucemiantes orales
Fármacos tiroideos
Antidepresivos
Ansiolíticos
Antiinflamatorios no esteroideos
Hipolipemiantes
Protectores gástricos
Otros

- Afectación extraoral
 - Cutánea
 - Genital
 - Uñas
 - Pelo
- Sintomatología asociada
 - Asintomático
 - Molestias
 - Dolor
- Analítica sanguínea
 - Hematimetría completa
 - Analítica tiroidea
 - Analítica hepática
 - Serología Hepatitis
- Tratamiento farmacológico específico de ELO
 - Tipo de tratamiento farmacológico

1.2.2 Protocolo clínico del seguimiento

Se recogieron los principales datos clínicos de los seguimientos realizados a los pacientes en las revisiones periódicas. Dentro de estas variables se incluyeron:

- Reactivación de las lesiones a lo largo del seguimiento.
- Valoración de evolución de las lesiones presentes:
 - Localización y número de las lesiones

- Valoración de la respuesta al tratamiento
 - Ausencia de respuesta al tratamiento
 - Respuesta parcial al tratamiento
 - Respuesta total
- Evolución maligna.

La exploración clínica se llevo a cabo en un sillón dental convencional con luz artificial. Se utilizó para la exploración un kit de exploración bucal que incluía: dos espejos intraorales, una gasa estéril y unas pinzas. Se obtuvo documentación fotográfica de las lesiones orales mediante una cámara digital convencional.

1.2.3 Protocolo histopatológico

En 85 pacientes se realizó una valoración de los principales aspectos histopatológicos presentes en las biopsias realizadas, siguiendo los criterios de Thornhill *et al*, 2006 e Ismail *et al*, 2007 (Tabla 2).

Las principales características histopatológicas se relacionaron con los aspectos clínicos: 1) Localización de la toma de la biopsia, 2) Tipo de lesión elemental biopsiada, 3) Subtipo clínico de enfermedad liquenoide oral y 4) Subtipo histopatológico de enfermedad liquenoide oral.

Los criterios histopatológicos utilizados para definir el subtipo histopatológico fueron los definidos por van der Meij y van der Waal en el

año 2003 y modificados por Cortés-Ramírez y cols, en el año 2008 (Tabla 11) (van der Meij and van der Waal, 2003; Cortés-Ramírez *et al*, 2008).

Se dividieron las muestras en Histopatológicamente Típicas (HT) cuando cumplían todas las características y en Histopatológicamente Compatibles (HC), cuando existía la ausencia de alguna de ellas (Tabla 12).

Tabla 11. Características histopatológicas analizadas y tipo de variable.

Variable histopatológica
Hiperparaqueratosis
Ortoqueratosis
Hiperortoqueratosis
Atrofia epitelial
Cuerpos de Civatte (disqueratinocitos aislados)
Infiltrado inflamatorio crónico linfocitario “en banda” en el corion
Degeneración hidrópica de la capa basal
Infiltrado inflamatorio profundo
Infiltrado inflamatorio con patrón perivascular
Displasia epitelial (ausente, leve, moderada, severa)

Tabla 12. Criterios establecidos para clasificar los principales subtipos histopatológicos de la ELO (van der Meij and van der Waal, 2003; Cortés-Ramírez *et al*, 2008)

Criterios Histopatológicos
1. Presencia de un infiltrado inflamatorio “en banda” coriónico constituido principalmente por linfocitos.
2. Signos de degeneración licuefactiva/hidrópica de la capa basal del epitelio.
3. Ausencia de fenómenos de displasia epitelial
Histopatológicamente típico → Todas las características
Histopatológicamente compatible → No todas las características

1.2.3.1 Procedimiento histopatológico

Para el análisis histopatológico de las biopsias se ha seguido un procedimiento convencional de fijación, deshidratación, inclusión en parafina y tinción con hematoxilina y eosina.

1. Fijación de las muestras

- a) Las biopsias obtenidas han sido fijadas en formol tamponado al 10% durante 24 horas.

2. Deshidratación de las muestras e inclusión en parafina

Se realizó de un modo convencional en un equipo procesador de tejidos, (Leica TP 1020[®]) pasando por diferentes soluciones de alcohol creciente (60°, 70°, 80°, 96°, absoluto y alcohol/xilol), xiloles y parafina a 58°.

Se realizó la deshidratación de las muestras en alcoholes crecientes, comenzando con alcohol al 60% durante 1 hora, seguido de una hora en alcohol de 70 y 80%, dos horas de alcohol de 96% y una hora por cada vaso de alcohol absoluto. Seguidamente las muestras pasaron a los vasos de xilol de 1 hora cada uno, eliminando el alcohol de la muestra y permitiendo la penetración de la parafina (entre 57° y 59° C). Tras la inclusión se realizó el molde, orientando adecuadamente la muestra.

3. Tinción con Hematoxilina y Eosina

Se realizaron cortes de 4 μm que fueron montados en portaobjetivos para ser teñidos con hematoxilina y eosina según procedimiento estandarizado.

- a) Eliminación de la parafina e hidratación en alcoholes y posterior terminado con agua.
- b) Tinción con hematoxilina de Harris durante 5 minutos y posterior lavado con agua caliente durante 1 minuto.
- c) Eliminación del exceso de hematoxilina con HCL al 0,5% durante 30 segundos y posterior lavado en agua corriente.
- d) Tinción con eosina al 1% durante 5 minutos. Eliminación del exceso de eosina, en agua corriente.

- e) Deshidratación en alcoholes crecientes.
- f) Montaje en medio permanente resinoso Eukitt[®], previa eliminación del exceso de alcohol con xilol.

1.2.4 Análisis estadístico

Con los datos obtenidos se realizó un análisis estadístico descriptivo y comparativo utilizando el paquete estadístico IBM SPSS v22.0.

En el análisis descriptivo, entre las medidas de tendencia central se calculó la media y dentro de las medidas de dispersión se calculó la desviación estándar. Además se calcularon las frecuencias.

En el análisis comparativo se realizó el Test de Chi-cuadrado mediante tablas de contingencia.

Se calculó el riesgo mediante la estimación del Odds ratio (OR), mediante el cociente entre el número de veces que ocurre el suceso frente a cuántas veces no ocurre. Esta estimación se realiza con un intervalo confianza del 95%.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor p era menor a 0,05.

1.2.4 Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases bibliográficas y bibliotecas virtuales disponibles, como Medline, National Library of Medicine (Pubmed) o Scielo con las palabras claves: *oral lichenoid disease, oral lichen planus, oral lichenoid lesions, oral potentially malignant disorders, clinical, histopathology, malignization, pronostic and classification.*

A partir de estas búsquedas se obtuvieron más de 3000 referencias bibliográficas, de las cuales se seleccionaron las más relacionadas con este trabajo.

Resultados

Características generales de los pacientes

Después de aplicar los criterios clínicos propuestos por van der Meij y van der Waal en 2003 para la clasificación de los procesos liquenoides (van der Meij and van der Waal, 2003), clasificamos a 299 pacientes (77,9%) como Liquen Plano Oral (LPO) y a 85 pacientes (22,1%) como Lesión Liquenoide Oral (LLO) (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de la muestra en relación a los subtipos de ELO (LPO y LLO).

Clasificación	Número de pacientes (%)
Liquen Plano Oral (LPO)	299 (77,9%)
Lesión Liquenoide Oral (LLO)	85 (22,1%)
Enfermedad Liquenoide Oral (ELO)	384 (100%)

Datos demográficos

La muestra de estudio estaba constituida por 384 pacientes de los que 272 (70,83%), correspondieron a mujeres y 112 (29,17%), a hombres. Dando lugar a una proporción de 2,4:1 a favor de las mujeres.

En relación al grupo LPO, 215 (71,9%) de los pacientes correspondieron a mujeres, mientras que 84 (28,1%) eran hombres. Los resultados en el grupo LLO mostraron una menor prevalencia de mujeres, siendo estas 57 (67,1%) y

los hombres 28 (32,9%), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,418$).

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 57,15 años (SD: 11,88), con un mínimo de 21 y un máximo de 90 años. En la Figura 12, se expresa la frecuencia por edad de la muestra en ambos géneros y se observa que presenta una distribución normal.

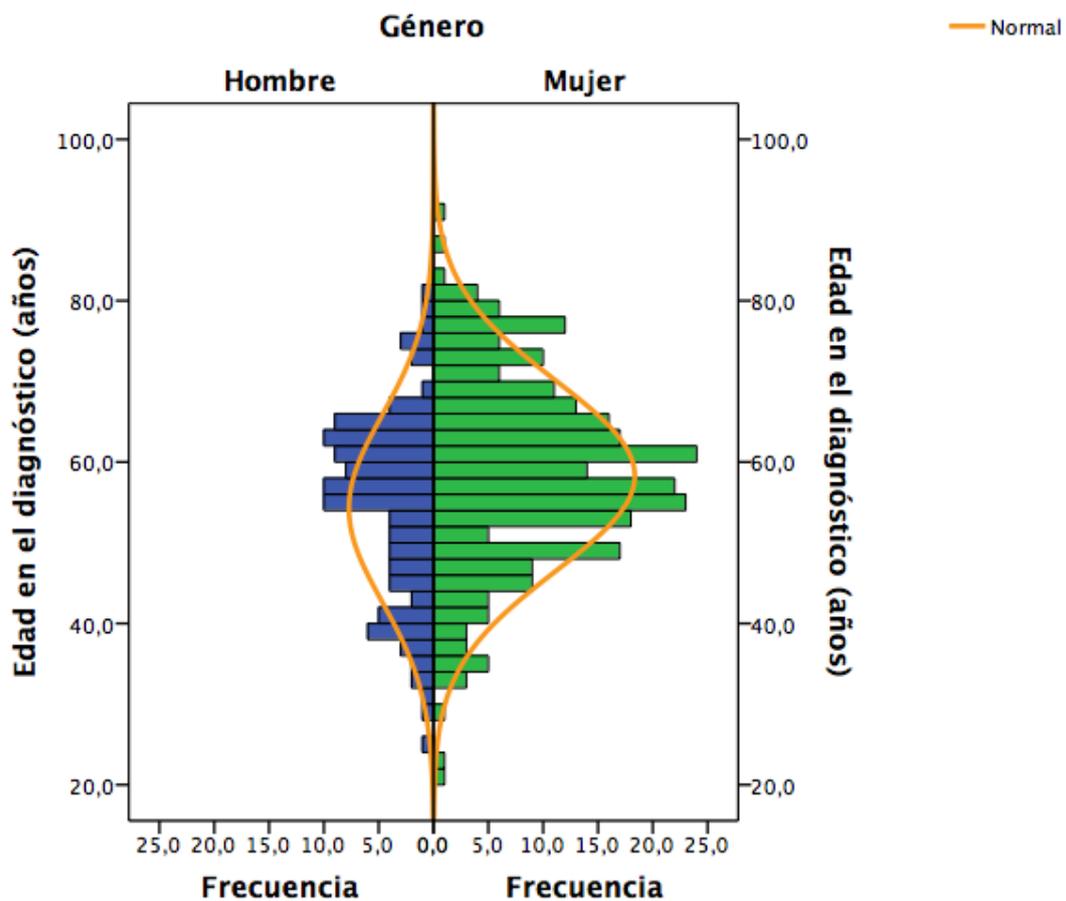


Figura 12. Frecuencia por edades de la muestra de los pacientes en ambos géneros.

En la tabla 14 se valora la edad en el momento del diagnóstico en los grupos LPO y LLO, reconociéndose una edad media mayor en el momento del diagnóstico en el grupo LPO (57,51 años) en relación al grupo LLO (55,71 años), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,217$).

Tabla 14. Comparación entre las edades medias en el momento del diagnóstico de los principales subtipos de ELO.

Tipo ELO	Edad media	Desviación estandar	Valor p
LPO	57,51 (21-90)	11,73	0,271
LLO	55,71 (23-81)	12,38	

El tiempo de seguimiento medio hasta el cierre del estudio fue de 71,73 meses con un mínimo de 12 meses y un máximo de 229 meses (SD: 43,34). En el grupo LPO el tiempo medio de seguimiento fue de 70,43 meses, con un mínimo de 12 meses y un máximo de 229 meses (SD: 44,11). En el grupo LLO el tiempo medio de seguimiento fue ligeramente mayor al grupo LPO, con un tiempo de seguimiento medio de 75,94 meses, con un mínimo de 12 y un máximo de 228 meses (SD: 41,01). No se observaron diferencias significativas entre el tiempo medio de seguimiento de los grupos LPO y LLO ($p=0,305$). Los datos se encuentran expresados en la Figura 13.

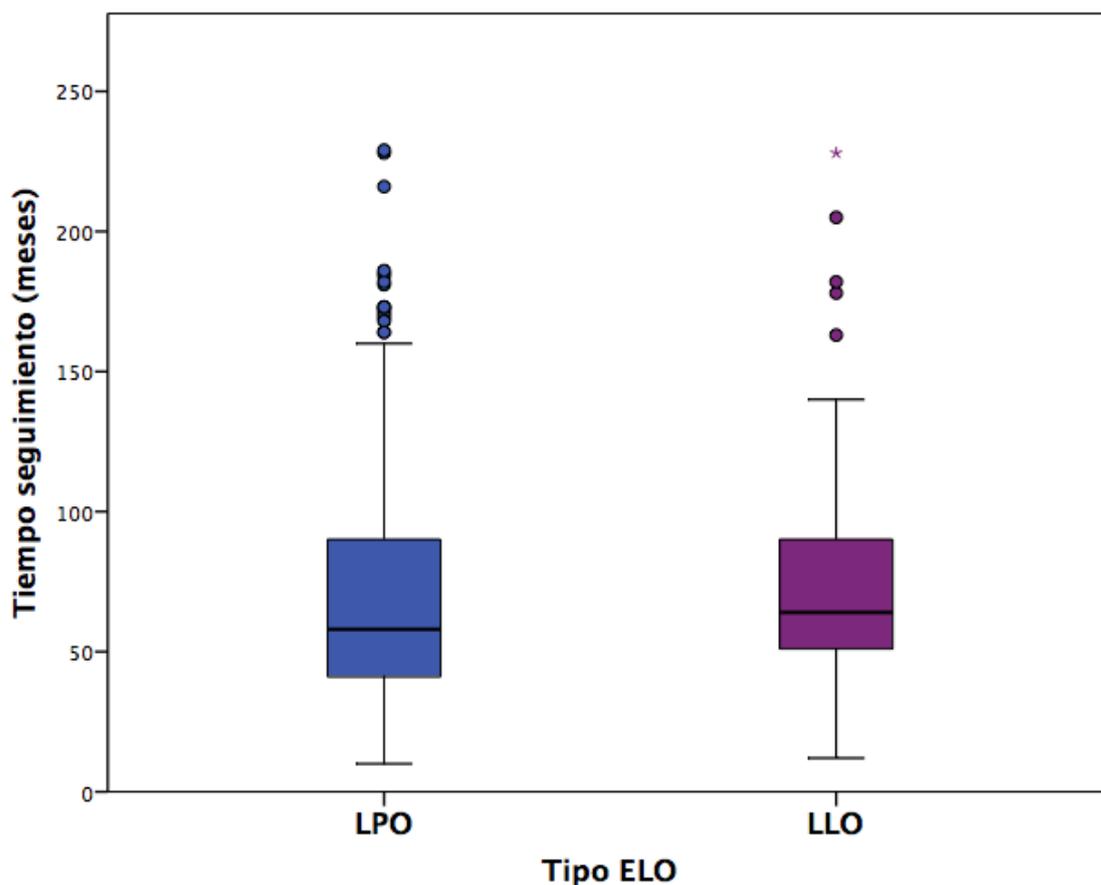


Figura 13. Tiempo medio de seguimiento en los pacientes diagnosticados de LPO y LLO.

Presencia de hábitos tóxicos

En relación a la presencia de hábitos tóxicos, 78 (20,3%) pacientes refirieron ser fumadores, así como 158 (41,1%) pacientes, indicaron ser consumidores habituales de alcohol. Si tenemos en cuenta los subtipos de ELO, no se reconocieron diferencias estadísticamente significativas, aunque se pudo observar un mayor porcentaje de consumidores de tabaco en el grupo LPO (21,1%) en relación al grupo LLO (17,6%) ($p=0,554$) (Tabla 15).

Tabla 15. Prevalencia de hábitos tóxicos en la muestra de pacientes estudiada.

Hábitos tóxicos	ELO (n= 384)	LPO (n= 299)	LLO (n= 85)	Valor p
Tabaco				
Si	78 (20,3%)	63 (21,1%)	15 (17,6%)	0,544
No	306 (79,7%)	236 (78,9%)	70 (82,4%)	
Alcohol				
Si	158 (41,1%)	123 (41,1%)	35 (41,2%)	1
No	226 (58,9%)	176 (58,9%)	50 (58,8%)	

Enfermedades sistémicas

Los resultados en relación con la presencia de las principales enfermedades sistémicas relacionadas con la ELO, se presentan en la Tabla 16. Las patologías más prevalentes en el momento del diagnóstico de la ELO fueron las alteraciones psicoemocionales (ansiedad y/o depresión) presentes en un 33,3% de la muestra de estudio, seguidas de la hipertensión arterial (15,6%), el hipotiroidismo (11,5%), la hepatitis C (10,7%) y la diabetes mellitus (7,6%). No se reconocieron diferencias significativas entre los grupos LPO y LLO. Nuestros resultados evidencian que existe casi el doble de prevalencia de hepatitis C en el grupo LPO (11,7%), en relación con el grupo LLO (7,1%), aunque estas diferencias no fueron significativas ($p=0,319$).

Tabla 16. Prevalencia de patologías sistémicas en el momento del diagnóstico de la ELO.

Enfermedades sistémicas	ELO (n= 384)	LPO (n= 299)	LLO (n= 85)	Valor p
Hepatitis C	41 (10,7%)	35 (11,7%)	6 (7,1%)	0,319
Diabetes mellitus	29 (7,6%)	24 (8%)	5 (5,9%)	0,645
Hipertensión arterial	60 (15,6%)	49 (16,4%)	11 (12,9%)	0,502
Hipotiroidismo	44 (11,5%)	33 (11%)	12 (14,1%)	0,654
Alteraciones psicoemocionales (Ansiedad y/o depresión)	128 (33,3%)	99 (33,1%)	29 (34,1%)	0,897

Tipo de lesiones intraorales

El 100% de los pacientes diagnosticados de ELO presentaron lesiones papulares blancas. Las lesiones más prevalentes, tras el aspecto papular, fueron las de carácter atrófico con un 42,2%, seguidas de la gingivitis descamativa crónica (Fig. 14), presente en el 34,6% de los pacientes, las lesiones en placa en el 28,4% y las erosivo-ulcerativas en el 26,3% de la muestra de estudio. Teniendo en cuenta el subtipo de ELO, se reconocen diferencias estadísticamente significativas en relación a la presencia de las lesiones erosivo-ulcerativas, siendo éstas más frecuentes en el grupo LPO ($p=0,04$) (Tabla 17).



Fig 14. Gingivitis descamativa crónica asociada a ELO.

Tabla 17. Tipos de lesiones en el momento del diagnóstico de ELO y en sus principales subtipos.

Tipo de lesión	ELO (n= 384)	LPO (n= 299)	LLO (n= 85)	Valor p
Pápulas	384 (100%)	299 (100%)	84 (100%)	>0,05
Atrófico	162 (42,2%)	133 (44,5%)	29 (34,1%)	0,106
Erosivo-Ulcerativas	101 (26,3%)	86 (28,8%)	15 (17,6%)	0,04
Placa	109 (28,4%)	91 (30,4%)	18 (21,2%)	0,103
GDC	133 (34,6%)	107 (35,8%)	26 (30,6%)	0,439

Localización de las lesiones orales

La localización donde de manera más frecuente se reconocieron lesiones de ELO fue la mucosa yugal (91,4%), seguida de la lengua (62,4%) y la encía (50,3%) (Tabla 18). Si comparamos los resultados del grupo LPO y el grupo LLO, no se reconocieron diferencias significativas.

Si tenemos en cuenta la presencia de lesiones orales en otras localizaciones orales menos frecuentes (Fig. 15), como son el suelo de la boca, la cara interna de los labios o la afectación del paladar duro y blando, éstas aparecieron en el 27,1% de los casos de LLO y en el 20,4% de los casos de LPO ($p=0,234$).

Tabla 18. Localizaciones intraorales afectadas por lesiones asociadas a la ELO en el momento del diagnóstico.

Localización	ELO (n= 384)	LPO (n= 299)	LLO (n= 85)	Valor p
Yugal	351 (91,4%)	287 (96%)	64 (75,3%)	>0,05
Lengua	241 (62,8%)	202 (67,6%)	35 (45,9%)	>0,05
Encía	193 (50,3%)	152 (50,8%)	41 (48,2%)	0,713
Otras localizaciones	84 (21,9%)	61 (20,4%)	23 (27,1%)	0,234



Fig. 15. Lesiones papulares en el suelo de la boca y cara ventral de la lengua en un paciente con ELO.

Presencia de lesiones extraorales

La presencia de lesiones extraorales en la muestra de estudio fue del 17,2%, siendo la afectación cutánea la más frecuente (12%), seguida de la afectación genital (4,9%) y de las uñas y/o el pelo (3,7%) (Tabla 19). De todos los pacientes que presentaban lesiones extraorales, 11 presentaban lesiones en más de una localización, de los que 9 correspondieron al grupo LPO y 2 al grupo LLO.

Si realizamos la comparación entre el grupo LPO y el LLO, encontramos una mayor prevalencia de afectación extraoral en el LPO, presentando unas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$).

Si tenemos en cuenta las diferentes afectaciones extraorales de manera específica (cutánea, mucosa genital y uñas y/o pelo) podemos reconocer que en el grupo LPO se observó una mayor prevalencia, siendo estas diferencias cercanas a la significación estadística en la afectación genital ($p=0,088$) y en la cutánea ($p=0,058$) (Tabla 7).

Tabla 19. Presencia de lesiones extraorales en la ELO y sus principales subgrupos, LPO y LLO.

Localización	ELO (n= 384)	LPO (n= 299)	LLO (n= 85)	Valor p
Afectación extraoral	66 (17,2%)	61 (20,4%)	5 (5,9%)	0,001
Genital	19 (4,9%)	18 (6%)	1 (1,2%)	0,088
Cutánea	46 (12%)	41 (13,7%)	5 (5,9%)	0,058
Ungueal/pelo	12 (3,7%)	11 (3,7%)	1 (1,2%)	0,477

Consumo de fármacos

Nuestros resultados con el relación al consumo de fármacos en los pacientes diagnosticados de ELO muestran que el 60,7% de los pacientes tomaban algún tipo de fármaco en el momento del diagnóstico, con una media de 1,08 fármacos por paciente (SD: 1,18; rango 0-8).

Si tenemos en cuenta los subtipos de ELO, en el grupo LPO el 60,2% de los pacientes consumía fármacos, con una media de 1,05 (SD: 1,16; rango 0-8), mientras que en el grupo LLO lo hacía el 62,4% de pacientes, con una media de 1,12 fármacos (SD: 1,27; rango 0-5). Estas diferencias no fueron

significativas, ni en el porcentaje de pacientes que tomaban fármacos, ni en la cantidad media de fármacos ($p=0,386$). En la Figura 16 se muestra la distribución de pacientes en relación al número de fármacos en el grupo LPO y LLO.

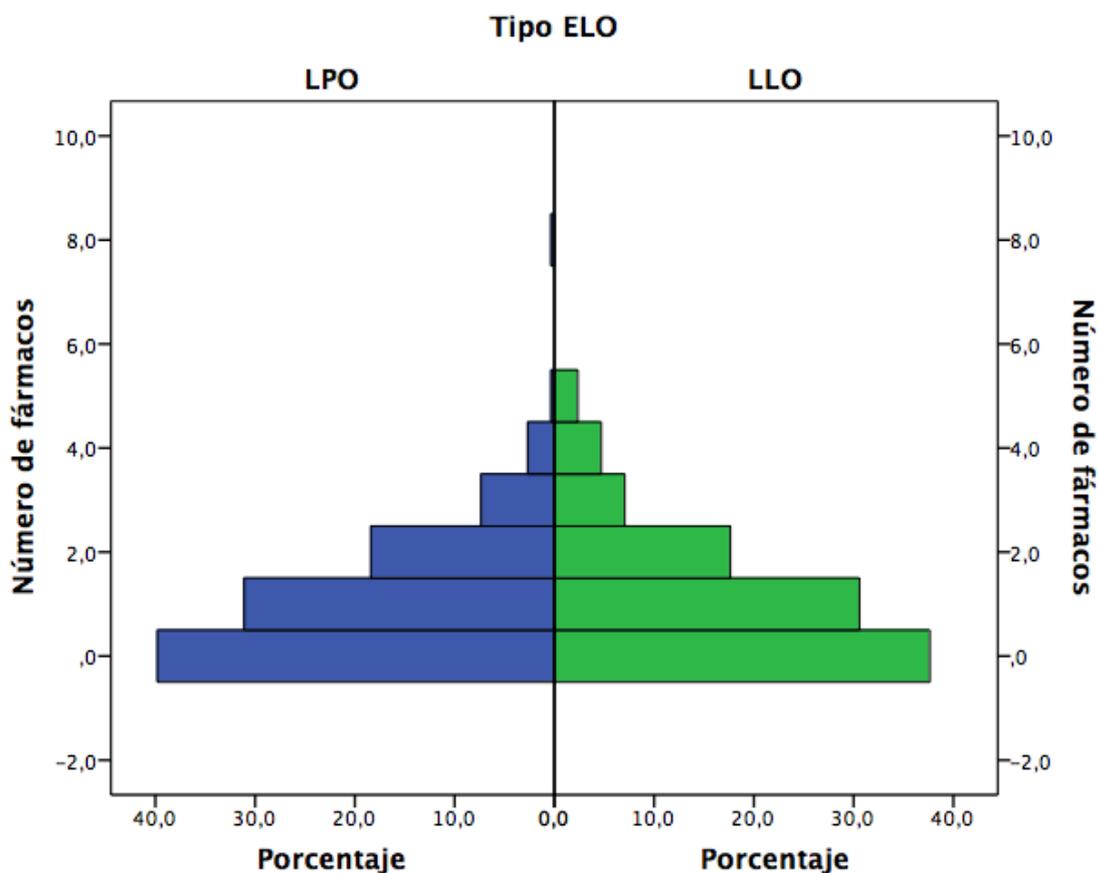


Fig. 16. Distribución de los pacientes en el grupo LPO y LLO en relación al número de fármacos que consumían.

Los fármacos más frecuentemente consumidos fueron los ansiolíticos (13,8%), seguidos de los antihipertensivos (13,3%) y los hipolipemiantes (10,4%). En el grupo LPO fueron los antihipertensivos (13,7%) y los ansiolíticos (12%), mientras que en el grupo LLO, lo fueron los ansiolíticos (20%), seguidos

de los fármacos tiroideos (12,9%), los antiinflamatorios no esteroideos (12,9%) y los protectores gástricos (12,9%). Los datos completos se presentan en la Tabla 20.

Si comparamos ambos grupos, observamos diferencias significativas en el consumo de fármacos tiroideos, observando un mayor consumo en el grupo de LLO ($p=0,043$).

Tabla 20. Prevalencia en el consumo de fármacos en pacientes con ELO y sus principales subtipos. (AINE: Antiinflamatorio no esteroideo).

Tipo de fármaco	ELO (n= 384)	LPO (n= 299)	LLO (n= 85)	Valor p
Antihipertensivo	51 (13,3%)	41 (13,7%)	10 (11,8%)	0,72
Antiabético	17 (4,4%)	13 (4,3%)	4 (4,7%)	>0,05
Fármaco tiroideo	32 (8,3%)	20 (6,7%)	11 (12,9%)	0,043
Antidepresivo	26 (6,8%)	18 (6%)	8 (9,4%)	0,326
Ansiolítico	53 (13,8%)	36 (12%)	17 (20%)	0,074
AINE	39 (10,2%)	28 (9,4%)	11 (12,9%)	0,317
Hipolipemiente	40 (10,4%)	32 (10,7%)	8 (9,4%)	0,842
Protector gástrico	35 (9,1%)	24 (8%)	11 (12,9%)	0,198

Sintomatología en el momento del diagnóstico

En relación con los síntomas presentes en el momento del diagnóstico, la mayor parte de los pacientes no referían síntomas asociados a las lesiones orales (49,2%), mientras que un 38,3% referían molestias inespecíficas, incluyendo sensación de “tirantez” o “encuerado” en la mucosa oral y un 12,5% referían dolor asociado a las lesiones orales (Tabla 21).

En el grupo LPO, existió una mayor cantidad de pacientes que referían síntomas asociados a sus lesiones orales que en el grupo LLO, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, ($p=0,024$).

Tabla 21. Síntomas en el momento del diagnóstico en la ELO y sus principales subtipo, LPO y LLO.

Sintomatología	ELO (n= 384)	LPO (n= 299)	LLO (n= 85)	Valor p
Asintomático	189 (49,2%)	138 (46,2%)	51 (60%)	0,024
Molestias inespecíficas	147 (38,3%)	118 (39,5%)	29 (34,1%)	
Dolor	48 (12,5%)	43 (14,4%)	5 (5,9%)	

Tratamiento de la ELO

Siguiendo el protocolo de diagnóstico y manejo de ELO de la Unidad de Medicina Bucal, del Servicio Clínica Odontológica, de la UPV/EHU, a todos los pacientes diagnosticados se les informó sobre la naturaleza de su proceso y se les indicó una serie de medidas generales para mejorar el estado general de su mucosa oral.

Si los pacientes refieren sintomatología asociada a las lesiones presentes en la boca, o lesiones de carácter erosivo-ulcerativo, aún siendo estas asintomáticas, se establece un tratamiento tópico con corticoides.

Dentro de nuestra muestra total de estudio, 169 pacientes (44%) necesitaron tratamiento farmacológico a base de corticoides tópicos (Tabla 10). Si tenemos en cuenta los subtipos de ELO, en el grupo LPO existió una mayor necesidad de tratamiento implicando a 138 pacientes (46,1%), que en el grupo LLO con 31 pacientes (36,5%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,113$).

La valoración de la respuesta al tratamiento se estableció como respuesta total o parcial en dependencia de si existió una mejoría total o parcial en la sintomatología que los pacientes referían y/o en la evolución de las lesiones erosivo-ulcerativas.

Un 76,3% de los pacientes tratados presentaron una mejora total en el aspecto clínico de las lesiones y en la sintomatología referida (Tabla 22). Se observó una mayor respuesta en el grupo LPO que en el LLO, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,112$).

Tabla 22. Respuesta al tratamiento con corticoides tópicos.

Respuesta al tratamiento	ELO (n= 169)	LPO (n= 138)	LLO (n= 31)	Valor p
Respuesta total	129 (76,3%)	108 (78,3%)	20 (64,5%)	0,112
Respuesta parcial	40 (23,7%)	30 (21,7%)	11 (35,5%)	

En relación con el tipo de corticoide empleado, la frecuencia de uso de cada uno de ellos aparece en la Figura 17. El fármaco más utilizado fue el acetónido de fluocinolona (69,2%), seguido del acetónido de triamcinolona (22,5%), el furoato de mometasona (5,3%) y el propionato de clobetasol (3%).

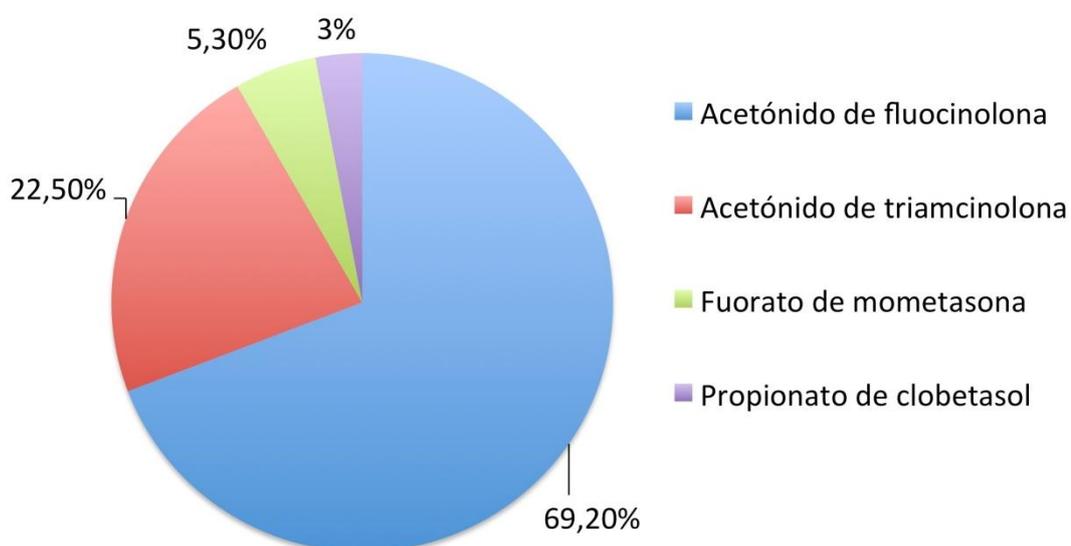


Fig. 17: Frecuencia en el tipo de corticoide tópico consumido por los pacientes de ELO.

Análisis comparativo de los aspectos clínicos

En relación al género y a los hábitos tóxicos

En este aspecto, hemos observado que los hombres presentan un mayor consumo de tabaco y de alcohol en comparación con las mujeres, siendo consumidores de tabaco el 33% de los hombres, mientras que solo el 15,1% de las mujeres refieren ser consumidoras ($p < 0,001$).

En relación al consumo de alcohol, el 64,3% de los hombres refieren ser consumidores habituales de alcohol, mientras que en el grupo de mujeres, solo lo son el 31,6% ($p < 0,001$) (Tabla 23).

Tabla 23. Relación entre el género y el consumo de tabaco y alcohol.

Hábito tóxico	Mujeres (n= 272)	Hombres (n= 112)	Valor p
Tabaco			
Si	41 (15,1%)	37 (33%)	<0,001
No	231 (84,9%)	75 (77%)	
Alcohol			
Si	86 (31,6%)	72 (64,3%)	<0,001
No	186 (68,4%)	40 (35,7%)	

En relación al género y las manifestaciones clínicas de la ELO

Los datos respecto del tipo de lesión presente en la mucosa oral en el momento del diagnóstico, así como de la localización de las lesiones y el género de los pacientes, aparecen en las Tablas 24 y 25. Se reconocieron

diferencias significativas en relación a la gingivitis descamativa crónica y la localización gingival, que fueron más frecuentes en las mujeres que en los hombres, con unos valores de p de 0,025 y 0,013, respectivamente.

Tabla 24. Relación entre el género y el tipo de lesión presente en los pacientes con ELO.

Tipo de lesión intraoral	Mujeres (n= 299)	Hombres (n= 85)	Valor p
Atrófico	118 (43,4%)	44 (39,3%)	0,496
Erosivo-Ulcerativo	74 (27,2%)	27 (24,1%)	0,61
Placa	75 (27,6%)	34 (30,4%)	0,619
GDC	104 (38,2%)	29 (25,4%)	0,025

Tabla 25. Relación entre el género y la localización de las orales en la ELO.

	Mujeres (n= 299)	Hombres (n= 85)	Valor p
Yugal	248 (91,2%)	103 (92%)	>0,05
Lengua	170 (62,5%)	71 (63,4%)	0,908
Encía	148 (54,4%)	45 (40,2%)	0,013
Otras loc	58 (21,3%)	26 (23,2%)	0,685
Afectación extraoral	41 (15,1%)	25 (22,3%)	0,102

En relación con las principales enfermedades sistémicas relacionadas y las manifestaciones clínicas de la ELO

El análisis de las principales patologías generales que clásicamente se han relacionado con la ELO y su relación con la expresión clínica de la enfermedad (tipo de lesiones, localizaciones intraorales y afectación extraoral), aparecen en las Tablas 26 y 27.

Solo hemos reconocido diferencias significativas en relación a la presencia de afectación extraoral en el grupo de pacientes que sufrían hepatitis C ($p=0,046$) y de lesiones localizadas en la mucosa yugal en los pacientes que presentan hipertensión arterial ($p=0,042$).

Además, hemos observado otras diferencias, aunque no significativas, como es la de una mayor afectación de la mucosa lingual en los pacientes que sufren hepatitis C ($p=0,052$), o la de una mayor prevalencia de lesiones de carácter atrófico en los pacientes que sufren hipertensión arterial ($p=0,065$).

Dato	Hepatitis C (n= 41)	Resto (n= 343)	Valor p	Diabetes (n=29)	Resto (n=355)	Valor p	Hipotiroidismo (n=44)	Resto (n=340)	Valor p
Atrófico	15 (36,6%)	146 (42,7%)	0,317	16 (55,2%)	146 (41,1%)	0,171	23 (52,3%)	139 (40,9%)	0,194
Erosivo-ulcerativo	14 (34,1%)	86 (25,1%)	0,126	6 (20,7%)	95 (26,8%)	0,661	10 (22,7%)	91 (26,8%)	0,716
Placa	10 (24,4%)	99 (28,9%)	0,591	9 (31%)	100 (28,2%)	0,831	17 (38,6%)	92 (27,1%)	0,113
GDC	14 (34,1%)	118 (34,5%)	0,345	9 (31%)	124 (34,9%)	0,84	17 (38,6%)	116 (34,1%)	0,614
Yugal	38 (92,7%)	312 (91,2%)	0,868	29 (100%)	322 (90,7%)	0,157	41 (93,2%)	310 (91,2%)	>0,05
Lengua	32 (78%)	208 (60,8%)	0,052	22 (75,9%)	219 (61,7%)	0,163	25 (56,8%)	216 (63,5%)	0,41
Encía	19 (46,3%)	173 (50,6%)	0,44	15 (51,7%)	178 (50,1%)	>0,05	28 (63,6%)	165 (48,5%)	0,077
Otras loc	10 (24,4%)	74 (21,6%)	0,721	6 (20%)	78 (22%)	>0,05	7 (15,9%)	77 (22,6%)	0,438
Afectación extraoral	12 (29,3%)	29 (9,1%)	0,046	2 (6,9%)	64 (18%)	0,197	8 (18,2)	58 (17,1%)	0,833

Tabla 26. Relación entre los principales datos clínicos y la presencia de enfermedades generales (1).

Dato	HTA (n= 60)	Resto (n= 324)	Valor p	Alteración psicoemocional (n=128)	Resto (n=256)	Valor p
Atrófico	32 (53,3%)	130 (40,2%)	0,065	54 (42,2%)	108 (42,2%)	>0,05
Erosivo-ulcerativo	21 (35%)	80 (24,8%)	0,111	34 (26,6%)	67 (26,2)	>0,05
Placa	17 (28,3%)	92 (28,5%)	>0,05	42 (32,8%)	68 (26,2%)	0,188
GDC	26 (43,3%)	106 (32,8%)	0,139	49 (36,8%)	84 (32,8%)	0,307
Yugal	59 (98,3%)	291 (90,1%)	0,042	117 (91,4%)	234 (91,4%)	>0,05
Lengua	43 (71,7%)	198 (61,3%)	0,146	81 (63,3%)	160 (62,5%)	0,911
Encía	34 (56,7%)	158 (48,9%)	0,325	69 (53,9%)	124 (48,4%)	0,331
Otras loc	14 (23,3%)	70 (21,7%)	0,737	33 (25,8%)	51 (19,9%)	0,193
Afectación extraoral	6 (10%)	60 (18,6%)	0,136	17 (13,3%)	49 (19,1%)	0,196

Tabla 27. Relación entre los principales datos clínicos y la presencia de enfermedades generales (2).

Aspectos histopatológicos

En 85 casos consecutivos de ELO, realizamos una valoración de las principales características histopatológicas presentes en las biopsias realizadas para su diagnóstico.

Estos 85 casos seleccionados fueron clasificados clínica e histológicamente siguiendo criterios previos (van der Meij and van der Waal, 2003; Cortés-Ramírez et al, 2009).

En esta muestra, se clasificaron en relación con los datos diagnóstico clínicos como Clínicamente Típicos 67 (78,8%) pacientes y como Clínicamente Compatibles 18 (21,3%).

Histopatológicamente las biopsias de estos pacientes fueron clasificadas como Histológicamente Típicas 40 (47,1%) y como Histopatológicamente Compatibles 45 (52,9%).

La queratinización anómala más frecuente observada fue la hiperortoqueratosis, presente en un 40% de los casos. La atrofia epitelial se evidenció en un 55,3% de los casos, mientras que se reconocieron cuerpos de Civatte (disqueratosis de queratinocitos aislados) en el 47,1%.

En relación con la presencia de un infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo subepitelial y sus características, el 92,9% de las biopsias presentaron un infiltrado inflamatorio linfocitario coriónico “en banda”, causando degeneración hidrópica basal en el 52,9% de los casos. Otras características del infiltrado inflamatorio analizadas fueron, por frecuencia, presencia de un infiltrado inflamatorio crónico en profundidad (14,1%), presencia de un patrón

con disposición perivascular (10,6%), presencia de polimorfonucleares en el infiltrado (4,7%) y formación de estructuras pseudofoliculares (2,4%) (Tabla 28).

En el análisis de la presencia de displasia epitelial, la mayoría de las biopsias analizadas no presentaron fenómenos displásicos (90,6%), reconociéndose cambios displásicos leves en el 7,1% de los casos y de displasia epitelial moderada en el 2,4%. Ninguna de las biopsias presentó fenómenos displásicos severos (Tabla 29).

Las características histopatológicas de las biopsias en relación a los subtipos clínicos de la ELO aparecen recogidas en las Tablas 28 y 29. No hemos reconocido diferencias significativas en ninguno de los datos estudiados, aunque se observó una prevalencia mayor presencia de un infiltrado inflamatorio profundo en los casos catalogados como clínicamente compatibles ($p=0,208$).

Tabla 28. Principales características histopatológicas en los subtipos clínicos de ELO; CT: Clínicamente Típico y CC: Clínicamente compatible.

Dato	ELO (n= 85)	CT (n= 67)	CC (n= 18)	Valor p
Ortoqueratosis	20 (23,5%)	16 (23,9%)	4 (22,2%)	>0,05
Hiperortoqueratosis	20 (23,5%)	16 (23,9%)	4 (22,2%)	>0,05
Hiperortoqueratosis	34 (40%)	26 (38,8%)	8 (44,4%)	0,665
Atrofia epitelial	47 (55,3%)	39 (58,2%)	8 (44,4%)	0,297
Cuerpos de Civatte	40 (47,1%)	29 (43,3%)	11 (61,1%)	0,179
Infiltrado inflamatorio crónico “en banda”	79 (92,9%)	63 (94%)	16 (88,9%)	0,603
Degeneración hidrópica	45 (52,9%)	36 (53,7%)	9 (50%)	0,778
Infiltrado inflamatorio profundo	12 (14,1%)	6 (9%)	4 (22,2%)	0,208
Infiltrado perivascular	9 (10,6%)	7 (10,4%)	2 (11,1%)	>0,05
Pseudofolicular	2 (2,4%)	2 (3%)	0 (0%)	>0,05
Polimorfonucleares	4 (4,7%)	4 (6%)	0 (0%)	0,574

Tabla 29. Presencia de displasia epitelial y grado en los subtipos clínicos de ELO; CT: Clínicamente Típico y CC: Clínicamente compatible.

Dato	ELO (n= 85)	CT (n= 67)	CC (n= 18)	Valor p
No displasia	77 (90,6%)	61 (91%)	16 (88,9%)	0,936
Displasia leve	6 (7,1%)	4 (6%)	2 (11,1%)	
Displasia moderada	2 (2,4%)	2 (3%)	0 (0%)	
Displasia severa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

En relación a los subtipos histopatológicos (HT e HC), los resultados se expresan en las Tablas 30 y 31, reconociéndose diferencias significativas en relación con la presencia de cuerpos de Civatte, existiendo una mayor cantidad en el grupo HT ($p=0,025$). En el resto de las variables analizadas no han aparecido diferencias entre ambos grupos, excepto en las utilizadas como características diferenciadoras, como la presencia del infiltrado inflamatorio crónico “en banda” ($p=0,024$), de la degeneración hidrópica de la capa basal ($p<0,001$) y la presencia de displasia epitelial ($p=0,004$).

Tabla 30. Principales características histopatológicas en los subtipos histopatológicos de la ELO; HT: Histopatológicamente típico; HC: Histopatológicamente compatible

Dato	ELO (n= 85)	HT (n= 40)	HC (n= 45)	Valor p
Hiperortoqueratosis	20 (23,5%)	8 (20%)	12 (26,7%)	0,47
Ortoqueratosis	20 (23,5%)	8 (20%)	12 (26,7%)	0,47
Hiperortoqueratosis	34 (40%)	14 (35%)	20 (44,4%)	0,375
Atrofia epitelial	47 (55,3%)	23 (57,5%)	24 (53,3%)	0,7
Cuerpos de Civatte	40 (47,1%)	24 (60%)	16 (35,6)	0,025
Infiltrado inflamatorio crónico “en banda”	79 (92,9%)	40 (100%)	39 (86,7%)	0,024
Degeneración hidrópica	45 (52,9%)	40 (100%)	5 (11,1%)	<0,001
Infiltrado inflamatorio profundo	12 (14,1%)	5 (12,5%)	5 (11,1%)	>0,05
Infiltrado patrón perivascular	9 (10,6%)	3 (7,5%)	6 (13,3%)	0,491
Pseudofolicular	2 (2,)	1 (2,5%)	1 (2,2%)	>0,05
Polimorfonuclear	4 (4,7%)	1 (2,5%)	3 (6,7%)	0,61

Tabla 31. Presencia de displasia epitelial y grado en los subtipos histopatológicos de la ELO; HT: Histopatológicamente típico; HC: Histopatológicamente compatible.

Dato	ELO (n= 85)	HT (n= 40)	HC (n= 45)	Valor p
No displasia	77 (90,6%)	40 (100%)	37 (82,2%)	0,004
Displasia leve	6 (7,1%)	0 (0%)	6 (13,3%)	
Displasia moderada	2 (2,4%)	0 (0%)	2 (4,4%)	
Displasia severa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Dato	Yugal n= 62	Encía n= 13	Lengua n= 7	Otros n=3	p
Histológicamente típico	32 (51,6%)	4 (30,8%)	3 (42,9%)	1 (33,3%)	0,527
Histológicamente compatible	30 (48,4%)	9 (69,2%)	4 (57,1%)	2 (66,7%)	
Hiperparaqueratosis	18 (29%)	1 (7,7%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0,154
Ortoqueratosis	17 (27,3%)	2 (15,4%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0,177
Hiperortoqueratosis	20 (32,3%)	9 (69,2%)	4 (57,1%)	1 (33,3%)	0,071
Atrofia epitelial	32 (51,6%)	9 (69,2%)	4 (57,1%)	2 (66,7%)	0,667
Cuerpos de Civatte	29 (47,8%)	4 (30,8%)	4 (57,1%)	3 (100%)	0,101
Infiltrado inflamatorio “en banda”	60 (96,8%)	10 (76,9%)	6 (85,7%)	3 (100%)	0,116
Degeneración hidrópica basal	34 (54,8%)	4 (30,8%)	5 (71,4%)	1 (33,3%)	0,223
Infiltrado inflamatorio profundo	12 (19,4%)	1 (7,7%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0,388
Inflamación perivascular	7 (11,3%)	1 (7,7%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0,416
Patrón inflamatorio pseudofolicular	2 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,734
Infiltrado inflamatorio polimorfonuclear	2 (3,2%)	0 (0%)	2 (28,6%)	0 (0%)	0,102
No Displasia Epitelial	57 (91,9%)	13 (100%)	4 (54,1%)	3 (100%)	0,089
Displasia Epitelial Leve	3 (4,8%)	0 (0%)	3 (42,9%)	0 (0%)	
Displasia Epitelial Moderada	2 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Displasia Epitelial Severa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 32. Principales características histopatológicas en relación con la localización de la biopsia.

En relación con la localización de la biopsia, la mucosa yugal fue el lugar más frecuentemente biopsiado, en 62 (72%) casos, seguida de la encía con 13 (15,3%) casos, la lengua en 7 (8,2%), el paladar en 2 (2,3%) y el suelo de la boca en 1 (1,2%) caso. Para la valoración comparativa estas 2 últimas localizaciones fueron agrupadas como "otras". No hemos reconocido diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes localizaciones y los aspectos histopatológicos analizados (Tabla 32). No obstante, el 42,9% de las biopsias realizadas en la lengua, mostraron displasia epitelial ($p=0,089$).

Teniendo en cuenta el tipo clínico de lesión biopsiada, la pápula fue la lesión más frecuente con 55 (64,7%) casos, seguida de las lesiones erosivo-ulcerativas en 17 (20%) y de las lesiones en placa en 13 (15,3%) (Tabla 33).

Hemos reconocido una mayor presencia de hiperortoqueratosis ($p=0,001$) y de displasia epitelial ($p=0,006$) en las lesiones en placa. También, hemos observado una mayor presencia de infiltrado inflamatorio de carácter agudo en los casos correspondientes a las lesiones erosivo-ulcerativas ($p=0,001$). Aunque las diferencias no han sido estadísticamente significativas si hemos reconocido una mayor prevalencia de un infiltrado inflamatorio en profundidad en las lesiones que no eran papulares ($p=0,058$).

Dato	Pápula n=55	Erosión/Ulceración n=17	Placa n=13	Valor p
Histopatológicamente típico	28 (50,9%)	9 (52,9%)	3 (23,1%)	0,168
Histopatológicamente compatible	27 (49,1%)	8 (47,1%)	10 (76,9%)	
Hiperparaqueratosis	15 (27,3%)	3 (17,6%)	2 (15,4%)	0,525
Ortoqueratosis	16 (29,1%)	3 (17,6%)	1 (7,7%)	0,171
Hiperortoqueratosis	19 (34,5%)	3 (17,6%)	12 (92,3%)	<0,001
Atrofia epitelial	29 (52,7%)	10 (58,8%)	8 (61,5%)	0,803
Cuerpos de Civatte	27 (49,1%)	7 (41,2%)	6 (46,2%)	0,847
Infiltrado inflamatorio “en banda”	52 (94,5%)	16 (94,1%)	11 (84,6%)	0,516
Degeneración hidrópica basal	29 (52,7%)	10 (58,8%)	6 (46,2%)	0,788
Infiltrado inflamatorio profundo	3 (5,5%)	4 (23,5%)	3 (23,1%)	0,058
Inflamación perivascular	4 (7,3%)	3 (17,6%)	2 (15,4%)	0,416
Patrón inflamatorio pseudofolicular	2 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,413
Infiltrado inflamatorio polimorfonuclear	0 (0%)	4 (23,5%)	0 (0%)	0,001
No Displasia Epitelial	54 (98,2%)	14 (82,4%)	9 (69,2%)	0,006
Displasia Epitelial Leve	1 (1,8%)	3 (17,6%)	2 (15,4%)	
Displasia Epitelial Moderada	0 (0%)	0 (0%)	2 (15,4%)	
Displasia Epitelial Severa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 33. Principales características histopatológicas en relación con el tipo de lesión biopsiada.

Aspectos evolutivos de la ELO

A lo largo de la evolución se reconoció desaparición de las lesiones orales en el 7% de la muestra, mostrando el grupo LLO un porcentaje del 12,9% y el grupo LPO de un 5,4%, siendo esta diferencia significativa ($p=0,027$).

La reactivación de las lesiones, teniendo en cuenta la aparición de lesiones erosivas-ulcerativas, ocurrió en el 29,4% de los pacientes. Presentaron una mayor incidencia de reactivación de las lesiones los pacientes del grupo LPO (31,1%), que los del grupo LLO (23,5%), aunque no fue estadísticamente significativo ($p=0,225$) (Tabla 34).

Tabla 34. Principales aspectos evolutivos de la ELO.

Aspectos evolutivos	ELO (n= 384)	LPO (n= 299)	LLO (n= 85)	Valor p
Desaparición de lesiones	27 (7%)	16 (5,4%)	11 (12,9%)	0,027
Aparición de lesiones erosivo-ulcerativas	113 (29,4%)	93 (31,1%)	20 (23,5%)	0,225

Transformación maligna de la ELO

Durante el tiempo de seguimiento del estudio, hemos reconocido la transformación maligna hacia un carcinoma oral de células escamosas (COCE) en 9 pacientes, lo que representa el 2,3%. Si tenemos en cuenta los subgrupos de ELO, la incidencia en el grupo LPO fue del 1,3%, mientras que en el grupo LLO, ascendió al 5,9%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,028$) (Tabla 35).

Tabla 35. Evolución maligna de la ELO.

Aspectos evolutivos	ELO (n= 384)	LPO (n= 299)	LLO (n= 85)	Valor p
Evolución maligna	9 (2,3%)	4 (1,3%)	5 (5,9%)	0,028

De estos 9 pacientes, 7 eran mujeres y 2 hombres, con un tiempo de evolución medio entre el diagnóstico de ELO y la aparición del evento neoplásico de 46,3 meses (6-139 meses). Las principales características de los pacientes que han sufrido malignización se presentan en la Tabla 36.

En la Figura 18, se ilustra uno de los casos de transformación maligna. En las imágenes 18A y 18B, se presenta el aspecto de ambas mucosas yugales, en el momento del diagnóstico de ELO. Se reconocen lesiones papulares y atróficas. En la imagen 18C, se observa un carcinoma oral de células escamosas en la encía del cuarto cuadrante mandibular. Figura 19, biopsia de lesión 18C, se observa carcinoma oral de células escamosas bien diferenciado.

En la Figura 20, se presenta otro de los casos de transformación maligna. En la imagen 20A se muestran las lesiones presentes en la mucosa yugal del lado derecho en el momento del diagnóstico, observándose lesiones erosivo-ulcerativas y papulares. En la imagen 20B, se muestra lesión tumoral en retrocomisura derecha correspondiente a carcinoma oral de células escamosas bien diferenciado.

En la Figura 21. Se presenta el resultado histopatológico del análisis de la lesión 20B y constituye una proliferación escamosa maligna infiltrante mediante nidos grandes, algunos con queratinización central y necrosis. Se reconoce además, un infiltrado inflamatorio crónico peritumoral limitante.

Casos	Edad / Género	Hábitos tóxicos	ELO	Enf sistémicas	Loc intraoral	Tipo lesiones	Afec extraoral	Tiempo Dx-COCE	Nº COCE	Localización COCE	Tipo histológico
1	72/M	No	LLO	HTA, Alt psic	MY, E, otras loc	A, E-U, GDC	Si (Cutánea, genital, pelo y uñas)	139	3	2 Encía (recurrencia) 1 Yugal (retrocomisura)	BD
2	65/H	Alcohol	LLO	HTA, Alt psic	MY, L, E	A, E-U, PL, GDC	No	61	1	1 Encía	BD
3	76/M	No	LLO	Alt psic	MY, E, otras loc	A, E-U	Si (Cutánea)	6	1	1 Labio inferior	BD
4	74/M	No	LLO	HTA	MY, L, E, otras loc	PL, GDC	No	30	3	1 Encía (V) 2 Borde lateral lengua (1-V; recurrencia BD)	V-BD
5	69/M	No	LPO	HTA	MY, L, otras loc	E-U	No	84	1	1 Retrocomisura	BD
6	60/M	No	LLO	No	MY, L	A	No	18	1	1 Borde lateral lengua	C. <i>In situ</i>
7	56/M	Alcohol	LPO	HC	MY, L	A, PL	No	11	1	1 Borde lateral de lengua	BD
8	67/H	Exfumador	LPO	DM, Hipot	MY, L, E	A	No	43	1	1 Borde lateral de lengua	BD
9	57/M	Fumador	LPO	No	MY, L, otras loc	A, PL	No	25	1	1 Encía	BD

Tabla 36. Características de los pacientes diagnosticados de ELO que han sufrido transformación maligna (HTA: Hipertensión arterial; Alt psic: Alteración psicoemocional; DM: Diabetes mellitus; MY: Mucosa yugal; L: Lengua; E: Encía; Otras Loc: Otras localizaciones; A; Atrófico; E-U: Eurosvivo-ulcerativo; GDC: Gingivitis descamativa crónica; PL: Placa; V: Verrugoso; BD: Carcinoma oral de células escamosas convencional, bien diferenciado.

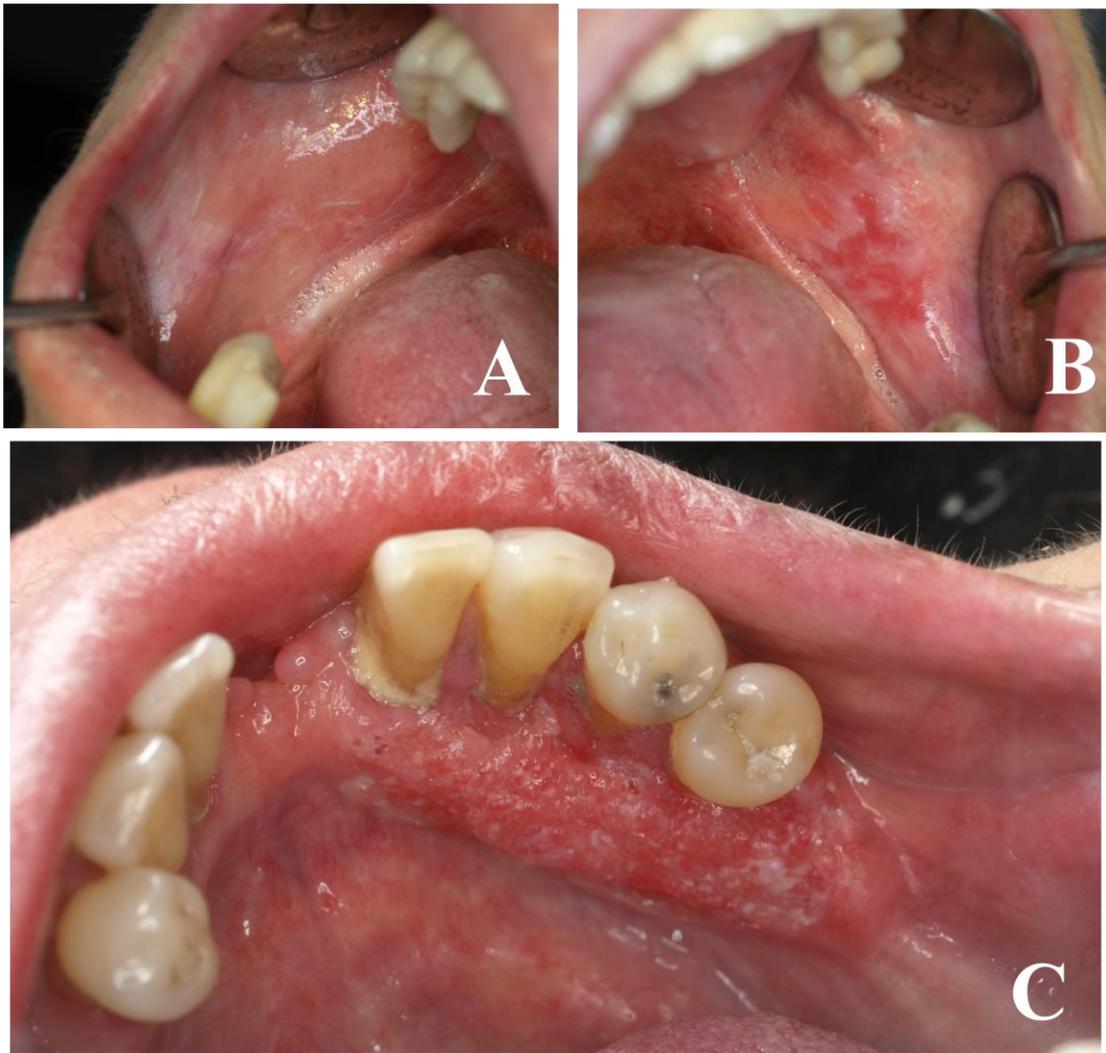


Fig. 18. A. Lesiones papulares en mucosa yugal derecha. B Lesiones papulares y atróficas en mucosa yugal izquierda. C. Carcinoma oral de células escamosas en encía mandibular.

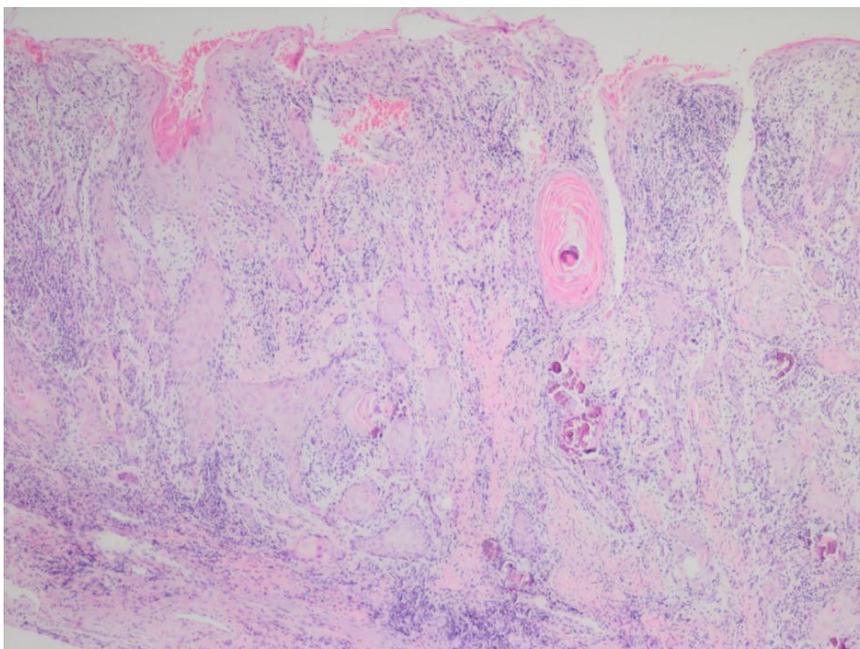


Fig. 19. Biopsia incisional de lesión 6C y correspondiente a proliferación escamosa maligna infiltrante bien diferenciada (H&E, 20x)

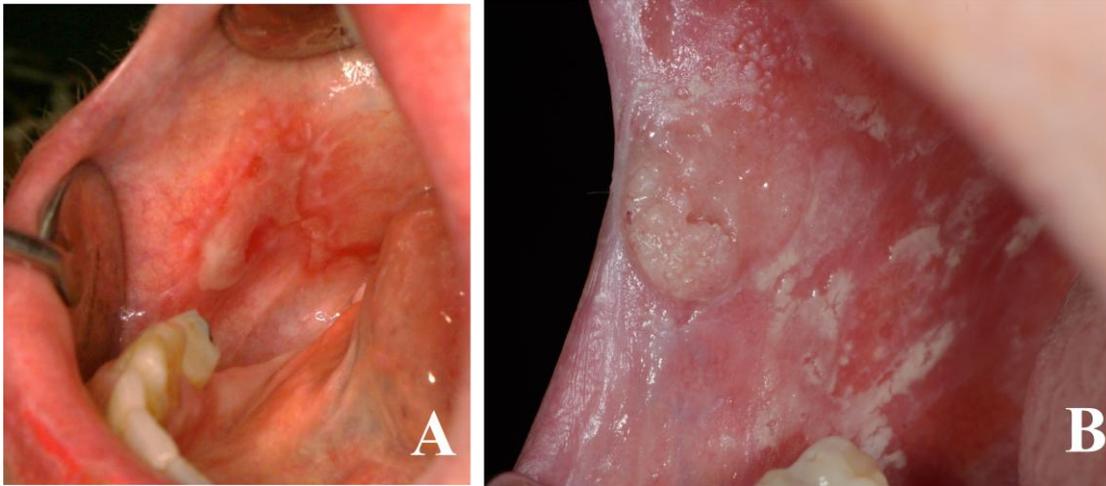


Fig. 20. A. Aspecto clínico de la mucosa yugal derecha en el momento del diagnóstico de ELO. Se reconocen lesiones papulares y erosivo-ulcerativas. B. Desarrollo de carcinoma oral de células escamosas en retrocomisura.

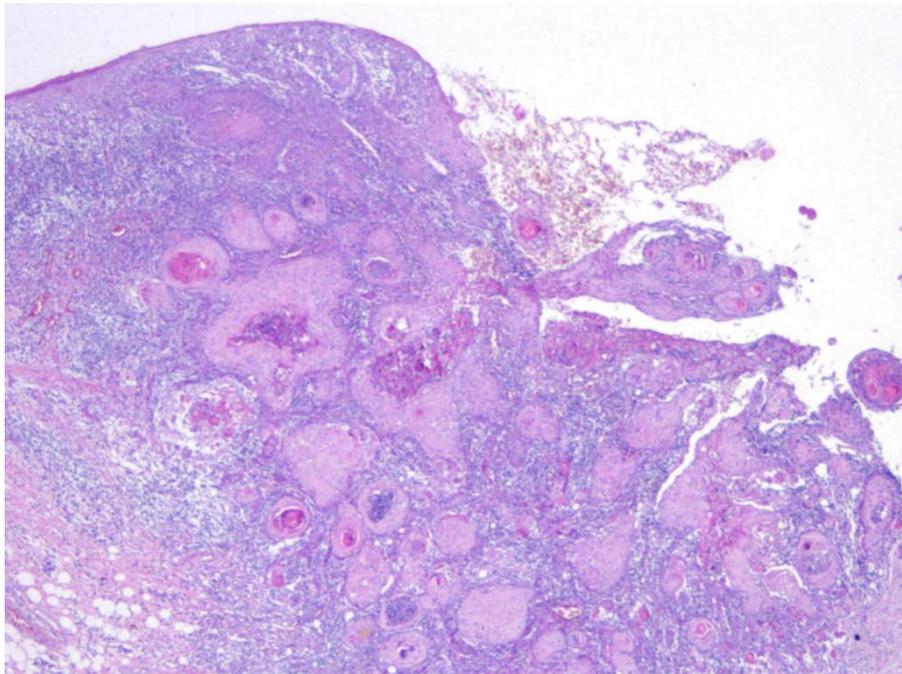


Fig. 21. Proliferación escamosa maligna bien diferenciada con infiltración de nidos sólidos, algunos con necrosis central e infiltrado inflamatorio crónico limitante(H&E 20x).

Realizamos un análisis comparativo entre los pacientes que habían sufrido transformación maligna y los que no, para valorar la presencia de posibles factores que pudieran condicionar la malignización de la ELO.

Nuestros resultados no mostraron diferencias significativas en relación al género o a la presencia de hábitos tóxicos y el desarrollo del evento neoplásico (Tabla 37).

Tabla 37. Comparación entre el género, los hábitos tóxicos y los tipos de ELO entre los pacientes que sufren transformación maligna y nos que no.

Dato	ELO no malignizado (n=375)	ELO malignizado (n=9)	Valor p
Hombre	111 (28,3%)	2 (22,2%)	>0,05
Mujer	265 (70,7%)	7 (77,8%)	
Tabaco	77 (20,5%)	1 (11,1%)	0,693
Alcohol	156 (41,6%)	2 (22,2%)	0,318
LPO	295 (78,7%)	4 (44,4%)	0,028
LLO	80 (21,3%)	5 (55,6%)	

En relación a la prevalencia de enfermedades sistémicas en ambos grupos, solo se obtuvieron diferencias significativas en relación con la presencia de hipertensión arterial ($p=0,037$) (Tabla 38).

Tabla 38. Relación entre las principales enfermedades sistémicas asociadas a la ELO y el desarrollo de la malignización.

Enfermedades sistémicas	ELO no	ELO	Valor p
	malignizado (n= 375)	malignizado (n= 9)	
Hepatitis C	40 (10,7%)	1 (11,1%)	>0,05
Diabetes mellitus	28 (7,5%)	1 (11,1%)	0,511
Hipertensión arterial	56 (14,9%)	4 (44,4%)	0,037
Hipotiroidismo	43 (11,5%)	1 (11,1%)	>0,05
Alteraciones psicoemocionales	124 (33,1%)	4 (44,4%)	0,489

Al valorar las características clínicas de la ELO, nuestros resultados demuestran una relación significativa entre la presencia de lesiones atróficas y la transformación maligna ($p=0,039$). Del mismo modo para la presencia de lesiones en localizaciones “atípicas” ($p=0,027$) (Tabla 39).

Tabla 39. Relación de las principales características clínicas con la malignización de la ELO.

Dato	ELO no malignizado (n=375)	ELO malignizado (n=9)	Valor p
Tipo Atrófico	155 (41,3%)	7 (77,8%)	0,039
Tipo Erosivo	97 (25,9%)	4 (44,4%)	0,251
Tipo Placa	105 (28%)	4 (44,4%)	0,28
GDC	129 (34,4%)	4 (44,4%)	0,504
Yugal	342 (91,2%)	9 (100%)	>0,05
Lengua	234 (62,4%)	7 (77,8%)	0,494
Encía	188 (50,1%)	5 (55,6%)	>0,05
Otras Localizaciones	79 (21,1%)	5 (55,6%)	0,027
Afectación extraoral	64 (17,1%)	2 (22,2%)	0,656

El análisis de las características sintomáticas del proceso liquenoide en relación con la malignización, nos muestra diferencias significativas, ya que los pacientes que sufrieron transformación maligna presentaron un mayor porcentaje de molestias o de dolor asociado a las lesiones ($p=0,03$) (Tabla 40).

Tabla 40. Relación de la sintomatología y la malignización de la ELO.

Sintomatología	ELO no	ELO	Valor p
	malignizado (n= 375)	malignizado (n= 9)	
Asintomático	188 (50,1%)	1 (11,1%)	0,03
Molestias inespecíficas	141 (37,6%)	6 (66,7%)	
Dolor	42 (12,3%)	2 (22,2%)	

En una segunda parte, con las variables que se han asociado a la transformación maligna de la ELO, hemos realizado un análisis univariante del del riesgo, mostrándose los datos en la Tabla 41. Los resultados de este análisis, nos muestran que 4 de las 5 variables incluidas, presentan unos riesgos asociados significativos.

Tabla 41. Riesgos asociados individualmente a cada una de las variables que presentaban significación estadística.

Dato	Odds Ratio	Intervalo de Confianza (95%)	Valor p
Subtipo LLO	4,609	1,21-17,56	0,025
Atrófico	4,968	1,018-24-235	0,047
Otras localizaciones	4,684	1,229-17,851	0,024
Hipertensión arterial	4,557	1,187-17,493	0,027
Molestias inespecíficas	8,174	0,725-92,108	0,089
Dolor	8	0,952-67,2	0,055

Por último, con las variables que presentaban un riesgo estadísticamente significativo de manera individual, se realizó un análisis multivariante, obteniendo un Odds ratio de 14,066, si el paciente presentara todas las características incluidas en modelo (Tabla 42).

Tabla 42. Análisis multivariante de los factores de riesgo de malignización de la ELO.

Dato	Odds Ratio	Intervalo de Confianza (95%)	Valor p
LLO	5,9	1,423-24,464	0,014
Atrófico	5,284	1,016-27-475	0,048
Otras loc	4,464	1,091-18,273	0,037
Hipertensión arterial	4,852	1,148-20,503	0,032

Discusión

En relación con las características generales de los pacientes

La ELO es un proceso inflamatorio crónico de base inmunológica y de etiología desconocida que afecta de manera predominante a mujeres de entre la 5ª y la 6ª década (Aguirre-Urizar, 2008; Cortés-Ramírez *et al*, 2009).

En nuestro estudio los resultados obtenidos en relación a la distribución por género, mostraron una mayor prevalencia de la ELO en las mujeres, datos que coinciden con los descritos previamente (Vaute *et al*, 1992; Bombeccari *et al*, 2011; Shen *et al*, 2012; Gümrü, 2013; Radochová *et al*, 2014; Markapure *et al*, 2016), estableciéndose una relación mujer-hombre de 2,4/1.

Característicamente la ELO afecta principalmente a personas adultas, nuestros resultados obtenidos muestran una edad media en el momento del diagnóstico de 57 años, lo que coincide en la franja de edad de mayor incidencia de la ELO a nivel general y más concretamente a nivel europeo y español (Markopoulos *et al*, 1997; Gandolfo *et al*, 2004; Ingafou *et al*, 2006; Carbone *et al*, 2009; Bermejo-Fenoll *et al*, 2010; Torrente-Castells *et al*, 2010; Radochová *et al*, 2014; Budimir *et al*, 2014; Lauritano *et al*, 2016). Si bien es cierto, que se describen algunas diferencias en algunas muestras de estudio, sobre todo en series asiáticas, donde se observa una edad media que se sitúa en torno a la 5ª década (Xue *et al*, 2005; Pakfetrat *et al*, 2009; Shen *et al*, 2012; Gümrü, 2013; Mankapure *et al*, 2016).

Estas características demográficas son propias de los procesos de naturaleza inmunológica, como el lupus eritematoso discoide, el síndrome

de Sjögren o la artritis reumatoide (Kaul *et al*, 2016; Rischmueller *et al*, 2016; Talsania and Scofield, 2017) y son un dato más que apoya la naturaleza inmunológica de los procesos liquenoide orales.

En relación a la presencia de hábitos tóxicos

La prevalencia en el consumo de productos tóxicos va a depender en gran medida de los hábitos de consumo y sociales de los países de procedencia de las muestras de estudio.

En este sentido, nuestros datos en relación con el consumo de tabaco, son similares a los obtenidos en nuestra población de referencia, según los datos obtenidos en la Encuesta de Salud realizada por el Gobierno Vasco en el año 2013 (Esnaola *et al*, 2013).

Si comparamos nuestros resultados con poblaciones de aspectos socioculturales similares (Europa Occidental y España), vemos que los estudios en pacientes con ELO muestran una prevalencia similar, situándose entre el 17 y el 27,7%* (*incluyen exfumadores) (Markopoulos *et al*, 1997; Gandolfo *et al*, 2004; Carbone *et al*, 2009; Torrente-Castells *et al*, 2010; Budinir *et al*, 2014; Radochova *et al*, 2014).

En cambio, los datos obtenidos en pacientes con ELO en población asiática, en países como China o India, no superan el 10% y reflejan estas diferencias (Shen *et al*, 2012; Mankapure *et al*, 2016). Por otro lado, en países donde el consumo de tabaco está más generalizado, como en Egipto, las cifras superan el 30% (Mostafa and Ahmed, 2015). Estos

diferentes resultados ponen en evidencia que no existe una relación entre el tabaco y la ELO y que las diferencias obtenidas en los distintos estudios, dependen de la procedencia de las poblaciones y de los hábitos asociados a las mismas.

En relación al consumo de alcohol, nuestros datos también son similares a los obtenidos en la Encuesta de Salud del Gobierno Vasco del año 2013 (Esnaola *et al*, 2013), destacando el mayor consumo de alcohol en los hombres en relación a las mujeres. Este hecho también se ha descrito en otros estudios sobre pacientes con liquen plano (Bundimir *et al*, 2014). La importancia de analizar de manera detallada la procedencia de la población de estudio, se pone de manifiesto en los datos de prevalencia en el consumo de alcohol en las series provenientes de países como Turquía o Egipto, donde el condicionamiento religioso y cultural, hace que esta no se vea reflejada o sea mínima (Gümrü, 2013; Mostafa and Ahmed, 2015).

El hecho de no reconocer, diferencias en relación a los principales subtipos, hace pensar que estos factores no influyen de manera diferenciada en la etiopatogénesis de estos subtipos.

Este hecho difiere de lo que ocurre con otros trastornos orales potencialmente malignos, como la leucoplasia, donde el consumo de tabaco es un factor condicionante de la aparición y la posible malignización (Kumar and Muniyandi, 2015). Esta diferencia, hace suponer la existencia de un mecanismo de transformación maligno diferenciado y propio para la ELO.

Un aspecto controvertido es la exclusión de los pacientes que presentan alguno de estos hábitos tóxicos, como han propuesto algunos autores (van

der Meij *et al*, 1999; Lozada-Nur, 2000; Bombeccari *et al*, 2011; Hasan Aghabari *et al*, 2017). Nosotros pensamos que no se debe de realizar esta exclusión, como reflejaba González-Moles *y cols*, en el año 2008 (González-Moles *et al*, 2008), en su revisión sobre las controversias sobre la malignización del liquen oral, ya que este hecho, podría condicionar la verdadera tasa de transformación maligna de este proceso. Conceptualmente la ELO, es definida como un trastorno oral potencialmente maligno, este hecho quiere decir que los pacientes que la sufren tienen una mayor tendencia a general carcinomas en la cavidad oral (Warnakulasuriya *et al*, 2007; van der Waal, 2009). Por otro lado, esto no ocurre con otros TOPMs, como la leucoplasia o la eritroplasia oral, en los que estos factores no invalidan el diagnóstico, aunque sean carcinogénicos de primer orden (Reichart and Philipsen, 2005; Warnakulasuriya *et al*, 2011; Warnakulasuriya and Ariyawardana, 2016).

En relación con la presencia de patologías sistémicas

Clásicamente al liquen oral se le ha relacionado con varias enfermedades sistémicas, entre las que cabe destacar a la hepatitis C, la diabetes y la hipertensión arterial (Grispan, 1966; Jolly 1972; Howell and Rick, 1973; Powell *et al*, 1974; Lowe *et al*, 1976; Lundström, 1983; Eisen *et al*, 2002; Lodi *et al*, 2004; Lodi *et al*, 2005; Lodo *et al*, 2010; Radochová *et al*, 2014; Mozaffari *et al*, 2016; Alaizara *et al*, 2016). Además en los últimos años, se la ha relacionado con otras alteraciones inmunológicas, principalmente con la patología tiroidea (Dreiher *et al*, 2009; Siponen *et al*, 2010; Lo Muzio *et al*, 2013; Robledo-Sierra *et al*, 2013; García-Pola *et al*, 2016).

En relación a este aspecto, nuestros resultados muestran una prevalencia de hepatitis C del 10,7%, lo que coincide con los rangos descritos para este proceso en nuestro medio y que van de un 3,5% a un 44% (Bagán *et al*, 1994; Gimenez-Arnau *et al*, 1995; Sánchez-Pérez *et al*, 1996; Bagán *et al*, 1998; del Olmo *et al*, 2000; Giménez-García *et al*, 2003; Bermejo-Fenoll *et al*, 2010; Torrente-Castells *et al*, 2010).

En relación al condicionamiento de la presencia de hepatitis C en relación a la expresión clínica de la ELO, varios autores (Bagan *et al*, 1994; Carrozzo *et al*, 1996) han reflejado cierto cambios morfológicos en relación a la presencia o no de hepatitis C en los pacientes. Este hecho orientaría hacia la hipótesis de que los pacientes que sufrieran una co-morbilidad de ambos procesos, constituirían un subtipo específico, con un condicionamiento pronóstico diferenciado (Gandolfo *et al*, 2004).

En relación con este aspecto, nosotros hemos reconocido diferencias significativas en la presencia de afectación extraoral de los pacientes que presentaban hepatitis C, lo que coincide con esta teoría y orienta a que se trata de un proceso sistémico en el que la aparición de las lesiones orales, podrían ser la expresión extra-hepática de la propia infección por el virus de la hepatitis C (Carrozzo and Scally, 2014). A día de hoy, con el tratamiento de los nuevos fármacos antivirales, se obtiene la curación de estos pacientes en un porcentaje considerable de los casos (Pawlotsky, 2014; Ponziani *et al*, 2017). Ello hace que tenga un gran interés la valoración de la evolución de las lesiones orales en estos pacientes sometidos a este tratamiento.

Otro aspecto diferenciado en los pacientes que sufren una hepatopatía crónica es la mayor afectación de la mucosa lingual, así como una tendencia mayor a presentar lesiones de carácter erosivo-ulcerativo (Bagán *et al*, 1994; Carrozzo *et al*, 1996). En relación a estos hechos, nosotros también hemos reconocido una mayor afectación de la mucosa lingual en el grupo de pacientes con hepatitis C con unas diferencias prácticamente significativas ($p= 0,052$). Además, también hemos reconocido una mayor tendencia a la presencia de lesiones erosivo-ulcerativas, en el grupo con hepatitis C, respecto del resto de la muestra.

Otro aspecto controvertido es la relación de estos trastornos con la diabetes mellitus y la hipertensión arterial (HTA) (Grinspan, 1966; Kumar *et al*, 2012; Mozaffari *et al*, 2016). En este sentido, nuestros resultados muestran una prevalencia baja de ambos procesos, sin relación aparentemente con el subtipo de EO o con la expresión clínica del proceso. Este hecho refleja la ausencia real del denominado *Síndrome de Grinspan*.

Hemos observado una mayor presencia de lesiones en la mucosa yugal en los pacientes con HTA, dato que no ha sido descrito con anterioridad, por lo que pensamos que debe de ser tenido en cuenta con cautela y corroborarlo en otros estudios y de este modo poder reconocer si realmente existe una expresión clínica diferenciada en los pacientes que presentan HTA y los que no, o si se trata de un hecho aislado. Esta posible diferenciación clínica del proceso liquenoide, de corroborarse, podría estar relacionada por la ingesta de algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la HTA, ya que se han asociado a la aparición de lesiones de aspecto liquenoide en la mucosa oral (Serrano-Sánchez *et al*, 2010).

En los últimos años, la patología de la glándula tiroides, principalmente el hipotiroidismo, se ha asociado al liquen oral (Dreiherr *et al*, 2009; Siponen *et al*, 2010; Lo Muzio *et al*, 2013; Vučićević Boras *et al*, 2014; Robledo-Sierra *et al*, 2015; García-Pola *et al*, 2016). En nuestro estudio hemos observado unos datos de co-morbilidad de ambos procesos entre un 11% (LPO) y un 14,1% (LLO), rangos similares a los descritos previamente. Siponen y *cols*, en 2010, realizan el análisis de patologías tiroideas en los diferentes procesos liquenoides (LPO y LLO), obteniendo la asociación más robusta entre el LPO y el hipotiroidismo, con un riesgo de 2,39 (Siponen *et al*, 2010). En nuestro estudio no hemos observado estas diferencias. Creemos que este hecho se puede deber a la propia clasificación del proceso liquenoide, ya que aunque en ambos hemos seguido los criterios de van der Meij y van der Waal (van der Meij and van der Waal, 2003), en nuestro caso no hemos clasificado a los pacientes teniendo en cuenta los datos histopatológicos, lo que condiciona los grupos LPO y LLO.

Otro aspecto controvertido en relación con esta asociación es la de conocer si los pacientes con hipotiroidismo presentan unas manifestaciones clínicas diferenciadas de la ELO. En este sentido, los estudios previos muestran datos controvertidos, ya que varios autores (Chang *et al*, 2009; Alikhani *et al*, 2017) describen una mayor presencia de lesiones de carácter erosivo-ulcerativo, mientras que Robledo-Sierra y *cols*, en su estudio caso-control sobre 1611 pacientes con LPO, describen que los pacientes con patología tiroidea, presentan un curso clínico menos grave, con una menor

intensidad de los síntomas y una menor presencia de lesiones de carácter erosivo (Robledo-Sierra *et al*, 2015).

Nuestros resultados, no han demostrado que exista una influencia del hipotiroidismo sobre las manifestaciones clínicas de la ELO. Por ello, consideramos los pacientes con patología tiroidea no supongan un subgrupo específico dentro de la ELO. Esta circunstancia no invalida el que ambos procesos presenten cierto grado de asociación, ya que se trata de dos entidades de base inmunológica y la co-morbilidad de los procesos autoinmunes, tiroideos y no tiroideos, es un hecho bien descrito en la literatura (Fallahi *et al*, 2016). Por otro lado, en algunos estudios específicos (López-Jornet *et al*, 2014) sobre el LPO y la co-morbilidad de patologías autoinmunes no obtienen una relación clara, lo que obliga a realizar más estudios clínicos para poder valorar la verdadera relación entre estos procesos y la posible hipótesis de compartir determinantes antigénicos.

Clásicamente se ha relacionado a la ELO con la presencia de diferentes alteraciones psicoemocionales (depresión y/o ansiedad) (Vallejo *et al*, 2001; Al-Hashimi *et al*, 2007; Valter *et al*, 2013; Čanković *et al*, 2015). Nuestro estudio he demostrado la existencia de una elevada incidencia de estos procesos en los pacientes con ELO en nuestro medio. No obstante, resulta complicado valorar la direccionalidad de esta relación. Por un lado existe una clara influencia del estado psicoemocional sobre las manifestaciones clínicas, describiéndose una reactivación de las lesiones en aquellos pacientes sometidos a situaciones de estrés (Eisen, 2002; Gümrü, 2013; Mostafa *et al*, 2015). Por otro lado, el carácter crónico de la ELO y en muchos casos, la persistencia de síntomas asociados a la misma, podría

ser un factor condicionante a presentar dichas alteraciones (Sandhu *et al*, 2014). Estos hechos, hacen que sea necesaria la elaboración de estudios prospectivos en los que se valore de manera específica, mediante escalas clínicas, la pérdida de calidad de vida asociada a la ELO (Escudier *et al*, 2007; López-Jornet and Camacho-Alonso, 2010) y los factores que la podrían condicionarla, como ciertos perfiles psicopatológicos o comorbilidades con otros procesos de sensibilización central.

En relación con la expresión clínica intraoral

Nuestro punto de partida a la hora de clasificar los procesos los procesos liquenoides están basados en los criterios clínicos establecidos por van der Meij y van der Waal en 2003 y modificados por Cortés-Ramírez y *cols*, en 2009 (van der Meij and van der Waal, 2003; Cortés-Ramírez *et al*, 2009). Según estos clasificaremos como LPO los casos que muestren todas las características clínicas típicas de la ELO (presencia de lesiones papulares siempre, pudiendo existir otro tipo de lesiones, una distribución bilateral y simétrica en la mucosa oral y no reconocimientos de factores causales, reservando la clasificación de los casos LLO para las lesiones unilaterales y/o asimétricas o en las que aún teniendo una expresión clínica de LPO, somos capaces de reconocer el factor que las ha causado.

En relación a la expresión clínica intraoral de la ELO, uno de los principales problemas a la hora de comparar los resultados son las diferentes clasificaciones clínicas descritas en los diferentes estudios (Andreasen, 1968; Silverman *et al*, 1985; Bagán-Sebastián *et al*, 1992).

En relación al tipo de lesiones presentes en nuestro estudio, después de las papulares, las más frecuentes fueron las atróficas, la gingivitis descamativa crónica, las lesiones en placa y las erosivo-ulcerativas. Esta expresión clínica variable es demostrativa del carácter polimórfico de la ELO. Estos resultados como hemos comentado, son muy difíciles de comparar, ya que las clasificaciones utilizadas y las descripciones clínicas de la enfermedad en algunas series (Carbone *et al*, 2009; Torrente-Castells *et al*, 2010; Shen *et al*, 2012; Gümrü, 2013; Lauritano *et al*, 2016; Mankapure *et al*, 2016) no indican los tipos de lesiones elementales.

Nuestros resultados en relación a la presencia de GDC se sitúan dentro de los descritos previamente (Sklavounou and Laskaris, 1983; Mignogna *et al*, 2005; Carbone *et al*, 2009), mostrando una prevalencia ligeramente menor a los datos presentados por Mignogna *y cols* en 2005, donde describen una prevalencia del 48% de lesiones gingivales en una muestra de 700 pacientes diagnosticados de liquen plano (Mignogna *et al*, 2005).

Hemos observado una mayor presencia de lesiones erosivo-ulcerativas en el subgrupo LPO, lo que unido a que las lesiones de carácter erosivo-ulcerativo, se asocian a un mayor componente inflamatorio, nos hace pensar que podría ser debido a ciertos factores etiopatogénicos diferenciados entre ambos grupos. De este modo el LPO representaría un claro trastorno inflamatorio-inmunológico, y la LLO un conjunto de diferentes trastornos, con diferentes mecanismos.

En relación a las localizaciones de afectación intraoral, nuestros resultados corroboran que la mucosa yugal es la localización más frecuente,

coincidiendo estos datos con los de series anteriores (Bagán-Sebastián *et al*, 1992; Eisen, 2002; Xue *et al*, 2005; Ingafou *et al*, 2006; Scully and Carrozzo, 2008; Carbone *et al*, 2009; Pakfetrat *et al*, 2009; Torrente-Castells *et al*, 2010; Bermejo-Fenoll *et al*, 2010; Gümrü, 2013; Tovar *et al*, 2013; Radochová *et al*, 2014; Budimir *et al*, 2014; Mostafa *et al*, 2015; Lauritano *et al*, 2016). Las dos localizaciones más frecuentes, seguidas de la mucosa yugal, son la lengua y la encía. En este sentido, existe cierta discrepancia, ya que algunos autores presentan resultados similares a los nuestros (Xue *et al*, 2005; Ingafou *et al*, 2006; Pakfetrat *et al*, 2009; Torrente-Castells, *et al*, 2010; Tovar *et al*, 2013; Radochová *et al*, 2014; Lauritano *et al*, 2016), mientras que otros refieren presentar más lesiones a nivel gingival que lingual (Silverman Jr *et al*, 1985; Eisen, 2002; Bermejo-Fenoll *et al*, 2010; Mostafa *et al*, 2015). En cualquier caso, todos los autores coinciden en reconocer como las localizaciones más frecuentes de expresión de la LEO, son la mucosa yugal, la lengua y la encía.

En relación a la mucosa yugal y lengua pensamos al igual que otros autores (Al-Hashimi *et al*, 2007; Scully and Carrozzo, 2008), que el condicionamiento traumático de estas localizaciones, puede influir en la aparición de las lesiones estas localizaciones. En el caso de la encía, el hecho de estar de manera continuada sometida a estímulos infecciosos e inmunológicos podría condicionar la preferencia de esta localización, de hecho se ha descrito que algunas bacterias podrían influir como un agente perpetuante en los casos de GDC (Arduino *et al*, 2017)

La ELO se caracteriza por ser un proceso sintomático, sobre todo cuando los pacientes presentan lesiones atróficas o erosivo-ulcerativas. La

sintomatología se puede dividir de manera sencilla en síntomas dolorosos, cuando los pacientes reconocen como una sensación dolorosa sus síntomas; o como síntomas no dolorosos, cuando los pacientes describen como sensaciones incómodas, incluyendo “tirantez”, “rugosidad” o “encuerado”, pero no definen sus síntomas como dolor. Esta diferencia pensamos que es importante, ya que podría condicionar la calidad de vida de los pacientes de manera diferente.

En nuestro caso, la mitad de los pacientes presentaban síntomas y la otra mitad de la muestra era asintomática, estos datos se sitúan dentro de los descritos por otros autores (Ingafou *et al*, 2006; Carbone *et al*, 2009; Pakfetrat *et al*, 2009; Oliveira Alves *et al*, 2010; Bermejo-Fenoll *et al*, 2010; Gümrü, 2013; Budini *et al*, 2014; Radochová *et al*, 2014; Mostafa *et al*, 2015; Lauritano *et al*, 2016; Mankapure *et al*, 2016), que señalan un porcentaje de síntomas acompañantes en el momento del diagnóstico de entre un 26,8 y un 83%.

Hemos reconocido diferencias en la expresión sintomática entre el grupo LPO y el grupo LLO. Teniendo en cuenta que existe una vinculación entre la presencia de síntomas y las lesiones de carácter erosivo-ulcerativas (Xue *et al*, 2005) y de éstas con el componente inflamatorio, nuestro dato señalaría la posible existencia de unos mecanismos diferenciados entre ambos procesos. Otro aspecto que podría condicionar la presencia de síntomas en el grupo LPO es que en éste, las lesiones se encuentran más dispersas por la mucosa oral (Ingafou *et al*, 2006; Gümrü, 2013; McParland and Warnakulasuriya, 2012), lo que podría favorecer una mayor aparición de síntomas.

Por último, existen múltiples sistemas de valoración y puntuación de la afectación de la ELO (Wang and van der Waal, 2015), por lo que pensamos, al igual que otros autores (Satheeshkumar and Mohan, 2014) que es de vital importancia la realización y desarrollo de unos protocolos específicos e internacionalmente aceptados para poder realizar comparaciones válidas entre grupos de estudio y que nos ayuden valorare y entender el evolución de los procesos liquenoides.

En relación a la presencia de lesiones extraorales

Nuestros resultados evidencian una afectación extraoral en el 17,2%. del total de la muestra. Estos resultado se sitúan dentro de los límites descritos en la literatura, situándose en el margen superior (Xue *et al*, 2005; Ingafou *et al*, 2006; Carbone *et al*, 2009; Bermejo-Fenoll *et al*, 2010; Davarmanesh *et al*, 2012; Günrü, 2013; Radochova *et al*, 2014; Mankapura *et al*, 2016; Lauritano *et al*, 2016).

En España, algunos autores (Bermejo-Fenoll *et al*, 2010) describen una afectación extraoral en el 2,5%, siendo mucho más baja de la que nosotros hemos observado. Estas diferencias podrían deberse a que muchas veces algunas lesiones extraorales, sobre todo las genitales o las ungueales, pueden ser asintomáticas, lo que puede dar lugar a que pasen desapercibidas (Belfiore *et al*, 2006). De hecho, en un estudio interdisciplinar realizado por Belfiore y cols. en 2006, se demostró que el 92% de las pacientes que presentaban lesiones en la mucosa genital, no referían sintomatología (Belfiore *et al*, 2006). Por ello, siempre recomendamos a nuestros pacientes que indiquen, en las

diferentes revisiones médicas, que presentan lesiones orales correspondientes a una enfermedad liquenoide oral.

Nuestros resultados evidencian una mayor prevalencia de lesiones extraorales en el grupo LPO respecto al grupo LLO. Pensamos que este hecho pone de manifiesto una de las principales diferencias clínicas entre ambos procesos y hace suponer que el LPO sea un proceso inmunológico general, donde es más probable que se produzcan manifestaciones clínicas extraorales. Además, el hecho de ser menor la presencia de lesiones extraorales en el grupo LLO, hace suponer que la etiopatogénesis de estas lesiones esté influenciada de un modo importante por factores locales diferenciados.

En relación a las diferentes localizaciones entraorales (cutánea, genital y ungueal/pelo), las más frecuente fue la cutánea, seguida de la genital y por último la asociada a anejos cutáneos (ungueal y/o pelo). Esta frecuencia es similar a la descrita en otras series de casos, en la que se analizan las localizaciones extraorales de un modo pormenorizado (Carbone *et al*, 2009; Gümrü 2013; Radochová *et al*, 2014). Pensamos que el hecho de que las lesiones cutáneas característicamente sean sintomáticas (prurito). En el caso de la afectación genital, cuando se realiza un protocolo clínico específico sobre pacientes con ELO, se evidencia una prevalencia mayor a la descrita en las series retrospectivas (Belfiore *et al*, 2006; Di Fede *et al*, 2006).

En relación con el consumo de fármacos

En relación con el consumo de fármacos, nuestros resultados muestran que la mayoría de nuestros pacientes eran consumidores habituales de fármacos, alcanzando el 60,7%. Este hecho, ha sido descrito en la mayor parte

de las series de casos, aunque con unas cifras ligeramente menores (Silverman Jr *et al*, 1985; Thor *et al*. 1988; Roberson and Wray, 1992, Hirota *et al*, 2011; Gümrü, 2013; Budinir *et al*, 2014).

Uno de los principales problemas a la hora de analizar la frecuencia en el consumo de fármacos en los pacientes con ELO es el hecho de que algunos estudios, tienen como criterio de exclusión el del consumo de fármacos, que se ha asociado con la aparición de lesiones liquenoides (Xue *et al*, 2005; Ingafou *et al*, 2006; Bermejo-Fenoll *et al*, 2010; Gümrü, 2013; Tovar *et al*, 2013; González-Moles *et al*, 2017), por lo que pensamos que es lo que justificaría la aparición de una frecuencia ligeramente menor en el resto de series de estudio.

En relación a los principales subtipos de ELO, hemos observado en el grupo LLO, una mayor ingesta de fármacos tiroideos (levotiroxina). Este hecho no se había descrito hasta el momento, lo que pensamos que obliga a seguir investigando si la ingesta de levotiroxina, condicionaría de manera directa o indirecta esta presentación clínica, con lesiones con un carácter asimétrico o en localizaciones atípicas.

En relación con los criterios diagnósticos y la correlación clinicopatologica

Uno de los principales problemas a la hora de realizar una buena caracterización clínica de los procesos liquenoides y sobre todo para valorar el verdadero poder de malignización de la ELO y sus principales subtipos, es la ausencia de unos criterios diagnósticos universalmente aceptados (Aguirre, 2008).

En el año 2003, y tras la realización de varios estudios (van der Meij *et al*, 1999a; van der Meij *et al*, 2002) que demostraron una gran variabilidad, tanto inter como interindividual, de los criterios diagnósticos establecidos por la OMS en el año 1978, van der Meij y van der Waal propusieron una modificación de estos criterios (van der Meij and van der Waal, 2003). Se planteó una simplificación y una modificación conceptual importante, en la que se separaba el LPO y la LLO, ya no solo por los aspectos etiopatogénicos (obturaciones de amalgama, fármacos, etc..), sino por la expresión clínica e histopatológica (van der Meij and van der Waal, 2003). Este hecho da lugar a que se conceptúen a algunos procesos liquenoides como “Típicos” denominados a partir de ahora como Liquen Plano Oral y a otros como “Compatibles” que serían las Lesiones Liquenoides Orales.

A partir de este momento, la mayor parte de las series de casos han utilizado los criterios modificados de la OMS en el año 2003, e incluso algunos autores (Al-Hashimi *et al*, 2007) han puesto en duda la necesidad de realizar una biopsia en los casos que presentan una expresión clínica típica.

En el año 2008 Aguirre, propuso el concepto de “enfermedad liquenoide oral” teniendo en cuenta la premisa de que las pápulas blancas de la mucosa oral representan una lesión inespecífica y que pueden corresponder a diferentes entidades clinicopatológicas y pronósticas (Aguirre, 2008). Pensamos que este concepto, ayuda a incluir a todos los pacientes en las muestras de estudio. En la ELO se incluirían tanto los pacientes con procesos liquenoides “Típicos” correspondientes a LPO, como los “Compatibles” correspondientes a LLO. Un hecho que complejiza la clasificación de estos procesos, es su carácter dinámico y cambiante a lo largo del tiempo de

evolución de la enfermedad, lo que en muchos casos obliga a la re-clasificación de los pacientes. Creemos que con la utilización del concepto ELO se consigue incluir a todos ellos en un mismo trastorno con su clasificación posterior en los subgrupos.

Nuestros resultados reafirman que no existe una correlación entre los diferentes subtipos clínicos y los histopatológicos de esta enfermedad, como ya se ha indicado en otros estudios (van der Meij *et al.* 2003; van der Meij *et al.* 2007; Mravak-Stipetic *et al.* 2014; Hiremath *et al.* 2015).

En relación a las características histopatológicas

El primer dato a destacar es el hecho de que nuestros datos reafirman que no existe una correlación entre características histopatológicas patognomónicas o definitorias de los principales subtipos de la ELO (LPO y LLO) (van der Meij *et al.*, 2003; van der Meij *et al.*, 2007; Mravak-Stipetic *et al.*, 2014; Hiremath *et al.*, 2015). Por ellos, consideramos que las características histopatológicas de las biopsias de este trastorno no pueden ser utilizadas como criterios diagnósticos para diferenciarlos. Este hecho, pensamos que se podría deber al propio curso natural de esta patología, crónico y dinámico, por lo que dependiendo del momento biológico en el que se realice la biopsia, el aspecto histopatológico va a ser muy diferente (Kaplan *et al.*, 2012; García-García *et al.*, 2012; Chang *et al.*, 2016).

Otros aspectos que podrían condicionar los aspectos presentes en las biopsias de la ELO, son los propios de la biopsia, como la localización de la muestra o el tipo de lesión biopsiada. Respecto a estos, existen pocos estudios (Karatsaidis *et al.* 2003; Fernández-González *et al.* 2011) que han valorado la

influencia de los aspectos clínicos sobre las características histopatológicas de las biopsias de estos pacientes.

Karatsaidis y cols, compararon el grosor epitelial en lesiones papulares y eritematosas, demostrando un mayor adelgazamiento en éstas últimas como cabía esperar (Karatsaidis *et al*, 2003). Fernández-González y cols, también realizaron una valoración de algunos aspectos histopatológicos en relación con algunos aspectos clínicos. Exponen la existencia de una mayor queratinización en las biopsias de lesiones papulares reticulares y la presencia de neutrófilos polimorfonucleares en las biopsias de lesiones atrófico-erosivas (Fernández-González *et al*, 2011).

Nuestro estudio no ha demostrado diferencias significativas en la histopatología en relación con la localización de la lesión biopsiada. Solo hemos reconocido una mayor presencia de hiperortoqueratosis en las biopsias de la encía y la lengua, que creemos que se puede deber a que en estas localizaciones existe una mucosa masticatoria que de un modo fisiológico ya presenta una mayor tendencia a ortoqueratinizarse.

Un resultado que consideramos destacable en nuestro trabajo se refiere a que el 42,9% de las biopsias realizadas en la lengua, mostraron displasia epitelial, aunque mayoritariamente fue de carácter leve (bajo grado). Por ello, teniendo en cuenta que un objetivo fundamental del estudio histopatológico en los pacientes con este trastorno es descartar la presencia de displasia epitelial (Al-Hashimi *et al*. 2007), y que la lengua es la localización más común del carcinoma oral de células escamosas (Bagan *et al*. 2010),

creemos que debería ser un lugar preferente para la realización de la o las biopsias en este trastorno.

La presencia de displasia epitelial constituye un aspecto importante y controvertido en la valoración histopatológica de estas biopsias de los pacientes que sufren de ELO. Múltiples autores (van der Meij and van der Waal, 2003; Cheng *et al*, 2016; Muller, 2017) han defendido la exclusión de este diagnóstico de aquellos pacientes que presentan displasia epitelial en las características histopatológicas de las biopsias de ELO, con el fin de reducir los casos de falsos positivos. Nosotros pensamos, al igual que Gonzalez-Moles y cols, que la no inclusión de los pacientes que presentan displasia epitelial en la biopsia de ELO, va a subestimar el verdadero poder de transformación maligna de la ELO (Gonzalez-Moles *et al*, 2008).

Además, no parece lógico, que si en el resto de los TOPMs (leucoplasia, eritroplasia, etc..) la presencia de displasia epitelial no invalida su diagnóstico, en estos casos si lo haga. Por otro lado, el utilizar la presencia de displasia como elemento incompatible con el diagnóstico de ELO, daría lugar a una ausencia de diagnóstico para estos pacientes, ya que el concepto de displasia epitelial es solo un concepto histopatológico morfológico (Warnakulasiriya *et al*, 2008; van der Waal, 2009). Si bien es cierto que en los últimos años, se han publicado varios artículos (Ho *et al*, 2012; Cheng *et al*. 2016; Müller, 2017) en los que se refieren a la displasia epitelial como si se tratase de un proceso clínico, utilizando la denominación de “Displasia oral”, consideramos que utilizar esta denominación es un error, ya que como hemos comentado, la displasia epitelial es un concepto histopatológico que se caracteriza por un conjunto de

alteraciones morfológicas, arquitecturales y citológicas, y no una condición clínica (Warnakulasuriya *et al.* 2008).

Nuestro grupo, al igual que han reflejado otros autores (van der Waal 2009), también considera inadecuada la utilización del término “displasia liquenoide”, acuñado por Krutchkoff y Eisenberg en 1985 (Krutchkoff and Eisenberg 1985), ya que puede dar lugar a confusión y a ser mal interpretado por el clínico o el cirujano.

El infiltrado inflamatorio crónico asociado a las lesiones displásicas epiteliales, posee una naturaleza distinta al de la enfermedad liquenoide oral y se basa en un fenómeno de activación inmunológica asociado al fenómeno carcinogénico (Óhman *et al.* 2012; Óhman *et al.* 2015). Otro aspecto a descartar es el grado de displasia epitelial, normalmente el fenómeno de inmunovigilancia tumoral ocurre en lesiones displásicas de alto grado, mientras que en nuestro caso, hemos reconocido en la mayor parte de los casos, displasia epitelial de bajo grado (leve).

En relación a la prevalencia de la displasia epitelial en los casos de ELO, existen pocos estudios, coincidiendo nuestros resultados del 9,6%, con un 7,1% descrito por Pakfetrat y cols, sobre una muestra de 420 biopsias (Pakfetrat *et al.*, 2009).

La presencia de un infiltrado inflamatorio crónico linfocitario de disposición parabasal “en banda” es una de las características principales de este trastorno, y junto con la degeneración hidrópica de la capa basal, define a las “mucositis de interfase o liquenoides” (Khudhur *et al.*, 2014).

La aparición de un infiltrado polimorfonuclear en estas biopsias, clásicamente se ha asociado a los casos de LLO (Thornill *et al.* 2006). No obstante, nuestros resultados reflejan que la presencia de estas células está condicionada en gran medida por el tipo de lesión biopsiada, como ya han señalado otros autores (Fernández-González *et al.*, 2011). En nuestro estudio, todos los casos que presentaron un infiltrado inflamatorio polimorfonuclear correspondieron a lesiones erosivo-ulcerativas. Es importante destacar que en el estudio de Thornill *y cols.* (Thornill *et al.* 2006) no se valoró el tipo de lesión biopsiada.

En los últimos años, se ha generado controversia sobre la existencia y el significado de las lesiones en placa en los pacientes con ELO, llegándose incluso a señalar que podrían ser el preludeo de una leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) (Lopez *et al.*, 2015; Chainani-Wu *et al.*, 2015; Garcia-Pola *et al.*, 2016). En relación con esta posible deriva, es importante señalar que en nuestro estudio hemos reconocido una significativa mayor presencia de displasia epitelial en las biopsias de las lesiones en placa. Este resultado apoyaría la importancia de realizar siempre una biopsia en estas lesiones en los pacientes con ELO que las presenten.

Por último, en relación con los subtipos del trastorno (típicos/compatibles), solo hemos observado diferencias histopatológicas significativas en una mayor presencia de cuerpos de Civatte en el grupo de casos histológicamente típicos. Probablemente este dato refleje una mayor presencia de degeneración hidrópica basal epitelial asociada a la presencia de un evidente infiltrado inflamatorio linfocitario en el corion, datos que caracterizan a los casos histológicamente típicos.

Consideramos que nuestro estudio nos permite concluir que los datos histopatológicos no son capaces de diferenciar los subtipos de ELO. Por ello, creemos que los objetivos fundamentales para realizar una biopsia en este trastorno serán el diferenciarlo de otras patologías específicas de la mucosa oral y el descartar la presencia de displasia epitelial o un carcinoma oral de células escamosas.

En relación con los aspectos evolutivos de la enfermedad

La enfermedad liquenoide oral se caracteriza por ser un proceso crónico y dinámico, reconociéndose cambios en la expresión clínica a lo largo del tiempo y presentando un curso en brotes, con diferentes fases clínicas (Eisen, 2002; Kaplan *et al*, 2012; García-García *et al*, 2012). La desaparición completa de las lesiones es un hecho poco frecuente dentro de la ELO, persistiendo lesiones papulares o en placa residuales en la mayor parte de los casos. La tasa de desaparición completa va desde un 2,2%, hasta a un 17% de los casos (Silverman Jr *et al*, 1985; Thorn *et al*, 1988; Ingafou *et al*, 2006; Carbone *et al*, 2009; Kapla *et al*, 2012). Nuestros resultados muestran unos datos similares, lo que corrobora que solo en un pequeño porcentaje de pacientes existe una desaparición total de las lesiones. Cabe destacar que hemos reconocido una mayor tendencia hacia la desaparición de las lesiones orales en el grupo LLO, que pensamos que se puede deber a que dentro del grupo LLO, se incluye un espectro de lesiones con un aspecto clínico similar, pero de diferente naturaleza y que en algunos casos, si el factor condicionante de las lesiones se consigue revertir o modificar, las lesiones pueden llegar a desaparecer de manera más frecuente que en el caso del grupo LPO.

Dentro de este proceso dinámico, no son infrecuentes las apariciones de lesiones erosivo-ulcerativas o las reactivaciones, si existieron en algún momento previo. Estudios previos sitúan esta tasa entre un 15,7% y un 52% (Carbone *et al*, 2009; Mostafa *et al*, 2015; Mankapure *et al*, 2016). En nuestro caso la reactivación de las lesiones (aparición de lesiones de carácter erosivo-ulcerativo), ocurrió en un 29,4%, lo que refleja el carácter cambiante y dinámico de este proceso. Aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, si se reconoció un mayor porcentaje de reactivación de lesiones en el grupo LPO, lo que, junto a una menor desaparición de las lesiones, orienta hacia un curso clínico crónico y cambiante, similar a lo descrito en otros procesos de base inmunológica.

En relación a la necesidad de tratamiento y la respuesta

No existe a día de hoy un tratamiento curativo para la ELO, lo que hace que el tratamiento farmacológico tenga por objetivo la mejora sintomática y del aspecto clínico de las lesiones (Lodi *et al*, 2005b; Bagán *et al*, 2012; Lodi *et al*, 2012).

En un primer momento, en el manejo de la ELO se debe informar a los pacientes sobre la naturaleza de su proceso, así como indicar una serie de medidas generales para evitar los posibles factores irritantes que pudieran condicionar el cuadro clínico, así como evitar la ansiedad asociada al cuadro clínico (Lodi *et al*, 2005b).

En relación a la necesidad de tratamiento farmacológico, en nuestro estudio un 44% de los pacientes requirieron de la utilización de corticoides tópicos. Este porcentaje fue un 10% mayor en el grupo LPO, aunque estas diferencias

no fueron significativas. El hecho de presentar una mayor necesidad de tratamiento, pensamos que está condicionado por un mayor carácter sintomático en los pacientes del grupo LPO en nuestra muestra, como se ha descrito anteriormente en nuestros.

Si comparamos nuestros resultados con los publicados en la literatura, nuestros pacientes requirieron de menor necesidad de tratamiento, ya que en la mayoría de las series más de la mitad de los pacientes precisaron de tratamiento farmacológico activo (Silverman Jr *et al*, 1985; Gandolfo *et al*, 2004; Gümrü, 2013; Budimir *et al*, 2014; Radochová *et al*, 2014; Mankapure *et al*, 2016). Este hecho puede estar relacionado en que en estos estudios se trata de muestras concretas de LPO y no incluyen LLO que como hemos visto, presentan un carácter más asintomático y con menos necesidad de recibir tratamiento.

Los corticoides tópicos constituyen actualmente el tratamiento de primera elección en la ELO (Lodi *et al*, 2012). En relación al tipo de tratamiento, en todos los casos de nuestro estudio utilizamos corticoides tópicos. Este hecho difiere de los presentado por otros autores (Silverman Jr *et al*, 1985; Carbone *et al*, 2009; Gümrü, 2013; Budimir *et al*, 2014; Radochová *et al*, 2014; Markapure *et al*, 2016), donde un pequeño porcentaje de pacientes (sobre el 1%) requiere de tratamiento con corticoides intralesionales o sistémicos de apoyo. Pensamos que estas diferencias con nuestros resultados, se pueden deber a que en nuestro caso, cuando no conseguimos un resultado todo lo favorable que esperamos con un tipo de corticoide, antes de instaurar un tratamiento con corticoides sistémicos, verificamos que el paciente está utilizando el fármaco de la manera adecuada e instauramos el tratamiento con otro corticoide tópico de

una potencia mayor. Un ejemplo de este proceder es si no conseguimos revertir las lesiones erosivo-ulcerativas con fluocinolona al 0,1%, probamos a utilizar propionato de clobetasol al 0,05%, fármaco con una potencia mayor.

En nuestro caso el fármaco más utilizado fue el acetónido de fluocinolona, el que utilizamos al 0,05% o 0,1%, en dependencia del aspecto clínico de las lesiones. El vehículo en el que va el principio activo varía en relación a la extensión y número de lesiones. En la mayor parte de los casos, dado el carácter multifocal de la ELO, utilizamos la solución no alcohólica.

En relación a la malignización de la enfermedad

El aspecto pronóstico más importante de la ELO es la posibilidad que tienen sus pacientes en desarrollar un carcinoma oral de células escamosas (COCE) (van der Meij *et al*, 2003; Eisen *et al*, 2005; van der Meij *et al*, 2007; Gonzalez-Moles *et al*, 2008; Cortés-Ramírez *et al*, 2009; Bermejo-Fenoll *et al*, 2009; Fitzpatrick *et al*, 2014, Gonzalez-Moles *et al*, 2017; Aghbari *et al*, 2017). Este hecho hace que sea considerada a día de hoy como un trastorno oral potencialmente maligno (TOPM) (Warnakulasuriya *et al*, 2007; van der Waal, 2010).

Nuestros resultados muestran una incidencia global de transformación maligna en los pacientes que sufren ELO del 2,3%, presentando el grupo LPO una incidencia del 1,3% y el grupo LLO del 5,9%, siendo estas diferencias significativas.

Estos resultados se sitúan dentro de la tasa de transformación maligna publicados previamente (González-Moles *et al*, 2008; Fitzpatrick *et al*, 2014; Aghbari *et al*, 2017). En los últimos años, algunos autores han descrito (Kaplan

et al, 2012; Gonzalez-Moles *et al*, 2017) cifras entre un 3,2% y un 5,8% en la tasa de transformación maligna de la ELO. Estas diferencias entre los porcentajes y la tendencia a aumentar la tasa de transformación maligna, pensamos que se deben al incluir en los grupos de estudio, a los pacientes con hábitos de riesgo, que no habían sido incluidos antes, así como casos de desarrollo de un COCE en la mucosa oral de pacientes que presenten ELO, aún presentándose éste en mucosa aparentemente sana.

El hecho de reconocer una mayor tendencia hacia el desarrollo de un carcinoma en el grupo LLO, está en concordancia con los resultados presentados por el grupo holandés dirigido por el Prof. van der Waal (van der Meij *et al*, 2003; van der Meij *et al*, 2007), así como las dos últimas revisiones sistemáticas de la literatura publicadas, en las que se reconoce una transformación maligna en los caso del LPO del 0,9 al 1,09% y para la LLO del 2,5 al 3,2% (Fitzpatrick *et al*, 2014; Aghbari *et al*, 2017).

Si tenemos en cuenta que la característica clínica principal que condiciona la clasificación de los pacientes como LLO es el carácter unilateral de las lesiones, cabe destacar que ya señalaron Hietan y *cols*, en el año 1999, que los pacientes con LPO que sufrían malignización, presentaban característicamente lesiones unilaterales (Hietan *et al*, 1999). Estos casos, siguiendo los criterios actualmente aceptados, serían clasificados como LLO.

Un aspecto importante y que condiciona el que sea necesario hacer seguimiento de todos los pacientes de por vida, es el hecho de que el evento neoplásico puede ocurrir pasados muchos meses o incluso años desde el diagnóstico de la ELO. En la revisión realizada por Fitzpatrick y *cols*, en 2014,

describen una media de 51,4 meses (Fitzpatrick *et al*, 2014). Nuestros resultados son similares, presentando un tiempo medio de evolución hasta la aparición del carcinoma de 46,3 meses. Algunos autores (Holmstrum *et al*, 1988) han llegado a describir un tiempo medio de más de 10 años. Esta diferencia en el periodo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la ELO y el evento neoplásico, se puede deber a que el proceso de carcinogénesis oral es un proceso multi-etapas en el que harían falta una serie de modificaciones moleculares que condicionarían la transformación neoplásica del epitelio afectado.

Como describe Fitzpatrick y *cols*, no observamos diferencias en relación a la edad y el sexo de los casos malignizados (Fitzpatrick *et al*, 2014), lo que pone en evidencia que no son factores asociados a la malignización.

En dos pacientes (22,2%) observamos la aparición de varios eventos neoplásicos, este hecho ha sido bien descrito en los casos de malignizaciones relacionadas con la ELO (Gonzalez-Moles *et al*, 2008), observándose unas tasa de múltiples primarios de entre el 20 y el 35,7% (Duffey *et al*, 1996; Lo Muzio *et al*, 1998), aunque en el estudio realizado por Mignogna y *cols* en el año 2007, observaron que menos de la mitad de los casos estudiados presentaban un solo evento neoplásico (Mignogna *et al*, 2007). Pensamos que este hecho es la expresión clínica de un fenómeno de cancerización de campo, caracterizado por la aparición de múltiples primarios y recurrencias (Ha and Califano, 2003; Angadi *et al*, 2012; Mohan and Jagannathan, 2014).

Nuestros resultados en relación a la localización de la malignización son similares a los descritos en otros estudios (Bermejo-Fenoll *et al*, 2009; Aghbari

et al, 2017), siendo la lengua la localización más frecuente y en concreto el borde lateral de la lengua es seguida por la encía y la mucosa yugal. Estas localizaciones son también las más frecuentes para las lesiones de la ELO, lo que se relaciona de manera directa la expresión clínica de la ELO con la localización de la malignización en estos pacientes (*Fitzpatrick et al*, 2014).

El hecho de estudiar los factores que pudieran condicionar la evolución maligna de la ELO es de gran importancia desde el punto de vista clínico, ya que permitiría obtener unos perfiles de riesgo que condicionarían un control más estricto de los pacientes que los padecen.

En nuestro estudio, hemos observado que existen algunos factores, además del pertenecer al grupo LLO, que están relacionados con el riesgo de transformación maligna de la ELO, como: la hipertensión arterial, la presencia de lesiones atróficas, la presencia de lesiones en localizaciones atípicas y la sintomatología en el momento del diagnóstico.

Algunas de estas características han sido descritas por otros autores, como la presencia de lesiones atróficas (*Silverman et al*, 1985; *Murti et al*, 1986; *Barnard et al*, 1993; *Duffey et al*, 1996; *Markopoulos et al*, 1997; *Hietanen et al*, 1999; *Rajentheran et al*, 1999; *Silverman*, 2000; *Eisen*, 2002; *Lanfranchi-Tizeira et al*, 2003; *van der Meij et al*, 2003) o de lesiones atípicas (*Lanfranchi et al*, 2001). El hecho de que las lesiones atróficas se hayan relacionado con el desarrollo de un carcinoma podría estar relacionado con el mayor componente inflamatorio asociado a este tipo de lesiones. En este sentido, el modelo de transformación maligna de la ELO, se basa en la influencia del estímulo inflamatorio mantenido crónico sobre los queratinocitos (*Georgakopoulou et al*,

2012), siendo un mecanismo similar al descrito para otras lesiones del sistema digestivo con características similares, como la enfermedad crónica intestinal (Jess *et al*, 2005; Canavan *et al*, 2006).

Respecto a este hecho, algunos autores (Otero-Rey *et al*, 2014) han propuesto el uso de dosis mínimas de manera continuada de corticoides tópicos, para disminuir el microambiente inflamatorio condicionante de la transformación maligna de la ELO. No obstante, no existen a día de hoy evidencias clínicas de la eficacia de su realización en relación a la prevención de eventos neoplásicos en estos pacientes.

El hecho de que los pacientes que presenten lesiones en localizaciones atípicas para la ELO (no yugal, no lengua y no encía), condicione la malignización, nos indica y corrobora que los cuadros típicos, parecen ser los que menos tasa de transformación maligna poseen. Este hecho pensamos que es el reflejo, desde otro prisma de que la LLO, es la entidad que posee una mayor tasa de transformación maligna.

En relación a la hipertensión arterial, como factor de riesgo en la transformación maligna de la ELO, no hemos reconocido una base biológica que justifique estos resultados.

En el análisis de riesgo agrupado o multivariante de los factores individuales asociados a la malignización (LLO, presencia de lesiones atróficas, en localizaciones atípicas y que padezcan hipertensión arterial), obtuvimos un Odds Ratio de 14,066, si el paciente cumplía con todas estas características. Estos datos, deben de ser corroborados en otras muestras de estudios con un diseño prospectivo y en áreas geográficas diferentes.

Conclusiones

1. La enfermedad liquenoide oral engloba una serie de trastornos crónicos de la mucosa oral, considerados potencialmente malignos, que afectan principalmente a las mujeres entre la quinta y séptima década de la vida.
2. La lesión clínica diagnóstica fundamental de la enfermedad liquenoide oral es la pápula blanca.
3. Se reconoce una mayor afectación gingival y una mayor presencia de gingivitis descamativa crónica en las mujeres afectas de enfermedad liquenoide oral.
4. Los pacientes con enfermedad liquenoide oral que además presentan hepatitis C, muestran una mayor afectación extraoral y lingual.
5. La enfermedad liquenoide oral presenta dos subtipos principales: el liquen plano oral con un patrón clínico típico múltiple, bilateral y simétrico, y la lesión liquenoide oral con un patrón clínico atípico y/o asociación clara a un factor causal.
6. En nuestro medio es más frecuentemente el liquen plano oral que la lesión liquenoide oral.
7. El liquen plano oral presenta aspectos clínicos especialmente asociados, como son una mayor presencia de lesiones erosivo-ulcerativas, de afectación extraoral y de sintomatología en el momento del diagnóstico.
8. La lesión liquenoide oral muestra un mayor porcentaje de desaparición de las lesiones a lo largo del tiempo de seguimiento.
9. La enfermedad liquenoide oral es un trastorno oral potencialmente maligno con una baja tasa de transformación maligna global, del 2,3%, con unas diferencias significativas entre el subgrupo liquen plano oral con una tasa del 1,2% y el grupo lesión liquenoide oral con un 5,9%.

10. Hemos reconocido una asociación entre la malignización de la enfermedad liquenoide oral y la presencia de lesiones atróficas, de lesiones en localizaciones atípicas, de padecer hipertensión arterial y de presentar sintomatología en el momento del diagnóstico.
11. El análisis de las características histopatológicas de las biopsias de la enfermedad liquenoide oral, no es diagnóstico y no nos permite diferenciar los principales subtipos de este proceso.
12. Los objetivos para la realización de una biopsia en la enfermedad liquenoide oral deben ser la realización de un correcto diagnóstico diferencial y el descartar la presencia de displasia epitelial o un carcinoma de células escamosas.
13. Los datos histopatológicos presentes en las biopsias incisionales de la enfermedad liquenoide oral están condicionados por el tipo de lesión biopsiada y la situación clínica del proceso.
14. La enfermedad liquenoide oral es un trastorno potencialmente maligno de carácter crónico por lo que es necesario realizar un seguimiento de todos los pacientes que la padecen, de un modo especial en aquellos pacientes que presentan un perfil clínico de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

Achenbach RE. Estrías de Wickham. *Rev Argent Dermatol.* 2014; 95: 1-1.

Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy E, Menshawy A, Ahmed MS, Elsaadany BA, Ahmed EM. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017; 68: 92-102.

Alam F, Hamburger J. Oral mucosal lichen planus in children. *Int J Paediatr Dent.* 2001; 11: 209-14.

Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J.* 2016; 61: 282-7.

Alberdi-Navarro J, Marichalar-Mendia X, Lartitegui-Sebastián MJ, Gainza-Cirauqui ML, Echebarria-Goikouria MA, Aguirre-Urizar JM. Histopathological characterization of the oral lichenoid disease subtypes and the relation with the clinical data. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017; 22: 307-13.

Al-Hashimi I, Schifter M, Lockart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, Axéll T, Bruce AJ, Carpenter W, Eisenberg E, Eptein JB, Holmstrup P, Jontell M, Lozada-Nur F, Nair R, Silverman B, Thongprasom K, Thornhill M, Warnakulasuriya S, van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103: Suppl: S25. 1-12.

Ali S, Wahbi W. The efficacy of aloe vera in management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2016 Dec 28. doi: 10.1111/odi.12631. [Epub ahead of print].

Alikhani M, Ghalaiani P, Askariyan E, Khunsaraki ZA, Tavangar A, Naderi A. Association between the clinical severity of oral lichen planus and anti-TPO level in thyroid patients. *Braz Oral Res.* 2017; 31: e10.

Almeyda J, Levantine A. Drug reactions. XVI. Lichenoid drug eruptions. *Br J Dermatol.* 1971; 85: 604-7.

Al-Mohaya MA, Al-Harhi F, Arfin M, Al-Asmari A. TNF- α , TNF- β and IL-10 gene polymorphism and association with oral lichen planus risk in Saudi patients. *J Appl Oral Sci.* 2015; 23: 295-301.

Al-Mohaya MA, Al-Otaibi L, Al-Harhi F, Bakr EA, Arfin M, Al-Asmari A. Association of genetic polymorphisms in interferon- γ , interleukin-6 and transforming growth factor- β 1 gene with oral lichen planus susceptibility. *BMC Oral Health.* 2016; 16: 76.

Andreasen JO. Oral lichen planus. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg.* 1968; 25: 31-41.

Angadi PV, Savitha JK, Rao SS, Sivaranjini Y. Oral field cancerization: current evidence and future perspectives. *Oral Maxillofac Surg.* 2012; 16: 171-80.

Arduino PG, Romano F, Sasia D, Broccoletti R, Ricceri F, Barbui AM, Brossa S, Cipriani R, Cricenti L, Cabras M, Aimetti M. Subgingival microbiota in Caucasian patients with desquamative gingivitis: a cross-sectional study. *J Periodontol.* 2017; 17: 1-14.

Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Casqueiro M, Bartolomé J, Manzarbeitia F, Herrero M, Pardo M, Carreno V. Detection of hepatitis C virus replication by

In situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology*. 2000; 32: 97-103.

Atanaskova Mesinkovska N, Brankov N, Piliang M, Kyei A, Bergfeld WF. Association of lichen planopilaris with thyroid disease: a retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 889-92.

Bagán JV, Aguirre JM, del Olmo JA, Milián A, Peñarrocha M, Rodrigo JM, Cardona F. Oral lichen planus and chronic liver disease: a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 78: 337-42.

Bagan J, Compilato D, Paderni C, Campisi G, Panzarella V, Picciotti M, Lorenzini G, Di Fede O. Topical therapies for oral lichen planus management and their efficacy: a narrative review. *Curr Pharm Des*. 2012; 18: 5470-80.

Bagan JV, Ramon C, González, Diago M, Millán MA, Lloria E, Cardona F, Jiménez Y. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 85: 532-6.

Bagán-Sebastián JV, Milian-Masanet MA, Peñarrocha-Diago M, Jimenez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992; 46: 116-8.

Bagby HW. A tropical lichen planus-like disease. *Arch Dermatol Syphilol*. 1945; 52: 1-5.

Barnes L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of head and neck tumours. IARC Press. 2005

Bascones-Ilundain C, Gonzalez-Moles MA, Esparza-Gómez G, Gil-Montoya JA, Bascones-Martínez A. Importance of apoptotic mechanisms in inflammatory infiltrate of oral lichen planus lesions. *Anticancer Res.* 2006; 26: 357-62.

Bazemore J, Johnson HH, Swanson ER, Hayman Jr JM. Relation of quinacrine hydrochloride to lichenoid dermatitis (Atypical lichen planus). *Arch Derm Syphilol.* 1946; 54: 308-24.

Becker JC, Houben R, Vetter CS, Bröcker EB. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer.* 2006; 6: 7.

Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, Campisi G, Amarù GS, De Cantis S, Maresi E. Prevalence of vulvar lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 994-8.

Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Saura-Ingles A, Panchón-Ruiz A. Morphometric analysis of the dorsum linguae in patients with Oral Lichen Planus. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14: e388-92.

Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sánchez N. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med.* 2010; 39: 491-6.

Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective patients from south-eastern Spain. *Oral Oncol.* 2009; 45: e54-6.

Blanco Carrión A. Concepto y recuerdo histórico. En *Liquen plano oral*. Blanco Carrión A. Ediciones Avances Médico-Dentales S.L. 2000. p.15.

Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Pallotti F, Spadari F. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 112: 328-34.

Bratel J, Hakeberg M, Jontell M. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. *J Dent.* 1996; 24: 41-5.

Brightman VJ. *Liquen Plano Oral*. En: Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS. *Medicina Bucal de Burket*. México: McGraw-Hill Interamericana Editores. 1986. p. 263-72.

Budimir V, Richter I, Andabak-Rogulj A, Vučićević-Boras V, Budimir J, Brailo V. Oral lichen planus – retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014; 19: e255-60.

Camisa C, Taylor JS, Bernat JR Jr, Helm TN. Contact hypersensitivity to mercury in amalgam restorations may mimic oral lichen planus. *Cutis.* 1999; 63; 189-92.

Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn`s disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 1097-104.

Čanković M, Bokor-Bratić M, Novović Z. Stressful life event and personality traits in patients with oral lichen planus. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2015; 23: 270-6.

Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, Conrotto D, Pentenero M, Broccoletti R. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis.* 2009; 15: 235-43.

Carrozzo M. How common is oral lichen planus?. *Evid Based Dent.* 2008; 9: 112-3.

Carrozzo M, Gandolfo S, Carbone M, Colombatto P, Broccoletti R, Garzino-Demo P, Ghisetti V. Hepatitis C infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25: 527-33.

Carrozzo M, Quadri R, Latorre P, Pentenero M, Paganin S, Bertolusso G, Gandolfo S, Negro F. Molecular evidence that the hepatitis C virus replicates in the oral mucosa. *J Hepatol.* 2002; 37: 364-9.

Carrozzo M, Scally K. Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 7534-43.

Carrozzo M, Uboldi de Capei M, Dametto E, Fasano ME, Arduino P, Broccoletti R, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 87-94.

Cascone M, Celentano A, Adamo D, Leuci S, Ruoppo E, Mignogna MD. Oral lichen planus in childhood: a case series. *Int J Dermatol*. 2017 Mar 3. doi: 10.1111/ijd.13571. [Epub ahead of print].

Chainani-Wu N, Purnell DM, Silverman S Jr. Oral leukoplakia development in patients with pre-existing oral lichen planus. *J Calif Dent Assoc*. 2015; 43: 35-9.

Chaiyarit P, Ma N, Hiraku Y, Pinlaor S, Yongvanit P, Jintakanon D, Murata M, Oikawa S, Kawanishi S. Nitrate and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2005; 96: 553-9.

Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2009; 38: 48-54.

Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016; 122: 332-54.

Christensen E, Holmstrup P, Wiberg-Jorgensen F, Neumann-Jensen B, Pingborg JJ. Arterial blood pressure in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol*. 1977; 6: 139-42.

Christensen E, Holmstrup P, Wiberg-Jorgensen F, Neumann-Jensen B, Pingborg JJ. Glucose tolerance in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol*. 1977; 6: 143-51.

Cobos-Fuentes MJ, Martínez-Sahuquillo A, Gallardo-Castillo I, Armas-Patrón JR, Moreno-Fernández A, Bullón-Fernández P. Oral lichenoid lesions related to contact with dental materials: A literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14: e514-20.

Compilato D, Paderni C, Di Fede O, Gulotta G, Campisi G. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. "A different finding from a Mediterranean area". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011; 111: 12-3.

Conrotto D, Carbone M, Carrozzo M, Arduino P, Broccoletti R, Pentenero M, Gandolfo S. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 139-45.

Cortés-Ramírez DA, Gainza-Cirauqui ML, Echebarria-Goikouria MA, Aguirre-Urizar JM. Oral lichenoid disease as a premalignant condition: the controversies and the unknown. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14: E118-22.

Cortés-Ramírez DA, Rodríguez-Tojo ML, Gainza-Cirauqui ML, Martínez-Conde R, Aguirre-Urizar JM. Overexpression of cyclooxygenase-2 as a biomarker in different subtypes of the oral lichenoid disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 110: 738-43.

Davarmanesh M, Samsami Sehaghani A, Deilami Z, Monabbati A, Dastgheib L. Frequency of genital involvement in women with oral lichen planus in southern Iran. *Dermatol Res Pract*. 2012; 2012: 365230.

del Olmo JA, Pascual I, Bagán JV, Serra MA, Escudero A, Rodriguez F, Rodrigo JM. Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur J Oral Sci.* 2000; 108: 378-82.

Di Fede O, Belfiore P, Cabibi D, De Cantis S, Maresi E, Kerr AR, Campisi G. Unexpectedly high frequency of genital involvement in women with clinical and histological features of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86: 433-8.

Dreiherr J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 626-9.

Duffey DC, Eversole LR, Abemayor E. Oral lichen planus and its association with squamous cell carcinoma: an update on pathogenesis and treatment implications. *Laryngoscope.* 1996; 106: 357-62.

Eisen D. The clinical features, malignant potential and systematic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 207-14.

Eisen D, Carrozzo M, Bagán JV, Thongprasom K, Number V. Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis.* 2005;11: 338-49.

Erpenstein H. Periodontal and prosthetic treatment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol.* 1985; 12: 104-12.

Eснаоla S, de Diego M, Elorriaga E, Martín U, Bacigalupe A, Calvo M, Aldasolo E, Pardillo B. Dato garrantzitsuak 2013ko Euskal Osasun Inkesta. Vitoria-Gasteiz. Osasun Saila, Azterlan eta Ikerkuntza Sanitarioko Zerbitzua 2013 / Datos relevantes de la Encuesta de Salud del País Vasco 2013.

Vitoria-Gasteiz: Departamento de Saludo, Servicio de Estudios e Investigación Sanitaria. 2013.

Evans AV, Fletcher CL, Owen WJ, Hay RJ. Oesophageal lichen planus. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25: 36-7.

Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Biricotti M, Vita R, Benvenga S, Antonelli A. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis. Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 1125-8.

Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors and clinical managements of oral lichen planus. Part 1: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28: 100-8.

Feng J, Zhou Z, Shen X, Wang Y, Shi L, Wang Y, Hu Y, Sun H, Liu W. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions: a cross-sectional study in Shanghai, China. *J Oral Pathol Med.* 2015; 44: 490-4.

Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2014; 145: 45-56.

Fruchter BA, Melnick MD, Pomeranz MD. Lichenoid vulvar disease: A review. *Int J Womens Dermatol.* 2017; 3: 58-64.

García-García V, Bascones Martínez A, Martinelli-Kläy CP, Alvarez Fernández E, Lombardi T, Küffer R. New perspectives on the dynamic behaviour of oral lichen planus. *Eur J Dermatol.* 2012; 22: 172-7.

García-Pola MJ, Llorente-Pendás S, González-García M, García-Martín JM. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016a; 21: 328-4.

García-Pola ML, Llorente Pendás S, Seoane-Romero JM, Berasaluce MJ, García-Martín JM. Thyroid disease and oral lichen planus as comorbidity: a prospective case-control study. *Dermatology*. 2016b; 232: 214-9.

García-Pola Vallejo MJ, Martínez Díaz-Canel AI, García Martín JM, González García M. Risk factors for oral soft tissue lesions in an adult Spanish population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002; 30: 277-85.

Georgakopoulou EA, Achtari MD, Achtaris M, Foukas PG, Kotsinas A. Oral lichen planus as a premalignant inflammatory model. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 759626.

George S, John SA, Anandaraj S, Issac JS, Harris A, Reshmi J. Childhood oral lichen planus: report of two cases. *J Dent (Tehran)*. 2015; 12: 374-8.

Gimenez-Arnau A, Alayon-Lopez C, Camarasa JG. Lichen planus and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1995; 5: S84-5.

Gimenez-García R, Perez-Castrillon JL. Lichen planus and hepatitis C virus infection. *J Eur Dermatol Venereol*. 2003; 17: 291-5.

González-Moles MA. The use of topical corticoids in oral pathology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010; 15: e827-31.

Gonzalez-Moles MA, Gil.Montoya JA, Ruiz-Avila I, Bravo M. Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated?. *J Oral Pathol Med.* 2017; 46: 148-53.

Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis.* 2008; 14: 229-43.

Grinspan D, Piga L, Villapol LO, Schneiderman J, Berdichesky R, Palose D, Faerman J. Lichen ruber planus de la muqueuse buccale. Son association a un diabete. *Bull Soc Française de Derm Syph.* 1966; 73: 898-99.

Gümrü B. A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18: e427-32.

GunaShekhar M, Sudhakar R, Shahul M, Tenny J, Ravikanth M, Manikyakumar N. Oral lichen planus in childhood: a rare case report. *Dermatol Online J.* 2010; 16: 9.

Gupta S, Gosh S, Gupta S. Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies. *Oral Dis.* 2017 Jan 5. doi: 10.1111/odi.12634. [Epub ahead of print] Review.

Ha PK, Califano JA. The molecular biology of mucosal field cancerization of head neck. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14: 363-9.

Hasséus B, Jontell M, Bergenholtz G, Eklund C, Dahlgren UI. Langerhans cells from oral epithelium are more effective in stimulating allogeneic t-cells in vitro than Langerhans cells from skin epithelium. *J Dent Res.* 1999; 78: 751-8.

Hasséus B, Jontell M, Bergenholtz G, Dahlgren UI. Langerhans cells from human oral epithelium are more effective at stimulating allogeneic T cells in vitro than Langerhans cells from skin. *Clin Exp Immunol.* 2004;136: 483-9.

Hiremath S, Kale AD, Hallikerimath S. Clinico-pathological study to evaluate oral lichen planus for the establishment of clinical and histopathological diagnostic criteria. *Turk Patoloji Derg.* 2015; 31: 24-9.

Hirota SK, Moreno RA, Dos Santos CH, Migliari DA. Analysis of possible association between oral lichen planus and drug intake. A controlled study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011; 16: 750-60.

Holmstrup P, Schiotz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1990; 69: 585-90.

Holmstrump P, Thorn JJ, Rindum J, Pingborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 1988; 17: 219-25.

Howell FV, Rick GM. Oral lichen planus and diabetes, a potential syndrome. *J Calif Dent Assoc.* 1973; 1-58-9.

Ibbotson SH, Speight EL, Macleod RI, Smart ER, Lawrence CM. The prevalence and effect of amalgam replacement in subjects with oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol.* 1996; 134: 420-3.

Ingafou M, Leao JC, Porter SR, Scully C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Dis.* 2006; 12: 463-8.

Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007; 49: 89-106.

Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Chron`'s disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 2724-9.

Jolly M. Lichen planus and its association with diabetes mellitus. *Med J Aust.* 1972; 1: 900-2.

Juneja M, Mahajan S, Rao NN, George T, Boaz K. Histochemical analysis of pathological alterations in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *J Oral Sci.* 2006; 48: 185-93.

Kaomongkolgit R. Oral lichenoid drug reaction associated with antihypertensive and hypoglycemic drugs. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9: 73-5.

Kaplan I, Ventura-Sharabi Y, Gal G, Calderon S, Anavy Y. The dynamics of oral lichen planus: a retrospective clinicopathological study. *Head Neck Pathol.* 2012; 6: 178-83.

Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, Ruiz-Irastorza G, Hughes G. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 16: 16039.

Kawanishi S, Hiraku Y. Oxidative and nitrative DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference to inflammation. *Antiox Redox Signal.* 2006; 8: 1047-58.

Khudhur AS, Di Zenzo G, Carrozzo M. Oral lichenoid tissue reactions: diagnosis and classification. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014; 14: 169-84.

Kimkong I, Hirankarn N, Nakkuntod J, Kitkumthorn N. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to oral lichen planus. *Oral Dis.* 2011; 17: 206-9.

Kimkong I, Nakkuntod J, Sodsai P, Hirankarn N, Kitkumthorn N. Association of interferon-gamma gene polymorphisms with susceptibility to oral lichen planus in the Thai population. *Arch Oral Biol.* 2012; 57: 491-4.

Kramer IR, Lucas RB, Pingborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978; 46: 518-39.

Kumar P, Mastan K, Chowdhary R, Shanmugam K. Oral manifestations in hypertensive patients: A clinical study. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012; 16: 215-21.

Kumar S, Muniyandi M. Tobacco use and oral leukoplakia: cross-sectional study among the Gond tribe in Madhya Pradesh. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16: 1515-8.

Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016; 122: 72-80.

Kurgansky D, Burnett JW. Widespread lichen planus in association with Turner`s syndrome and multiple endocrinopathies. *Cutis.* 1994; 54: 108-10.

Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative material in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis*. 1997; 36: 141-6.

Lamey PJ, Gibson J, Barclay SC, Miller S. Grinspan's syndrome: a drug-induced phenomenon?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990; 70: 184-5.

Lanfranchi-Tizeira HE, Aguas SC, Sano SM. Malignant transformation of atypical oral lichen planus: a review of 32 cases. *Med Oral*. 2003; 8 : 2-9.

Lauritano D, Arrica M, Lucchese A, Valente M, Pannone G, Lajolo C, Ninivaggi R, Petruzzi M. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. *Head Face Med*. 2016; 12: 18.

Lavaee F, Majd M. Evaluation of the association between oral lichen planus and hypothyroidism: a retrospective comparative study. *J Dent Shiraz Univ Med Sci*. 2016; 17: 38-42.

Lazaro P, Olalquiaga J, Bartolomé J, Ortíz-Movilla N, Rodríguez-Morrás P, Carreño V. Detection of hepatitis C virus RNA and core protein in keratinocytes from patients with cutaneous lichen planus and chronic hepatitis C. *J Invest Dermatol*. 2002; 119: 798-803.

Liu GX, Sun JT, Yang MX, Qi XM, Shao QQ, Xie Q, et al. OPN promotes survival of activated T cells by up-regulating CD44 in patients with oral lichen planus. *Clin Immunol*. 2011(a);138: 291-8.

Liu GX, Xie Q, Zhou CJ, Zhang XY, Ma BL, Wang CQ, et al. The possible roles of OPN-regulated CEACAM1 expression in promoting the survival of

activated T cells and the apoptosis of oral keratinocytes in oral lichen planus patients. *J Clin Immunol*. 2011(b); 31: 827-39.

Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol*. 1998; 34: 239-46.

Lo Muzio L, Santarelli A, Campisi G, Lacaita M, Favia G. Possible link between Hashimoto`s thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found. *Clin Oral Investig*. 2013; 17: 333-6.

Lodi G, Giuliani M, Majorana A, Sardella A, Be C, Demarosi F, Carrassi A. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br J Dermatol*. 2004; 151; 1172-81.

Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*. 2010; 16: 601-12.

Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005(a);100:40-51.

Lodi G, Scully C, Carrozo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversias in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical Management and malignant

transformación. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005(b); 100:164-78.

Lopez MA, Feio P, Santos-Silva AR, Vargas PA. Proliferative verrucous leukoplakia may initially mimic lichenoid reactions. *World J Clin Cases.* 2015; 16: 861-3.

López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Clinical assessment of oral lichen planus based on different scales. *Int J Dermatol.* 2010; 49: 272-5.

López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Periodontal conditions in patients with oral lichen planus: a pilot study. *Quintessence Int.* 2012; 43: 147-52.

López-Jornet P, Parra-Perez F, Pons-Fuster A. Association of autoimmune diseases with oral lichen planus: a cross-sectional, clinical study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28: 895-9.

Lowe NJ, Cudworth AH, Clough SA, Bullen MF. Carbohydrate metabolism in lichen planus. *Br J Dermatol.* 1976; 95: 9-12.

Lozada-Nur F. Oral lichen planus and oral cáncer: is there enough epidemiologic evidencia? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 89: 265-6.

Lu R, Zhang J, Sun W, Du G, Zhou G. Inflammation-related cytokines in oral lichen planus: an overview. *J Oral Pathol Med.* 2015; 44: 1-14.

Lundström IM. Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg.* 1983; 12: 147-52.

Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez GC, Moreno-López LA, Cerero-Lapiedra R. Corticoids: their use in the pathology of the oral mucosa. *Med Oral*. 2003; 8: 248-59.

Mankapure PK, Humbe JG, Mandale MS, Bhavthankar JD. Clinical profile of 108 cases of oral lichen planus. *J Oral Sci*. 2016; 58: 43-7.

Markopoulos AK, Antoniadis D, Papanayotou P, Trigonidis G. Malignant potential of oral lichen planus: a follow-up study of 326 patients. *Oral Oncol*. 1997; 33: 263-9.

Mattson U, Magnusson B, Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 110: 19-25.

McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37: 447-53.

McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis*. 1997; 26: 176-80.

McParlan H, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam—a review. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 589569.

Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L, Bucci E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? *Oral Oncol*. 2004; 40: 120-30.

Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, de Rosa G, Porter SR. Field cancerization in oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33: 383-9.

Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. *J Clin Periodontol.* 2005; 32: 1029-33.

Mirowski GW, Goddard A. Treatment of vulvovaginal lichen planus. *Dermatol Clin.* 2010; 28: 717-25.

Mohan M, Jagannathan N. Oral field cancerization: an update on current concepts. *Oncol Rev.* 2014; 30: 244.

Mokni M, Rybojad M, Puppin D Jr, Catala S, Venezia F, Djian R, Morel P. Lichen planus and hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24: 792.

Montague LJ, Bhattacharyya I, Islam MN, Cohen DM, Fitzpatrick SG. Direct immunofluorescence testing results in case of premalignant and malignant oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 119: 675-83.

Morrison LH. Direct immunofluorescence microscopy in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Clin Dermatol.* 2001; 19: 607-13.

Mostafa B, Ahmed E. Prevalence of oral lichen planus among a simple of the Egyptian population. *J Clin Exp Dent.* 2015; 7: e7-12.

Mozaffari HR, Sharifi R, Sadeghi M. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus: a meta-analysis study. *Acta Inform Med.* 2016; 24: 390-3.

Mravak-Stipetić M, Lončar-Brzak B, Bakale-Hodak I, Sabol I, Seiwert S, Majstorović M, Grce M. Clinicopathologic correlation of oral plichen planus and oral lichenoid lesions: a preliminary study. *ScientificWorldJournal.* 22014; 2014: 746874.

Müller S. The lichenoid tissue reactions of the oral mucosa: oral lichen planus and other lichenoid lesions. *Surg Pathol Clin.* 2011; 4: 1005-26.

Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol.* 2017; 30: S54-S67.

Nagao T, Ikeda N, Fukano H, Hashimoto S, Shimosato K, Warnakulasuriya S. Incidence rates for oral leukoplakia and lichen planus in a Japanese population. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34: 532-9.

Nagao Y, Nishida N, Toyo-Oka L, Kawaguchi A, Amoroso A, Carrozzo M, Sata M, Mizokami M, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies risk variant for lichen planus in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan 5. pii: S1542-3565(17)30003-4.

Nagao Y, Sata M, Noguchi S, Seno T, Kinoshita M, Kameyama T, Ueno T. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29: 259-66.

Neville, Damm, Allen, Bouquot. Lichen Planus Oral. En: Neville, Damm, Allen, Bouquot. *Oral & Maxillofacial Pathology 2nd Edition.* Ed: V.B. Samders Company. 2002. p. 680-5.

Nisbet MTW. New cutaneous syndrome occurring in New Guinea and adjacent islands; preliminary report. *Arch Dermatol Syphilol.* 1945; 52:221-5.

Nogueira PA, Carneiro S, Ramos-Silva M. Oral lichen planus: an update on its pathogenesis. *Int J Dermatol.* 2015; 54: 1005-10.

Oliveira Alves MG, Almeida JD, Balducci I, Guimaraes Cabral LA. Oral lichen planus: A retrospective study of 110 Brazilian patients. *BMC Res Notes*. 2010; 3: 157.

Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Oral lichen planus lesions in contact with amalgam fillings: a clinical, histologic, and immunohistochemical study. *Scand J Dent Res*. 1994; 102: 172-9.

Otero-Rey EM, Suarez-Alen F, Peñamaria-Mallon M, Lopez-Lopez J, Blanco-Carrion A. Malignant transformation of oral lichen planus by a chronic inflammatory process. Use of topical corticosteroids to prevent this progression?. *Acta Odontol Scand*. 2014; 72: 570-7.

Pakfetrat A, Javadzadeh-Bolouri A, Basir-Shabestari S, Falaki F. Oral lichen planus: A retrospective study of 420 Iranian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14: E315-8.

Pawlotsky JM. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development. *Semin Liver Dis*. 2014; 34: 22-9.

Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus in etiopathogenesis. *Arch Oral Biol*. 2013; 58: 1057-69.

Petrou-Amerikanou C, Markopoulos AK, Belazi M, Karamitsos D, Papanayotou P. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis*. 1998; 4: 37-40.

Piboonniyom SO, Treister N, Pitiphat W, Woo SB. Scoring system for monitoring oral lichen planus lesions: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Oral Radiol Endod*. 2005; 99: 696-703.

Pilli M, Penna A, Zerbini A, Vescovi P, Manfredi M, Negro F, Carrozzo M, Mori C, Giuberti T, Ferrari C, Missale G. Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response. *Hepatology*. 2002; 36: 1446-52.

Pinkus H. Lichenoid tissue reactions. A speculative review of the clinical spectrum of epidermal basal cell damage with special reference to erythema dyschromicum perstans. *Arch Dermatol*. 1973; 107: 840-6.

Ponziani FR, Mangiola F, Binda C, Zocco MA, Siciliano M, Grieco A, Rapaccini GL, Pompili M, Gasbarrini A. Future of liver disease in the era of direct acting antivirals for the treatment of hepatitis C. *World J Hepatol*. 2017; 9: 352-67.

Powell NJ, Ellis JP, Ryan TJ, Vickers HR. Glucose tolerance in lichen planus. *Br J Dermatol*. 1974; 91: 73-5.

Rad M, Hashemipour MA, Mojtahedi A, Zarei MR, Chamani G, Kakoei S, Izadi N. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 107: 796-800.

Radachová B, Dřížhal I, Slezák R. A retrospective study of 171 patients with oral lichen planus in the East Bohemia – Czech Republic – single center experience. *J Clin Exp Dent*. 2014; 6: e556-61.

Ramer MA, Altachek A, Deligdisch L, Phelps R, Montazem A, Buonocore PM. Lichen planus and the vulvovaginal-gingival syndrome. *J Periodontol*. 2003; 74: 1385-93.

Ramon-Fluixa C, Bagan-Sebastian J, Milian-Masanet M, Scully C. Periodontal status in patients with oral lichen planus: a study of 90 cases. *Oral Dis.* 1999; 5: 303-6.

Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia—a review. *Oral Oncol.* 2005; 41: 551-61.

Rice PJ, Hamburguer J. Oral lichenoid drug eruptions: Their recognition and management. *Dent Update.* 2002; 29: 442-7.

Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren`s syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30: 189-220.

Robertson WD, Wray D. Ingestion of medication among patients with oral keratoses including lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 74: 183-5.

Robledo-Sierra J, Landin-Wilhelmsen K, Nyström HF, Mattsson U, Jontell M. Clinical characteristics of patients with concomitant oral lichen planus and thyroid disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 120: 602-8.

Robledo-Sierra J, Mattsson U, Jontell M. Use of systemic medication in patients with oral lichen planus – a possible association with hypothyroidism. *Oral Dis.* 2013; 19: 313-9.

Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus - a review. *J Oral Pathol Med.* 2010;39: 729-34.

Sánchez-Pérez J, de Castro M, Buezo GF, Fernandez-Herrera J, Borque MJ, García-Díez A. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol.* 1996; 134: 715-9.

Sandhu SV, Sandhu JS, Bansal H, Dua V. Oral lichen planus and stress: An appraisal. *Contemp Clin Dent.* 2014; 5: 352-6.

Satheeshkumar PS, Mohan MP. Necessitating a quality of life specific to oral precancers/oral potentially malignant disorders. *Oral Oncol.* 2014; 50: 51.

Sawa T, Ohshima H. Nitrate DNA damage in inflammation and its possible role in carcinogenesis. *Nitric Oxide.* 2006; 14: 91-100.

Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther.* 2010; 23: 251-67.

Schmitt CL, Alpíns O, Chambers G. Clinical investigations of a new cutaneous entity. *Arch Dermatol Syphilol.* 1945; 52: 226-38.

Schottenefeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the carcinogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56: 69-83.

Scully C, Carrozo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46:15-21.

Scully C, de Almeida OP, Welbury R. Oral lichen planus in childhood. *Br J Dermatol.* 1994; 1: 207-10.

Scully C, Eisen D, Carrozzo M. The management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol.* 2000; 1: 287-306.

Serrano-Sánchez P, Bagán JV, Jiménez-Soriano Y, Sarrión G. Drug-induced oral lichenoid reactions. A literatura review. *J Clin Exp Dent.* 2010; 2: 71-5.

Sharma R, Sircar K, Singh S, Rastogi V. Role of mast cells in pathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15: 276-71.

Shen ZY, Liu W, Zhu LK, Feng JQ, Tang GY, Zhou ZT. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: Analysis of 518 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012; 17: e943-7.

Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 60: 30-4.

Siponen M, Huuskonen L, Läärä E, Salo T. Association of oral lichen planos with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective cse-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110: 319-24.

Sklavounou A, Laskaris G. Frequency of desquamative gingivitis in skin disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983; 56: 141-4.

Smart ER, Macleod RI, Lawrence CM. Resolution of lichen planus following removal of amalgam restorations in patients with allergy to mercury salts: a pilot study. *Br Dent J.* 1995; 178: 108-12.

Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002; 13: 350-65.

Suresh L, Neiders ME. Definitive and differential diagnosis of desquamative gingivitis through direct immunofluorescence studies. *J Periodontol.* 2012; 83: 1270-8.

Taslanian M, Scofield RH. Menopause and Rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43: 287-302.

Tejedor B, Larrea G, Cortés D, Echebarria MA, Aguirre JM. Estado periodontal en pacientes con enfermedad liquenoide oral ulcerativa: análisis de 22 casos consecutivos. *Periodoncia y Osteointegración.* 2008; 28: 259-62.

Torrente-Castells E, Figueiredo R, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15: e685-90.

Tovaru S, Parlatescu I, Gheorghe C, Tovaru M, Costache M, Sardella A. Oral lichen planus: A retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18: e201-6.

Thongprasom K, Prapinjumrune C, Carrozzo M. Novel therapies for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42: 721-7.

Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pingborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol.* 1988; 17: 213-8.

Thornhill MH, Sankar V, Xu XJ, Barrett AW, High AS, Odell EW, Speight PM, Farthing PM. The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35: 233-40.

Vallejo MJ, Huerta G, Cerero R, Seoane JM. Anxiety and depression as risk for oral lichen planus. *Dermatology.* 2001; 203: 303-7.

Valter K, Boras VV, Buljan D, Juras DV, Susić M, Pandurić DG, Verzak Z. The influence of psychological state on oral lichen planus. *Acta Clin Croat.* 2013; 52: 145-9.

van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* 2007; 43: 742-8.

van der Meij EH, Reibel J, Slootweg PJ, van der Waal JE, de Jong WF, van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28: 274-7.

van der Meij EH, Schepman KP, Plonait DR, Axéll T, van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the clinical assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med,* 2002; 31: 95-8.

van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999b; 88: 307-10.

van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 96: 164-71.

van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14: E310-4.

van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* 2010; 46: 423-5.

Van Dis ML, Parks ET. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 79: 696-700.

Voûte ABE, de Jong WFB, Schulten EAJM, Snow GB, van der Waal I. Possible premalignant character of oral lichen planus: the Amsterdam experience. *J Oral Pathol Med.* 1992; 21: 326-9.

Vučičević Boras V, Savage NW, Brailo V, Škrinjar I, Valter K, Alajbeg I, Dulčić N, Vidović Juras D. The significance of oral and systemic factors in Australian and Croatian patients with oral lichen planus. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014; 22: 97-102.

Walsh LJ. Mast cells and oral inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14: 188-98.

Wang J, van der Waal I. Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015; 20: e199-204.

Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016; 45: 155-66.

Warnakulasuriya S, Jhonson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36: 575-80.

Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odeel E, Møller H. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med.* 2011; 40: 677-83.

Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope improvements. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37: 127-33.

Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol.* 2015; 1: 140-9.

Wickam LF. Sur un signe pathognomonique de Lichen du Wilson (lichen plan) stries et punctuations grisâtres. *Ann Dermatol Syph.* 1985; 6: 17-20.

Wilson E. Oral lichen planus. *J Cutan Med Dis Skin.* 1869; 3: 117-32.

Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34: 467-72.

Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 119: 35-47.

