



UNC

Universidad
Nacional
de Córdoba



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESCUELA DE POSGRADO

**“ESTUDIO DEL PATRÓN VASCULAR EN EL LIQUEN
PLANO BUCAL”**

TESISTA:

OD. SILVIA A. LÓPEZ DE BLANC

DIRECTOR:

DR. HECTOR LANFRANCHI TIZEIRA

CÓRDOBA, 1992



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

UNIVERSIDAD NACIONAL

DE CORDOBA

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

ESTUDIO DEL PATRON VASCULAR

EN EL LIQUEN PLANO BUCAL

7893



T
D65
L871

Trabajo de Tesis para optar al título de

Doctor en Odontología

Od. Silvia A. López de Blanc

Año 1992

DIRECTOR DE TESIS

DOCTOR HECTOR LANFRANCHI TIZEIRA

PROFESOR TITULAR DE LA CATEDRA

DE PATOLOGIA CLINICA BUCO-DENTAL II

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

CONSEJERO DE TESIS

DOCTOR HECTOR GENDELMAN

PROFESOR TITULAR DE LA

CATEDRA DE ANATOMIA PATOLOGICA "A"

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA

...a mis padres

a mi esposo

a mis hijos

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer en primer lugar a mi marido y mis tres hijos que saben comprender y acompañarme en mi dedicación a la estomatología.

Al Profesor Dr. Hector Lanfranchi mi maestro quien guió mis pasos en el aprendizaje de la estomatología y la investigación.

A la Dra. María E Itoiz de Cabrini, por su calidad humana y científica. Su asesoramiento y orientación fueron de incalculable valor para la realización de este trabajo.

Al Profesor Dr. Hector Gendelman por su importante aporte científico.

A la Dra. Irma García de Palazzo por su colaboración desde Estados Unidos.

A la Dra. Marta Crosa por su colaboración.

A la Sra. Sara Orrea por la excelente técnica histológica.

Al Sr. Aldo Lorenzón por el procesado de las biopsias en Córdoba.

Al Od. Fabián Femopase por la colaboración prestada.

A la Licenciada en Ciencias de la Educación María del Carmen B. de Medina por su importante aporte.

A las Estadísticas Nidia Blanch y Silvia Joekes por su valiosísimo aporte en el informe estadístico.

Al personal de la Biblioteca de la Facultad de Odontología de la UNC y de la AOA por su colaboración y asesoramiento.

A Alejandra Pallás por el excelente trabajo de diagramación de esta tesis.

A mis compañeros de cátedra por su colaboración y estímulo.




Comisión Nacional de Energía Atómica


DEPENDIENTE DE LA PRESIDENCIA DE LA NACION

Certifico por la presente que las tomas biópsicas pertenecientes a la Tesis Doctoral de la Od. Silvia López de Blanc han sido procesadas y luego cuantificadas en el Analizador Semiautomático de Imágenes (Kontron) pertenecientes al Departamento de Radiobiología de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Buenos Aires, Argentina.

A solicitud de la interesada y para ser presentado ante la Honorable Comisión de Doctorado de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba.

Se extiende el presente a quince días del mes de setiembre de 19


Prof. Dr. Héctor E. Lanfranchi


BEATRIZ MOLINARI
Jefe Div. Patología



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

Certifico que los casos clínicos incluidos en la Tesis Doctoral de la Od. Silvia López de Blanc pertenecen a pacientes que asisten regularmente a la cátedra de Clínica Estomatológica "B" de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba. Para ser presentado ante la Honorable Comisión de Doctorado se extiende la presente a los catorce días del mes de Diciembre de 1992.




DRS. RENÉ ALTHAPARRO de GONZALEZ
PROF. TITULAR
CIRUGIA I



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

Certifico por la presente que las tomas biópsicas pertenecientes a la Tesis Doctoral de la Od. Silvia López de Blanc han sido procesadas e informadas por la Cátedra de Anatomía Patológica A de Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba .
A solicitud de la interesada y para ser presentado ante la Honorable Comisión de Doctorado se extiende el presente a los tres días de Setiembre de 1992.

Dr. HECTOR GENDELMAN
PROFESOR TITULAR



INDICE

I INTRODUCCION Y RESEÑA BIBLIOGRAFICA

I.1.	INTRODUCCION.....	Nº1
I.2.	ANTECEDENTES.....	Nº3
I.3.	RESEÑA BIBLIOGRAFICA.....	Nº8
I.3.1.	El Liquen Plano.....	Nº8
I.3.2.	El Liquen Plano Cutáneo.....	Nº9
	- Manifestaciones clínicas	
	- Evolución	
I.3.3.	El Liquen Plano de la mucosa bucal.....	Nº14
	- Incidencia	
	- Localización	
	- Manifestaciones clínicas	
	- Clasificación	
	1) L.P Maculoso o Maculopapuloso.....	Nº21
	- En forma de red.	
	- Forma dendrítica o "en hoja de helecho".	
	- Forma de anillo o anular.	
	- Aspecto puntiforme o papuloso.	
	- Forma extensiva superficial o leucoplasiforme.	
	- Formas pigmentarias.	

Histopatología del L.P Maculopapuloso.

- 2) Liquen Plano Ampollar.....Nº34
- Histopatología.
- 3) L.P. Erosivo.....Nº39
- Histopatología.
- 4) L.P. Atrófico.....Nº45
- Histopatología.
- 5) El L.P. Esclero - atrófico.....Nº48
- Histopatología.
- 6) L.P. Queratótico o L. Córneo.....Nº49
- 7) L.P. Verrugoso.....Nº49
- Histopatología

I.3.4. Características particulares que pueden adquirir las lesiones según la mucosa sobre la que asientan...Nº53

I.3.4.1. El L.P de la lengua.....Nº53

- A) El L.P. del Dorso lingual.
- B) L.P. de la cara ventral de la lengua.
- C) El L.P. del borde lingual.

I.3.4.2. El L.P. de los labios.....Nº61

I.3.4.3. El L.P. del piso de boca.....Nº63

**I.3.4.4. El L.P. de la mucosa palatina
del velo del paladar y de los pilares...Nº64**

I.3.4.5. L.P. de las encías.....Nº64

I.3.5. Otras formas del L.P. Bucal.....Nº68

I.3.6. Variedad de formas clínicas del L.P. bucal según el

período evolutivo.....	Nº71
I.3.7. Historia natural del L.P. Bucal.....	Nº73
I.3.8. Complicaciones del L.P. Bucal.....	Nº76
A) Sobreinfección	
B) Carcinoma Espinocelular sobre Liquen Plano.	
C) La Papilomatosis oral florida sobre el L.P.	
I.3.9. Etiopatogenia del L.P.....	Nº90
A) Relación entre el L.P y factores generales y locales.	
B) Teorías etiopatogénicas.	
II MATERIALES Y METODOS.....	Nº119
III RESULTADOS.....	Nº128
III.1. Análisis clínico.....	Nº128
III.2. Análisis Histológico.....	Nº133
A) Hallazgos con la técnica Hematoxilina-eosina	
B) Hallazgos con la técnica de ATPasa	
III.3. Análisis Estadístico.....	Nº143
IV DISCUSION.....	Nº199
V RESUMEN.....	Nº208

SUMMARY.....Nº210

VI REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....Nº212

I

INTRODUCCION Y

RESEÑA BIBLIOGRAFICA

I.1. INTRODUCCION

El Liquen Plano es una patología relativamente frecuente, que produce alteraciones a nivel de piel, faneras y mucosas. La mucosa más frecuentemente afectada es la bucal.

Es una afección de curso crónico, insidiosa, con fases de atenuación o acalmia y períodos de recrudecimiento o brote, que se manifiesta en formas erosivas o ampollares (294-105). Puede sufrir en su evolución una transformación carcinomatosa, aunque éste es un punto de continua controversia entre los especialistas.

Histopatológicamente la forma clásica del Liquen Plano presenta:

- en el estrato superficial, sectores paracornificados, que se alternan con sectores de cornificación completa u ortocornificación.
- degeneración hidrópico-vacuolar de las células basales.
- la presencia de un infiltrado inflamatorio linfocitario yuxta-epitelial.

Desde el punto de vista clínico, puede presentarse bajo diferentes aspectos como: mancha, erosión o ulceración, queratosis o verrugosidad o como una lesión atrófica o escleroatrófica. En todos los casos, el diagnóstico clínico se ve facilitado por la presencia de una clásica mancha blanca

opalina en forma de red, de encaje o helecho, sobre un fondo eritematoso-violáceo.

Es un hecho de observación clínica que en períodos de actividad o brote de la afección, la mucosa se vuelve eritematosa, violácea, con signos de congestión vascular, pudiendo aparecer sobre la misma ampollas, erosiones o ulceraciones. En cambio, en períodos de calma o inactividad esta mancha rojo violácea de fondo disminuye hasta desaparecer totalmente, siendo a veces reemplazada en el sector, por la característica mancha blanca de forma reticular (105-175).

La mayoría de los pacientes con esta patología tienen una personalidad especial que los predispone a vivir tensionados o estresados, condición ésta que altera el funcionamiento del Sistema Nervioso Autónomo, repercutiendo a nivel vascular. Debemos destacar además que un número importante de pacientes con Liquen son diabéticos, padecen de hipertensión o sufren trastornos circulatorios periféricos.

A partir de estas observaciones clínicas es importante dilucidar científicamente cuál es el grado de compromiso del sistema vascular de la mucosa bucal en los pacientes afectados con Liquen Plano, siendo éste uno de los principales motivos del presente trabajo.

I.2. ANTECEDENTES

Existen escasos trabajos en donde se haya estudiado la vinculación entre la aparición del Liquen Plano y los trastornos vasculares. La mayor parte de los mismos están referidos a lesiones de piel. La bibliografía que hemos podido relevar incluye en la descripción anatomopatológica del Liquen, la apreciación subjetiva de un mayor componente vascular como parte del infiltrado subepitelial, característico de esta entidad. Dichas investigaciones son las siguientes:

- Glickman y col (94), en un estudio sobre microscopía vascular en dermatosis inflamatorias, realizado con fotografías a 80 aumentos a través de la epidermis intacta, describen en lesiones de Liquen Plano cutáneo, daño vascular en el centro de las pápulas jóvenes y cambios proliferativos vasculares en las pápulas viejas donde los vasos adquieren disposición radial.

- Ryan, (242), utilizando técnicas de microdissección, estudió los vasos en el Liquen Plano cutáneo, observando: congestión vascular en la zona central de las lesiones de los Líquenes Planos de evolución rápida e hipertrofia de los vasos papilares en lesiones hipertróficas. En cambio identificó atrofia o estrechez vascular y disminución del número de vasos en las lesiones atróficas. En la zona de las estrías de Wickham los vasos se encontraban ausentes, mientras que los que rodeaban a la estría dérmica estaban congestionados. Estos

datos carecen de validez al no expresar la cantidad de casos evaluados y tampoco realizaron un estudio comparativo con piel normal (control).

- Finalmente, Black y Jones, (26) visualizaron que los capilares en el Liquen Plano de piel, aparecen normalmente distribuidos en las áreas activas con las reacciones de fosfatasa alcalina y las de A.T.P. asa; por lo que les parece probable que los capilares sanguíneos estén viables en estas áreas. En el Liquen Plano hipertrófico encontraron considerable reduplicación y tortuosidad de los pequeños vasos sanguíneos.

A continuación se describen los autores que efectuaron sus investigaciones en la mucosa bucal:

- Dechaume y Payén, 1969 (55) encontraron en un número importante de casos (62 sobre 115) modificaciones vasculo-nerviosas, alteraciones que se continúan en los planos más profundos a cierta distancia de las lesiones superficiales del liquen. Las mismas están constituidas por un espesamiento de la pared arterial con modificaciones de la estructura de la capa media, ruptura de la limitante elástica interna y espesamiento de la íntima, lo que determina en ciertos casos la obliteración casi completa de la luz. Los vasa-vasorum están rodeados de células inflamatorias. A nivel de los filetes nerviosos identificaron un infiltrado inflamatorio que revela una perineuritis con disociación de fibras.

Estas variaciones estructurales se observan sobre todo en las formas erosivas y son poco frecuentes a las formas querató-sicas. Concluyen expresando que estas modificaciones vasculo nerviosas encontradas en el L.P. Bucal atestiguan la alteración del sistema vegetativo y particularmente del simpático perivas-cular pudiendo constituir la génesis de las lesiones del L.P. Bucal.

- Scheffer y Chevalley (249), en su trabajo titulado "La circulación terminal en el Liquen" tuvieron un doble propósi-to:

a) Objetivar las alteraciones vasculonerviosas terminales del corion; comparándolos con los conocimientos previos sobre los diferentes estados de la vascularización terminal y b) pu-blicar los efectos terapéuticos favorables de la Prenylamina sobre el L.P bucal. Esta investigación se basa en diez casos de Liquen Plano erosivo.

Al comparar las lesiones histológicas previas y las muestras posteriores al tratamiento, observaron que en el Liquen Plano, hay disturbios en la vascularización de la submucosa. Los cuales se expresaron a nivel de las arteriolas pre-terminales, de los reguladores de los shunts capilares, de los capilares reticulares y de las terminaciones nerviosas relacionadas con los mismos.

Los documentos microfotográficos corroboran la hipótesis

de un trastorno trófico localizado en la maduración del queratinocito, consecutiva a la perturbación neurovascular.

El empleo terapéutico de la Prenylamina, cuya acción se sitúa a nivel del mesencéfalo (zona reticular) y también a nivel de los efectos terminales del sistema simpático, produjo en dicha serie de pacientes, resultados favorables.

Chomete y col (48), al estudiar la microvascularización en estados precancerosos y microcánceres de la mucosa bucal. Apreciaron mediante la técnica de la fosfatasa alcalina, que los vasos en la mucosa bucal normal y en las leucoplasias eran ramas delgadas rectilíneas esparcidas en la profundidad del corion, mientras que la displasia epitelial suscita una verdadera neogénesis de vasos con arborescencias que llegan a contactar con el epitelio o su basal. En el cáncer intraepitelial la neovascularización es mayor, constituyendo vasos voluminosos y tortuosos de calibre irregular, perpendiculares al epitelio y en cuya proximidad emiten arborescencias.

En caso de invasión, la neogénesis vascular es de mayor amplitud. Se postula que las células tumorales serían productoras de un factor angiogénico y las responsables de los cambios mencionados (48).

A partir de estos antecedentes consideramos que adquiere particular importancia el estudio del patrón vascular en lesiones cancerizables en general y muy especialmente en el Li-

quen Plano de la Mucosa Bucal.



I.3. RESEÑA BIBLIOGRAFICA

I.3.1. El Liquen Plano.

El Liquen Plano (L.P.) es una patología relativamente frecuente, que se manifiesta con alteraciones a nivel de piel, faneras y mucosas; pudiendo afectarlas simultáneamente o a sólo una de ellas. (105-175-56-33)

Esta afección se individualizó del seno de un grupo de afecciones cutáneas, papulosas, pruriginosas designadas con el término de Líquenes (Lichens).

Los autores de habla inglesa parten del trabajo de Wilson (1867) y lo nombran Liquen Plano (Lichen Planus). Los autores de habla francesa, lo denominan Lichen Plan. Los de lengua alemana en homenaje al trabajo de Hebra, emplean el término Lichen Ruber Planus (por oposición al Lichen Ruber Acuminatus) término empleado por Kaposi para dar identidad a las enfermedades descritas por Hebra y por Wilson. Ellos usaron también la abreviatura Lichen Ruber y son seguidos por los autores de habla italiana y española (Liquen Rojo Plano).

El hablar de Liquen sin el calificativo Plano o Rojo Plano, puede conducir a confundir esta afección con otras, como son el Liquen Amiloide, que es una variedad de la Amiloidosis Cutánea; el Liquen Obtusus Córneo, variedad de prúrigo; el Liquen Escrofulosorum variedad de tuberculoide; Liquen Simplex Chronicus de Vidal, neurodermitis circumscripta; Liquen

Estriatus dermatosis autónoma; Liquen Escleroso y Atrófico; Liquen Moliniforme, etc; los cuales son cuadros muy diferentes.

En la actualidad los autores de las diferentes lenguas se refieren a esta entidad como Liquen Plano, razón por la cual adoptaremos esta denominación en el presente trabajo.

El Liquen Plano (L.P.) es una afección bien caracterizada y definida que analizaremos a continuación en detalle, primero en sus manifestaciones generales, para luego extendernos particularmente sobre el L.P. Bucal.

I.3.2. El Liquen Plano cutáneo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El Liquen Plano Cutáneo comienza como una erupción en forma de pequeñas manchas rojo-violáceas apenas visibles, que luego se sobreelevan y se transforman en pápulas de talla pequeña (menores de 0,5 mm de diámetro) que crecen progresivamente hasta formar las pápulas típicas del L.P. Una vez desarrolladas, las pápulas no crecen indefinidamente, pero sí pueden multiplicarse, apareciendo nuevos elementos en la vecindad de los primeros. (175)

Las localizaciones, citadas por orden de frecuencia son: cara anterior de muñecas y antebrazos, pliegues del codo, parte inferior del abdomen, región periumbilical, región lumbar, los flancos, el cuello y la nuca, miembros inferiores, pene, palma de las manos, plantas de los pies y cuero cabellu-

do. (175-105)

El L.P. Cutáneo puede iniciarse después de un shock emotivo y otras veces sin causas detectables. Debuta progresivamente sin signos generales, a veces con prurito. Es muy raro observar un debut "explosivo". (175)

El aspecto de las pápulas es muy característico, son pequeñas (de 2 a 4 mm de diámetro), poco salientes (sólo algunas décimas de milímetros) y de color rojo violáceo. El tinte puede variar de rosa claro o amarillento, en elementos recientes, a amarronado, en elementos de larga data. Son bien delimitadas, su forma es frecuentemente poligonal, (más raramente redondeada) ya que están delimitadas por líneas que se cortan formando ángulos obtusos (Brocq). Las pápulas son aplanadas, chatas, su centro puede estar umbilicado; a veces la depresión central, corresponde al orificio de una glándula sudorípara. La superficie es lisa y brillante.

Después de una ligera imbibición con vaselina líquida y al examen con la lupa pueden verse minúsculas estrías y puntos blancos-grisáceos denominados "Estrías de Wickham".

El prurito es un síntoma frecuente, pero no constante, de intensidad muy variable de un paciente a otro. (-251-105).

Las pápulas pueden permanecer separadas unas de otras o tener tendencia a agruparse en forma de placas, napas, anillos o estrías y a su alrededor observarse pápulas aisladas.

Son éstas simples variantes de la forma de erupción; pudiendo coexistir diferentes aspectos en un mismo enfermo.

Las pápulas agrupadas presentan los siguientes aspectos clínicos:

a) En placas

Las placas tienen forma redondeada u oval, de 4 a 20 mm de diámetro, pueden confluír entre ellas y constituir figuras de contorno policíclico. La perifería de la placa es más saliente que el centro, que está ligeramente deprimido. El tinte es violáceo, aunque puede variar de una placa a otra, de rojizo a amarronado. Estas placas están recubiertas de una fina escama muy adherente; la rascadura metódica no produce más que un poco de "polvo" blanco grisáceo.

"Las redes liquenianas o estrías de Wickham, son puntos o estrías blancas que se destacan netamente sobre el fondo rojo de la lesión y que forman estrellas o una línea principal de donde se desprenden ramas colaterales; forman a veces, verdaderas arborizaciones irregulares entrecruzadas en todos los sentidos con algunas elevaciones nodulares". (Brocq)

b) En napas

Las napas se diferencian de las placas, por tener mayor extensión, forma irregular, superficie escamosa o cuadrillé; con la posibilidad de tintes diversos dentro de la misma napa.

c) En forma anular

En ciertos casos las pápulas se pueden disponer en círculos. Brocq dice "como las perlas de un collar". Suelen describir arcos de círculos que pueden volver a juntarse de manera de constituir trazados más o menos elegantes. Esta agrupación puede realizarse de dos formas: por una agrupación primitiva de las pápulas en anillos en cuyo caso la piel del centro parece sana; o puede producirse por hundimiento del centro de una placa, la parte central del anillo, aparece así un poco deprimida y más o menos pigmentada.

d) En forma de estrías

En ciertos casos las pápulas pueden presentar una disposición lineal. Este fenómeno puede ser espontáneo (L.P. zoniforme) o ser secundario al prurito y sobre las estrías del rascado aparecer las nuevas pápulas que son semejantes a las primitivas, a esto se denomina "Fenómeno de Koebner" cuya comprensión reviste notable importancia en el conocimiento del Liquen.

e) Fenómeno de Koebner en el Liquen Plano

Este fenómeno, descrito por Koebner en 1887 (175) y denominado también "Fenómeno de la respuesta isomorfa a las irritaciones", no es exclusivo del L.P. Puede observarse en otras dermatosis, sobre todo en la psoriasis.

Se lo puede caracterizar de la siguiente manera: en aquellos sujetos que tienen ciertas dermatosis, toda irritación de la piel todavía sana, sea por su naturaleza o por ser

suficientemente intensa, provoca nivel del punto irritado, una respuesta isomorfa, es decir la aparición de nuevos elementos de dicha dermatosis.

El rascado puede provocar nuevas pápulas en el L.P. Cutáneo, lo cual permite el estudio histológico de las formas iniciales de L.P. Cutáneo.

Las formas descriptas anteriormente, corresponden al L.P. Cutáneo clásico o típico. Existen además un gran número de formas clínicas más o menos atípicas del L.P., en las cuales la lesión elemental característica está ausente o muy modificada.

Entre estas formas encontramos el L.P. hipertrófico o hiperqueratótico, las formas atróficas, ampollares, etc.

Pueden verse afectadas las faneras: las uñas se alteran de forma variada pudiendo llegar a desaparecer (exoniquia); también puede afectar la matriz pilosa, a veces sin cicatriz y otras veces con grandes atrofias cicatrizales que dan lugar a la pseudopelada de Brocq. (251-105-175)

EVOLUCION:

La evolución del L.P. Cutáneo es lenta, de meses, años o decenas de años. Los elementos se aplanan, regresan y desaparecen espontáneamente o bajo la influencia de la tera-

péutica, dejando máculas pigmentadas, amarronadas, que pueden persistir por meses o años. Estas máculas terminan por esfacelarse y desaparecer sin dejar cicatriz.

En ocasiones puede reagudizarse o pasar a una forma ampollar o aguda, muchas veces como consecuencia de un shock emotivo. (251-175)

I.3.3. El Liquen Plano de la mucosa bucal

El Liquen Plano además de afectar la piel, se localiza frecuentemente en las mucosas, sobre todo las bucal, anal y genital, pero se registraron casos excepcionales en mucosa conjuntival, laríngea, faríngea, nasal, esofágica y gástrica (33). Nos concentraremos ahora en la mucosa bucal.

INCIDENCIA

El L.P. representa el 5 % de las afecciones estomatológicas, corresponde entre el 0,5 y el 2 % de la población general. (105-169-294-88-275)

Afecta por igual a ambos sexos (105-88). Para algunos autores se registra una ligera predominancia femenina (55 %) (275-289-169) y para otros masculina (88). Thorn y Col. (284) sobre 611 pacientes encontraron una relación femenina/masculina de 2:1. Es más frecuente en personas adultas entre 20 y 50 años, el rango va de 18 a 90 años.

La raza más afectada es la blanca, siendo muy poco afectadas la roja, negra y amarilla. (105)

El L.P. de la mucosa bucal puede acompañar, preceder o subseguir a las lesiones cutáneas, o ser la localización exclusiva de esta enfermedad.

Para Grinspan y Col. en un servicio dermatológico con un sector estomatológico, el L.P. de localización exclusivamente bucal, es más frecuente que el cutáneo puro. Las lesiones bucales, a excepción de la forma erosiva, generalmente transcurren sin sintomatología y son descubiertas accidentalmente, en un examen rutinario de la cavidad bucal.

LOCALIZACION

El L.P. de la mucosa bucal por lo general produce lesiones múltiples, que pueden asentar en cualquier sector de la cavidad oral.

El sitio más frecuentemente afectado, es la mucosa yugal en su sector posterior y en forma bilateral. Le siguen en orden de frecuencia : lengua, labios, encía, paladar y piso de boca. (294-105-88-95-232)

Las lesiones muchas veces son simétricas generalmente involucran más de un sitio y sólo ocasionalmente tienen una localización; cuando ésto ocurre, los sitios mas afectados son encía y dorso de lengua. (294-175)

MANIFESTACIONES CLINICAS

El L.P. se puede presentar en la mucosa bucal con aspectos clínicos muy diferentes, existiendo al respecto en la literatura, numerosas clasificaciones.

Grinspan y col (105) clasifican estas manifestaciones en formas típicas y atípicas, entendiendo por las primeras, las clásicamente señaladas en forma de mancha blanca en red o semejantes, localizadas especialmente en la mucosa yugal. Señalan además, que un primer aspecto de interés es el hallazgo de una alta incidencia de L.P. atípico, a tal punto que llega a sobrepasar al típico. Mencionan entre las formas típicas a las manchas blanquecinas, en forma de red, arboriforme o en hojas de helecho, que asientan en la mucosa yugal. En lengua se ven como manchas blanquecinas lenticulares o mayores o en placa o en napa o sólo un puntillado blanquecino que cubre el vértice de las papilas filiformes. Pueden presentarse también en labio, semimucosa, velo de paladar, encías y aún en amígdalas, como manchas blanquecinas en red.

Las formas atípicas son aquellas que escapan a los aspectos comunes descriptos, ya sea por su forma, disposición no corriente o por una lesión elemental que no sea la mancha blanca.

Entre las variadas disposiciones atípicas los autores citados destacan al Liqueen zoniforme, el Liqueen anular,

el ampollar, las formas erosivas, el Liquen penfigoide, el Liquen atrófico, el escleroatrófico, el Liquen vegetante, el L. córneo o el leucoplasiforme, el L. nitidus y el tipo papuloso.

Andreasen (5) en una evaluación clínica de 115 casos, propone clasificar las lesiones orales del L.P. de acuerdo a su apariencia clínica en seis tipos:

1. Lesión reticular
2. Lesión papular
3. Lesión en placa
4. Lesión atrófica
5. Lesión ulcerativa o erosiva
6. Lesión ampollar

Esta clasificación es seguida por autores como Dusek y Frick (60), Scully y El-Kom (251), Thorn, Holmstrup, Rindum y Pindborg (284), estos últimos autores analizando 611 pacientes encontraron que en el momento de la admisión el 92 % de los pacientes presentaba la afección de forma reticular, el 44 % la forma atrófica, el 36% en placa, el 14 % papular, el 9 % ulcerativa y el 1 % ampollar.

Laufer y Kuffer (175) en una monografía presentada al XXI Congreso Francés de Estomatología, distinguen una forma clásica, también llamada quiescente (porque no se encuentra acompañada por signos inflamatorios) y otras formas clínicas que corresponden a tipos bien definidos. Dentro de la forma



clásica según el aspecto clínico de las lesiones blancas, describen un cierto número de tipos elementales: el tipo reticular, dendrítico, circinado, tipo puntillado y en placa o en napas. Entre las formas clínicas del L.P. bucal describen:

1. El L.P. Agudo
2. Según su extensión y la topografía de la erupción: formas difusas, solitarias, localizadas en zonas de irritación y el L.P. zoniforme.
3. Formas invisibles particularmente las álgicas, sin erupción clínicamente detectable y responsables de ciertas glosodinas.
4. Formas eritematosas: cuando existen eritemas entre las mallas de red.
5. Formas pigmentarias.
6. Atróficas.
7. Ampollares.
8. Erosivas.
9. Hiperqueratósicas y verrugosas.
10. Por último una forma rara, la xerostómica de Gougerot.

En cambio Shklar (260) clasifica las manifestaciones bucales de Liqueen en cuatro tipos básicos de cambio tisular:

1. Papular.
2. Vesicular o ampollar.

3. Erosión o ulceración

4. Atrofia.

Vincent, Barker y Williams (294) analizando 100 casos describen como formas más frecuentes las siguientes:

a) en placas o estrías queratóticas y

b) las exacerbaciones inflamatorias en forma erosivas o ampollares.

Es importante diferenciar:

- El aspecto clínico de las lesiones.

- Las características particulares que pueden adquirir según la mucosa sobre la que asientan.

- Variaciones del cuadro clínico que pudiera existir, de acuerdo al período evolutivo en que se encuentra la afección.

CLASIFICACION

Clasificaremos aquí los diferentes tipos de L.P. según la lesión elemental clínica predominante:

1. L.P. maculopapuloso.

2. L.P. ampollar.

3. L.P. erosivo.

4. L.P. atrófico.

5. L.P. escleroatrófico.

6. L.P. queratótico.

7. L.P. verrugoso.

1. LIQUEN PLANO MACULOSO O MACULOPAPULOSO

La lesión elemental más destacada en el L.P. maculoso o maculopapuloso es la mancha blanca azulina, dispuesta en forma de red o helecho, en cuya intersección conforma una pápula perceptible a la palpación. (175)

Se encuentra localizado más frecuentemente en la mucosa yugal y habitualmente dispuesto en forma simétrica. El L.P. ocupa con predilección la parte posterioinferior vecina al triángulo retromolar, próximo a los últimos molares inferiores. Desde este sector se extiende hacia adelante, por encima y por debajo de la línea de oclusión, llegando a comprometer el tercio medio o la misma región retrocomisural. (259-175-105). Así mismo puede extenderse por fondo de surco involucrando las mucosas alveolares gingivoyugales sobre todo las inferiores. Este verdadero "sumergirse", en los repliegues vestibulares es característico de la afección. El compromiso aislado de la región retro-comisural es excepcional. (105)

Los aspectos clínicos más frecuentes son: en forma de red, en hoja de helecho, anular, puntiforme o papuloso, extendido superficialmente, pigmentarias.

En forma de red: Es la forma más común (259-175-251-105). Constituyen verdaderas redes de líneas blancas o blanco-grisáceas, opalinas; que se entrecruzan en ángulos más o menos abiertos, haciendo un pequeño relieve en los sitios de

intersección, más perceptibles a la palpación que a la inspección visual.

Las mallas así constituidas son más o menos "tupidas" y en el centro de las mismas la mucosa parece normal. A la palpación puede percibirse una menor flexibilidad de la mucosa, coincidente con el dibujo en red. (251)



Fig. 1 L.P. Maculopapuloso en forma de red: en tercio medio y posterior de mucosa yugal derecha se observa una mancha blanca lineal dispuesta en forma de red, sobre un fondo ligeramente eritematoso.

— **Forma Dendrítica o en "hoja de helecho"**: En este tipo, relativamente frecuente las lesiones blancas forman una o múltiples líneas alargadas y bastante anchas, que parten

del sector posterior de la mucosa yugal y se irradian en abanico hacia adelante adelgazándose. De cada línea principal parten pequeñas estrías cortas y paralelas dispuestas oblicuamente como las barbas de una pluma o las hojas de ciertos helechos (175).

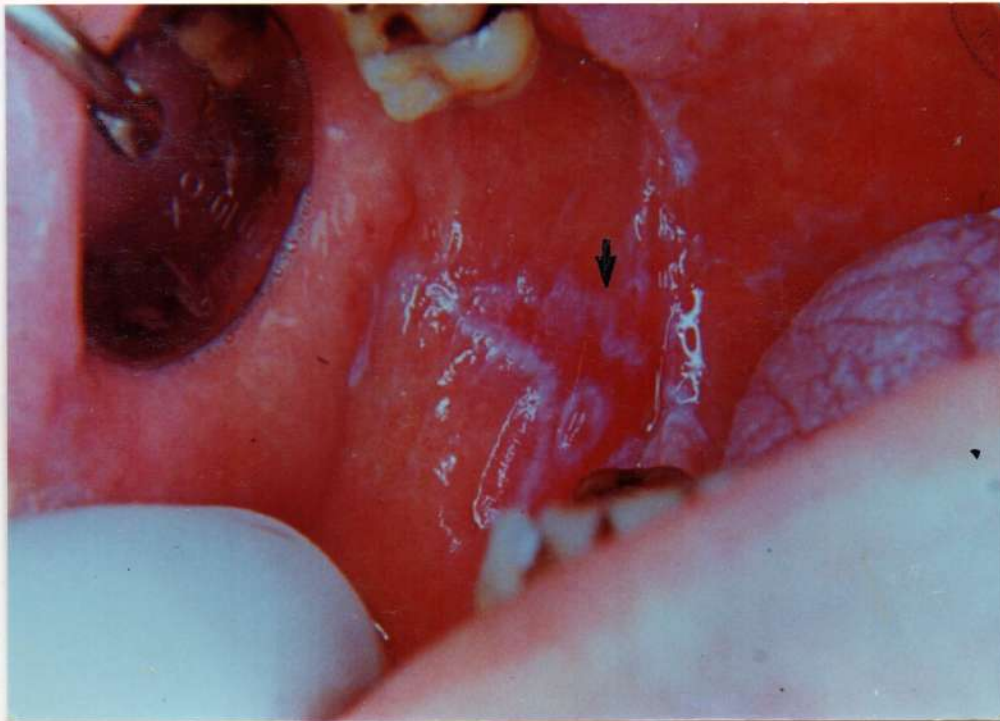


Fig. 2 L.P. Maculopapuloso en forma dendrítica. En el tercio posterior de la mucosa yugal derecha, se observa una mancha blanca en forma de helecho.

— **Forma de anillo o anular:** Esta forma, está caracterizada por una fina línea blanquecina que puede ser ligeramente más ancha en algunos sectores y que toma en su conjunto una forma oval perfectamente regular de 7 u 8 mm de

largo y 3 o 4 mm de ancho. "El centro del círculo parece sano" según Brocq (175). Podemos encontrar muchos anillos de diámetros diferentes cuyo centro puede estar ligeramente deprimido y en ocasiones asentar ampollas, erosiones o pigmentaciones. (105-175)



Fig. 3 L.P. Maculopapuloso Anular: A nivel de paladar blando, pilar anterior izquierdo y 1/3 post de mucosa yugal podemos observar una mancha blancoviolácea de disposición circular o en anillo.

Aspecto Puntiforme o Papuloso: Esta forma clínica es muy rara. Se ven como pequeños puntos blancos de 0,5 a 2 mm, de forma redondeada, ligeramente sobreelevada a la palpación. Sus contornos son bastantes suaves, poco definidos,

a menudo en su periferia se bosquejan estrías radiadas, tomando el aspecto de minúsculas estrellas. (251-105-175)



Fig. 4 L.P. Papuloso. En mucosa yugal izquierda abarcando los tercios medio y posterior se observan lesiones blanquecinas de aspecto puntiforme que hacen un ligero relieve.



Fig. 5 L.P. Maculopapuloso papuloide y anular, en mucosa labial inferior del lado izquierdo se observan pequeñas pápulas blanquecinas y próximo a fondo de surco manchas blancas describiendo círculos.

- Forma extensiva superficial o Leucoplasiforme:

Esta forma es rara sobre la mucosa yugal, no así en lengua. Se ve como una mancha más o menos extendida de aspecto opalescente o blanco grisáceo, uniforme, que puede estar atravesada por surcos de mucosa "aparentemente normal o atrófica", lo que le da el aspecto de embañosado o parquet, los límites de la lesión son irregulares, pudiendo presentar sectores semicirculares que terminan en un vértice de donde parte la mancha lineal. Puede esta lesión encontrarse interrumpida en algunos

sectores circulares, donde se ve la mucosa de apariencia sana.
(251-175)

El diagnóstico clínico es muy fácil de realizar cuando en la periferia de la mancha, existen lesiones tipo red o helecho, de lo contrario el diagnóstico diferencial con la leucoplasia es dificultoso debiéndose recurrir a veces, a la histología.

La lesión puede no hacer relieve en cuyo caso se trata de una mancha; si la lesión hace relieve corresponde a una queratosis. Esta última forma se ve en los líquenes de cierto tiempo de evolución y la describiremos más adelante en el L.P. Queratótico. (175)



Fig. 6 L.P. Maculopapuloso Leucoplasiforme: en mucosa yugal y fondo de surco se presenta una mancha blanca azulina extendida superficialmente cuyos límites son irregulares y en el sector más anterior adquiere un aspecto estrellado.

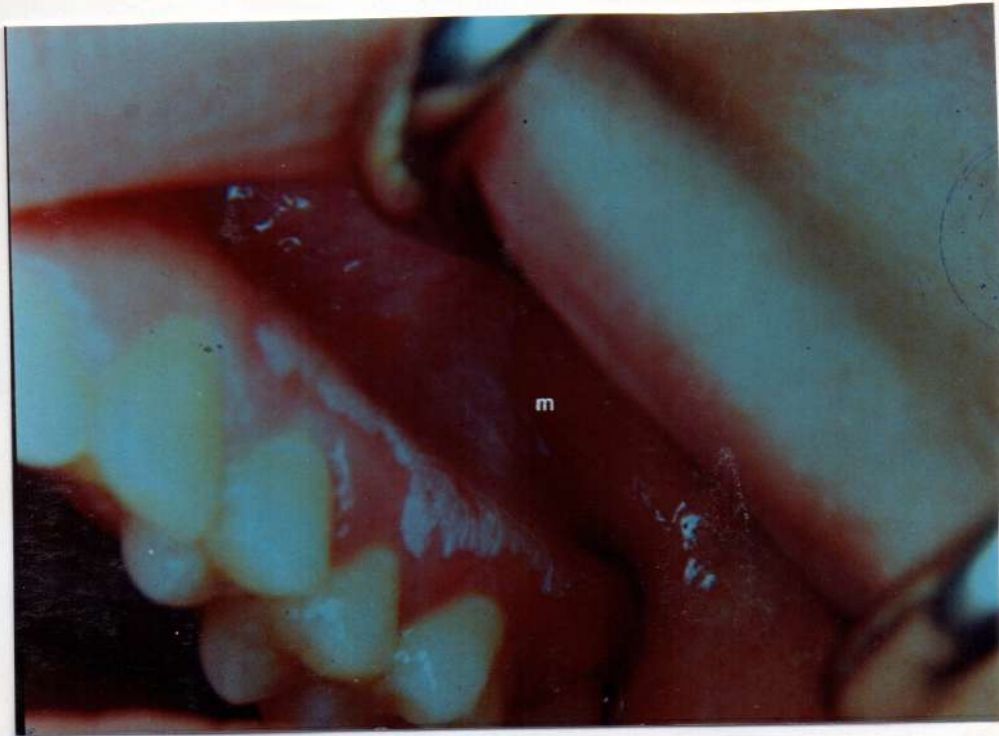


Fig. 7 En el mismo paciente de la figura anterior puede observarse como la lesión continua extendiéndose por fondo de surco, mucosa alveolar y encía insertada a los elementos 24, 25 y 26 donde la lesión deja de ser mancha (m) para convertirse en queratosis (L.P.queratótico).

— **Formas pigmentarias:** Podemos distinguir dos tipos principales de L.P Bucal Pigmentado: el secundariamente pigmentado y el invisible pigmentógeno.

- L.P. secundariamente Pigmentado: cuando los elementos blancos liquenianos están rodeados de manchas pardonegruzcas de origen melánico, las cuales acompañan al dibujo del Liquen. Esta es una forma bastante frecuente que afecta principalmente a sujetos de tez oscura, en los que piel y mucosas están habitualmente pigmentadas. También es posible encontrarlo con menor frecuencia en personas de tez blanca, en cuyo caso nos indica que se trata de un Liquen de larga

data. (175)

Puede ocurrir que en la evolución del Liquen desaparezca la mancha blanca y quede como secuela o "testigo" la mancha parda describiendo el dibujo liqueniano.

- L.P. Invisible Pigmentógeno: es ésta una forma rara, poco frecuente, descrita por Gougerot. (175) El cuadro clínico está dominado por la pigmentación marrón-negrucza; la encontramos en los puntos de la mucosa donde asienta habitualmente el liquen y toma a veces la forma de red liqueniana.

La clásica mancha blanca con dibujos liquenianos está ausente o es muy discreta bajo la forma de lesiones blanquecinas en la superficie, que deben buscarse minuciosamente.

También pueden observarse formas queratóticas o erosivas de liquen, sobre este fondo pardo-negruczo.



Fig 8 L.P. Maculopapuloso secundariamente pigmentado. En mucosa yugal derecha de un paciente de tez oscura, se observan manchas blancas, lineales, en red, rodeadas por manchas pardo negruzcas.

Histopatología del L.P Maculopapuloso

Las figuras histológicas más características son las que se describen a continuación. Están ordenadas según aparecen en la superficie o más profundamente.

A_ La presencia de un epitelio parakeratinizado.

Se aprecia una capa superficial queratótica más o menos espesa. Es más frecuente que sea del tipo paraqueratósico con algunos islotes de ortoqueratosis y la presencia de una capa granulosa de disposición irregular, coincidente con las zonas de cornificación completa. (55-175).

El cuerpo mucoso de Malpighi generalmente

está aumentado de espesor (acantosis), pudiendo alternarse con sectores de atrofia epitelial. (55-175)

B_ La degeneración hidrópico-vacuolar del citoplasma de las células basales del epitelio es una de las características más sobresalientes de un número variable de células, donde hay pérdida de la morfología de las mismas. (22-68-175).

C_ Denso infiltrado crónico linfocitario en banda, que contacta con la capa basal del epitelio. (258-70-5-197-105-68-308-167-22-42-116-294)

La unión epitelio-coriónica, puede observarse de forma variada; con aspecto de cúpula, cuando existe adelgazamiento o deflecado de las prolongaciones interpapilares. Estas prolongaciones pueden adquirir el aspecto de "dientes en sierra". También los extremos de las proyecciones epiteliales pueden presentarse debilitados o amputados con aspecto de meseta o pueden estar completamente destruidos constituyendo una unión totalmente lisa con interrupción de la membrana basal PAS positiva. (175)

El corion papilar y la parte superior del corion medio están ocupados por un infiltrado linfocitario en banda con límite inferior bastante neto. La topografía de la banda es, a veces, menos evidente. El infiltrado generalmente tiende a rodear solamente la extremidad inferior de las crestas interpapilares. (187-196-86)

El infiltrado se asocia casi siempre a un cierto grado de vaso-dilatación de los capilares y al edema, con producción de algunas cavidades ampollares subepiteliales.

En la mayoría de los casos Dechaume y Payen (55) y Scheffer y Chevalley (249) encontraron en profundidad y más frecuentemente sobre los planos musculares, modificaciones vasculares y nerviosas. Tales como espesamiento de las paredes arteriales con modificación de la estructura media, ruptura de la limitante interna elástica, espesamiento de la íntima y en ciertos casos una obliteración casi completa de la luz. Con un infiltrado inflamatorio a nivel de la vasa-vasorum y de los filetes nerviosos, testimonios de una perineuritis a veces con disociación de las fibras. Los autores señalan que estas alteraciones vasculo-nerviosas se hacen más evidentes en las formas erosivas (volveremos sobre la histopatología nerviosa y del infiltrado yuxtaepitelial en el capítulo de etiopatogenia).

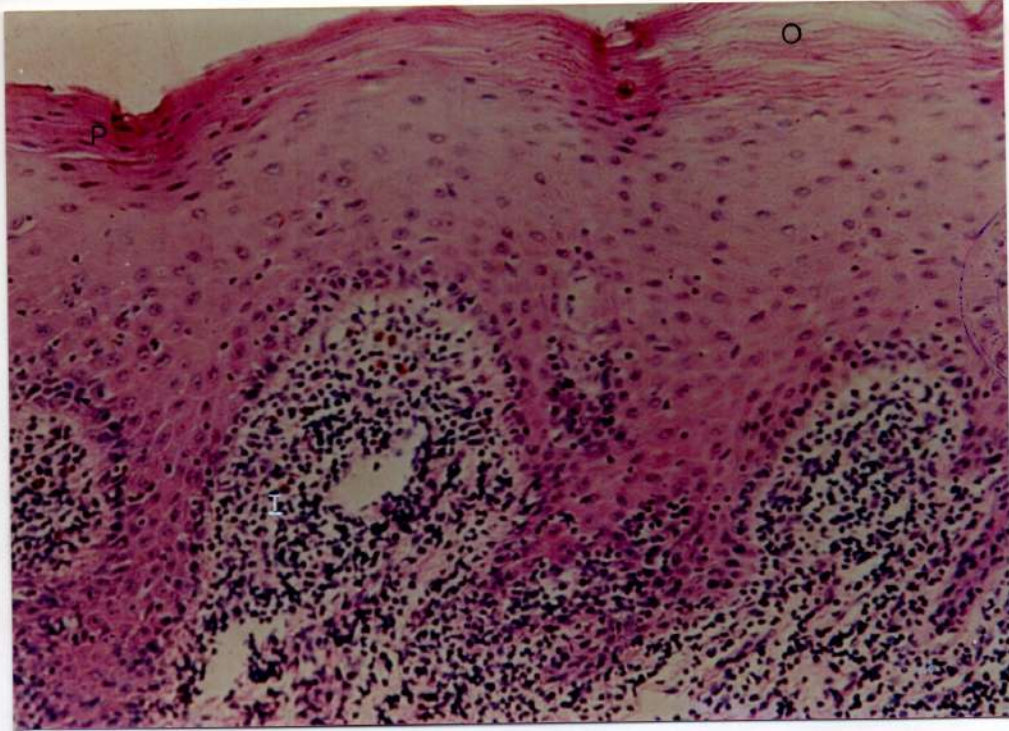


Fig. 9 Fotomicrografía de un L.P. Maculopapuloso en la que se observa un epitelio con sectores de hiperpara(p) e hiperortoqueratosis(o) moderada acantosis, edema en la capa de células basales (flecha), proyecciones interpapilares adelgazadas que dan el aspecto de dientes de sierra y el infiltrado linfocitario en el corion subpapilar(i). HE 100 X.

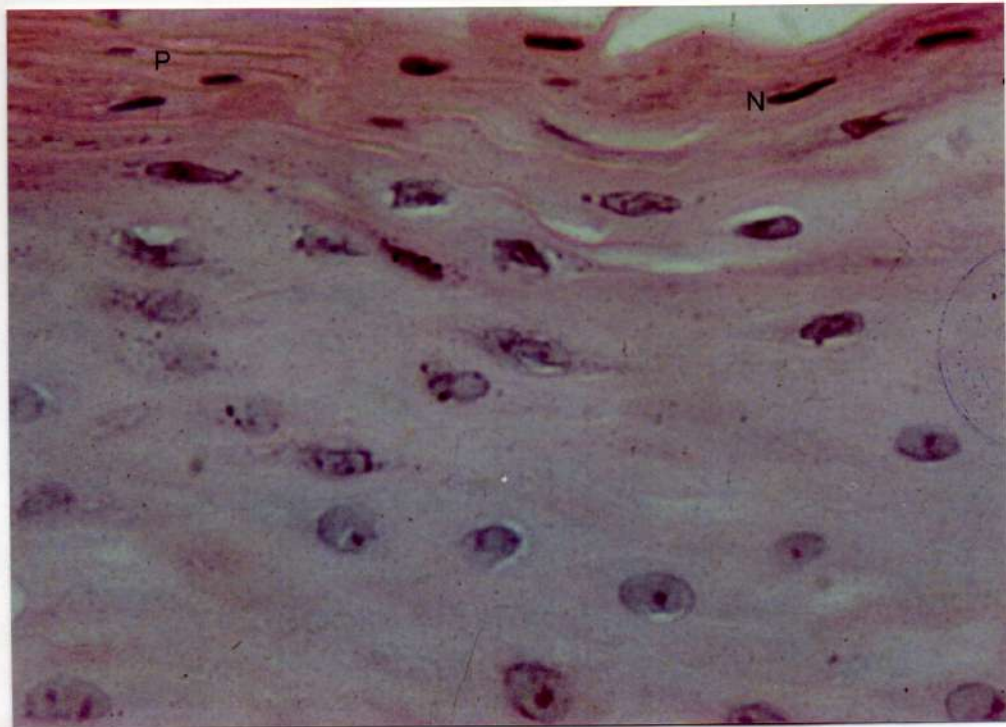


Fig. 10 Fotomicrografía que sirve para ilustrar un detalle de la figura anterior, en la cual se destaca la hiperpara queratinización (p) y la presencia de núcleos picnóticos (N) típicos de este epitelio. HE 400 X.

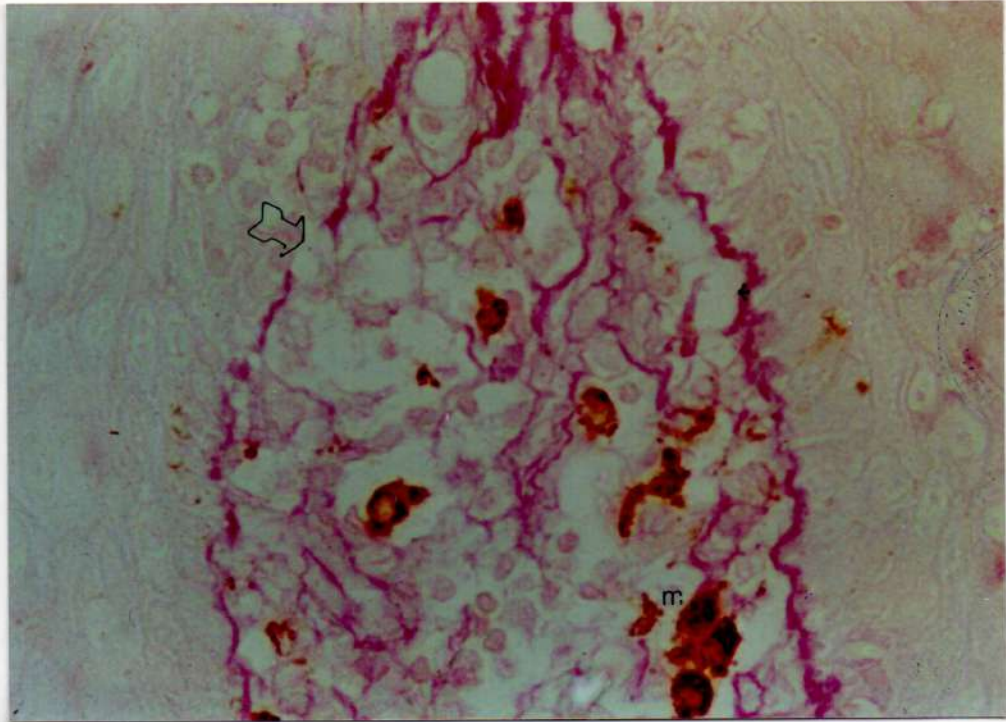


Fig. 11 PAS 250 * Fotomicrografía que permite poner en evidencia: la membrana basal interrumpida y células con pigmentación melánica en el corion subpapilar de un L.P. Maculopapuloso pigmentógeno.

2_ LIQUEN PLANO AMPOLLAR

El L.P. Ampollar de la mucosa bucal, es una forma clínica reconocida por la mayoría de los autores, Andreasen (5), Ives Bureau y col., Cooke, Goldman y col., Halseden, Mercadal y Dulanto, Prinz y Greenbaum (175), Grinspan y col. (105), etc.

Generalmente acompaña a los brotes violentos del L.P. Las ampollas son consecuencia de una intensa degeneración hidrópica de la capa basal del epitelio mucoso que provoca el despegamiento epitelial con formación de ampolla.

El L.P. ampollar puede presentarse bajo dos aspectos principales:

- El primero suele manifestarse en el curso de un L.P. maculopapuloso, cuando el fondo se vuelve rojo eritematoso y atrófico, apareciendo una o dos pequeñas ampollas de contenido claro o hemorrágico; o bien se rompen a consecuencia de los traumatismos de la cavidad bucal y dejan erosiones. Las ampollas pueden asentar sobre las lesiones liquenianas o a distancia de las mismas, pudiendo ser provocadas por mínimos traumatismos dentarios, protéticos o el producido por el profesional al realizar maniobras odontológicas o un simple examen bucal con separadores.

- El segundo aspecto, es el denominado L.P. Penfigoide, ya que semeja clínicamente al pénfigo vulgar, al eritema polimorfo o al penfigoide benigno de las mucosas. (251-175-105)

Habitualmente es precedido por un eritema difuso, sobre el cual, aparecen las ampollas. Es muy raro poder ver las ampollas, ya que son extremadamente efímeras. Se rompen y dejan lugar a exulceraciones irregulares, rojas y dolorosas, recubiertas parcialmente por parte del techo o por exudado fibrinoleucocitario amarillo grisáceo. La mucosa vecina presenta siempre eritema muy marcado.

Las ulceraciones asientan más frecuentemente en: la mucosa yugal, en el borde y cara ventral de lengua, en las

enciás, cara interna o mucosa de los labios y sobre la semimucosa del labio inferior donde se recubren de costras sanguinolentas. También puede verse en cualquier sector de la mucosa.



Fig. 12 L.P. ampollar. Se observan en la encía insertada y libre entre los elementos 43 y 44 la presencia de una ampolla. En la papila entre los elementos 44 y 45, una mancha blanco violácea que facilita el diagnóstico.

Histopatología

El plano de clivaje de la ampolla, se produce a nivel de la capa de las células basales; su techo está constituido por epitelio adelgazado ligeramente alterado y elevado en bloque. (55)

Algunos fragmentos de la capa basal permanecen a veces adheridos al corion. A nivel del piso, el líquido de la ampolla contiene linfocitos y a veces polimorfonucleares eosinófilos. El infiltrado liqueniano es de importancia variable, a veces muy diseminado o fluído.(55)

A menudo, en la vecindad de la ampolla encontramos espacios subepiteliales por debajo de varias células basales contiguas, denominados espacios de Max Joseph, que se traducen en una disminución de la adherencia entre el corion y el epitelio. (37)

El epitelio frecuentemente es atrófico, la desaparición de las crestas interpapilares, parecen igualmente favorecer la separación epitelio-coriónica.

Laufer y Kuffer (175) relatan haber identificado, en múltiples instancias en el corion, en la vecindad de las ampollas, capilares dilatados cargados o repletos de eosinófilos.



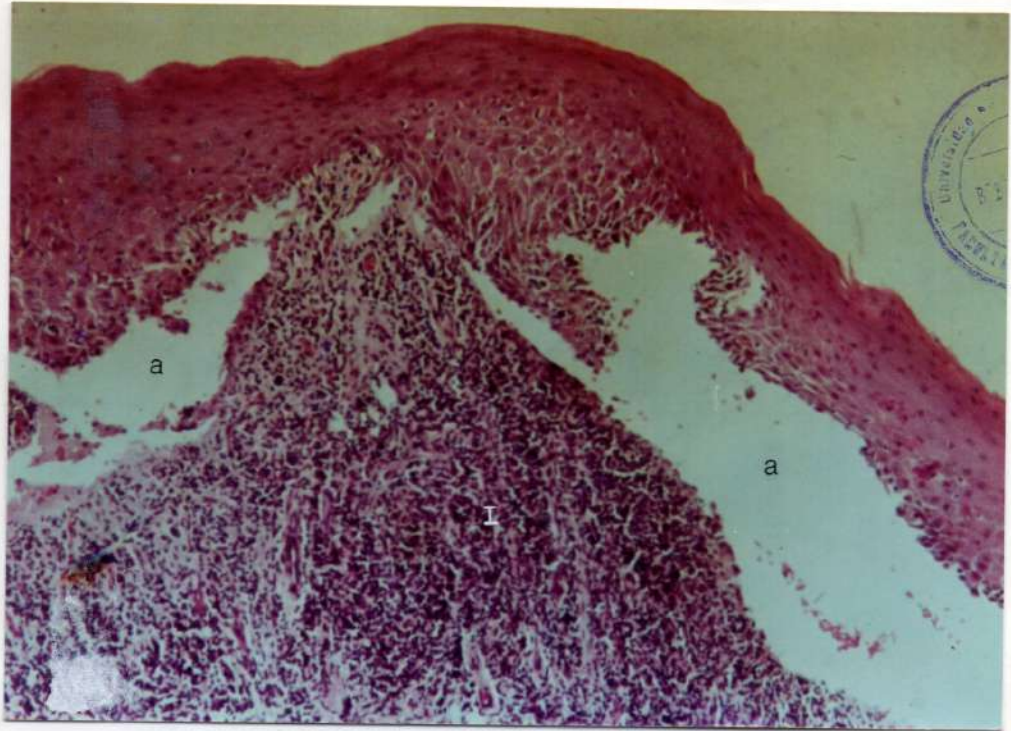


Fig. 13 Fotomicrografía de un L.P. ampollar. Se observa la cavidad de la ampolla(a) cuyo plano de clivaje se produce a nivel de la membrana basal, por encima se ve el epitelio conservando sus capas y en el lecho o piso ampollar el corion y el infiltrado linfocitario(I). HE 40 X.

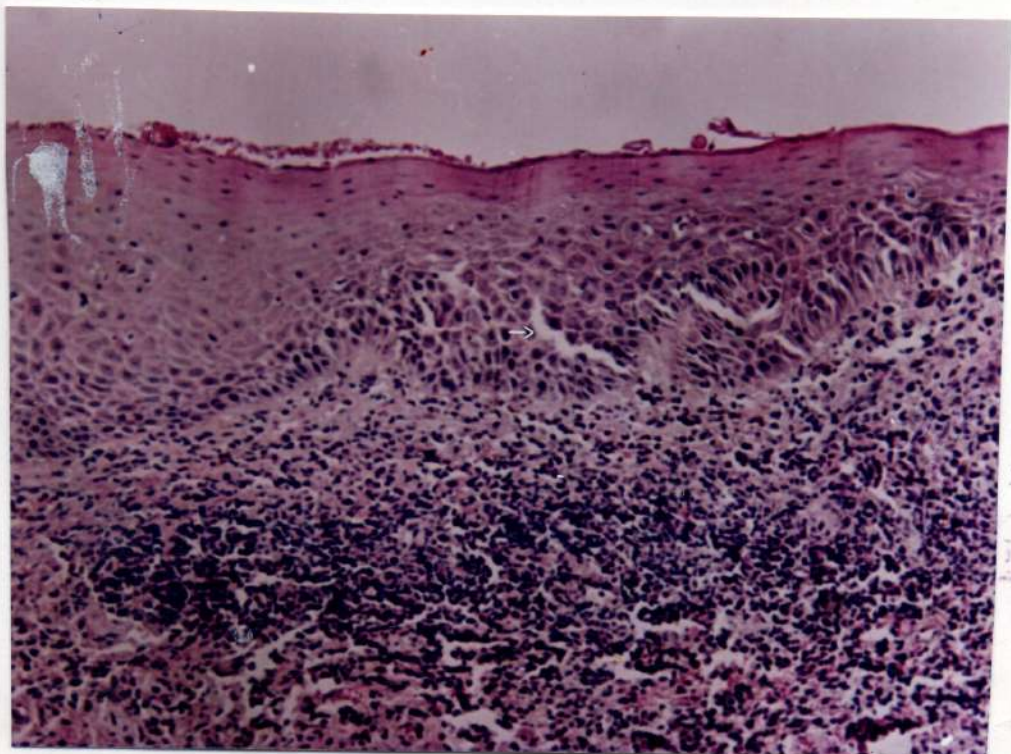


Fig. 14 Fotomicrografía de un L.P. maculopapuloso donde podemos observar a nivel de la capa de células basales, pequeñas cavidades ampollares denominadas espacios de Max Joseph. HE 40 X.

3_ LIQUEN PLANO EROSIVO

El erosivo es una forma de L.P. muy frecuente: 23 casos sobre 115 para Andreasen (5), o sea el 20 %, 14 casos sobre 50 para Cooke (28 %); 32 sobre 85 para Huynh Van Chan (175), 37,6%; para Hedberg y Hunter (116) de 112 biopsias de L.P. Bucal el 41 % eran erosivos (26 %). Clínicamente se ven erosiones de talla variable, de forma redondeada u oval, o más frecuentemente irregular. El fondo puede verse de color rosado subido o puede estar recubierto por un exudado fibroso blanco-amarillento grisáceo que aparece a veces sobre el plano de la mucosa adyacente, la cual se presenta eritematosa y atrófica con lesiones liquenianas en forma de red o helecho. (105-175)

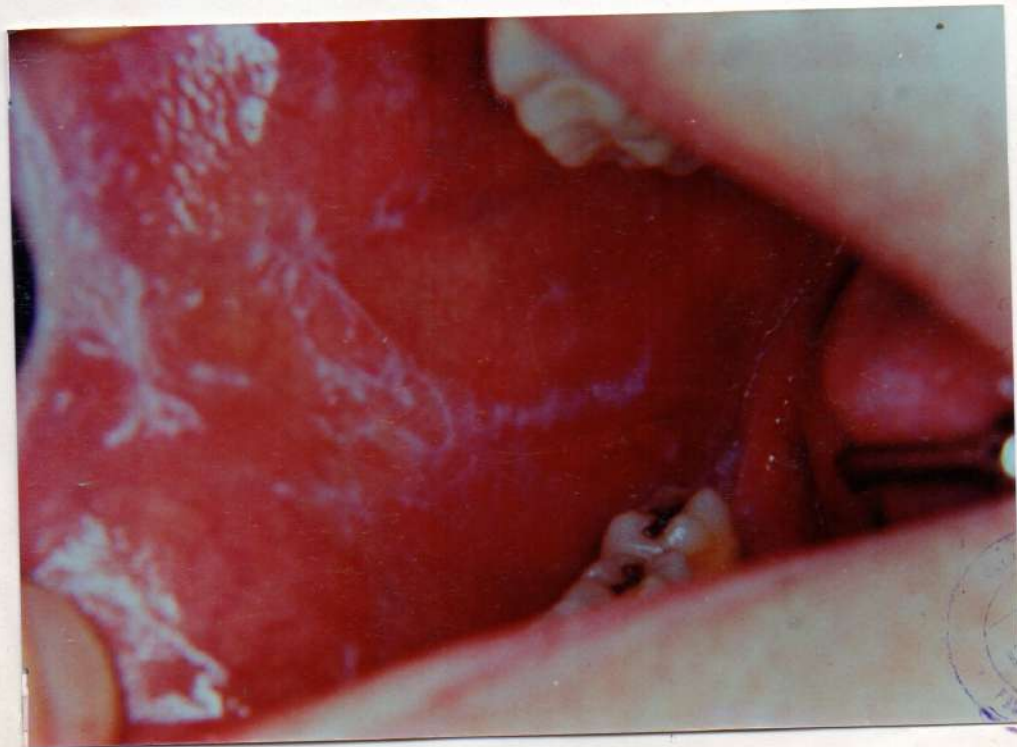


Fig. 15 L.P. erosivo. En el sector post de mucosa yugal se observa una erosión recubierta por una seudomembrana tenue ligeramente amarillenta y las manchas blancas lineales en el resto de la mucosa.



Fig 16 L.P. erosivo de semimucosa labial inferior donde puede apreciarse a mayor aumento, el dibujo liqueniano que rodea a la erosión.

Si las lesiones tienen cierto tiempo de evolución suele verse en el fondo de las mismas un color blanco-amarillento, necrobiótico, que se eleva sobre los tejidos vecinos; su superficie es lisa y da la falsa sensación de estar algo pediculada. Los bordes de la erosión son bien delimitados, nítidos, como cortados por un instrumento filoso. Es el Liquen Vegetante de Grinspan y col, por no tratarse de una vegetación verdadera lo llamaremos **L.P. erosivo pseudovegetante**.

Estas lesiones tienen una evolución lenta,

pudiendo persistir durante meses y hasta años.

Las erosiones aparecen frecuentemente sobre una mucosa eritematosa y atrófica, ocasionalmente suceden a una fase ampollar. Se acompañan de ardor exacerbado por la alimentación, en particular con ciertos alimentos muy condimentados o ácidos, como tomate, cítricos, etc.



Fig. 17 L.P. pseudovegetante del dorso lingual. Obsérvese como el fondo erosivo se presenta elevado y con tejido necrobiótico en su superficie.



Fig. 18 Figura a mayor aumento de la lesión anterior donde pueden apreciarse el límite bien definido entre el tejido necrobiótico sobrelevado y el borde blanquecino con dibujo liquenoide.

Histopatología

La histopatología de una lesión erosiva reciente muestra el aspecto general del L.P. maculopapuloso, que en uno o varios sectores el infiltrado ha destruido todo el espesor del epitelio y aflora éste a la superficie. (55)

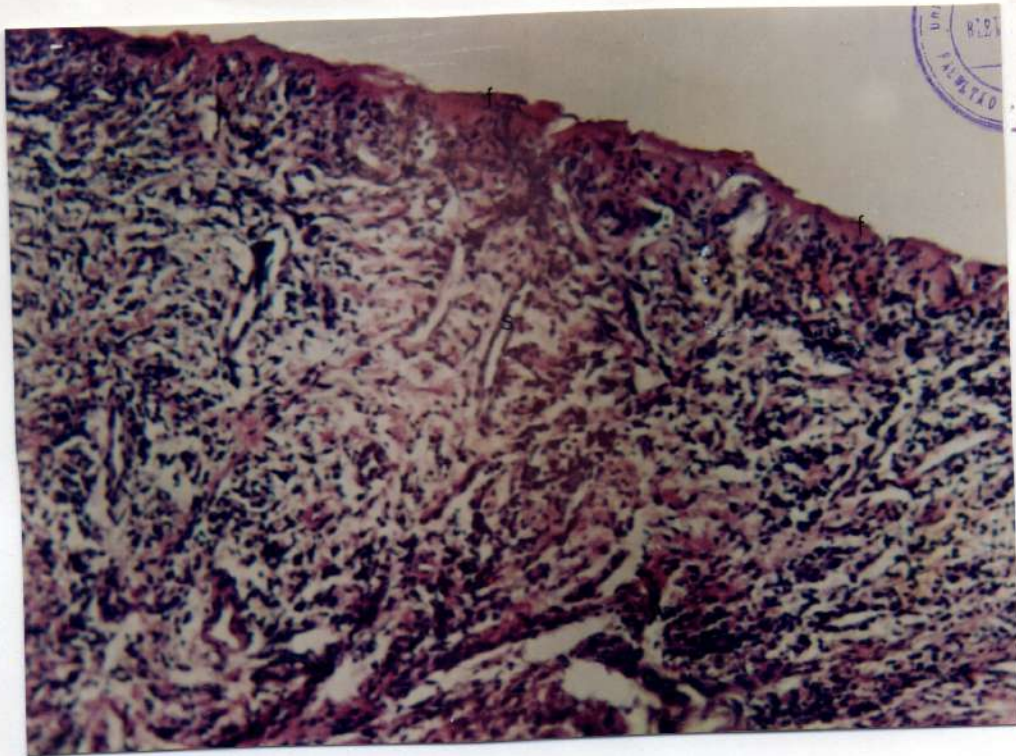


Fig. 19 Fotomicrografía de un L.P. erosivo, se observa la pérdida casi absoluta del epitelio, con una tenue membrana de fibrina en la superficie. Infiltrado inflamatorio crónico difuso asociado a una cantidad significativa de vasos sanguíneos, muchos libres de contenido. H.E. 100 x

Otras veces la erosión es secundaria a la ruptura de una ampolla, la cual se constituye por degeneración hidrópica brusca de la capa de células basales, que se produce por el despegamiento del epitelio. En estos casos se pueden observar sectores con pérdida total del epitelio y próximo al mismo, zonas de despegamiento epiteliocoriónico a nivel de la capa de células basales. (105-175)

En las lesiones de más tiempo de evolución, la superficie de la ulceración está recubierta de una espesa capa fibrinosa infiltrada de polinucleares que tiende a recubrir ligeramente el epitelio, que se encuentra adelgazado. Bajo la erosión y su vecindad, el infiltrado toma un carácter granulo-

matoso, allí encontramos numerosos plasmocitos y polimorfonucleares en particular eosinófilos, que en ciertos casos predominan netamente y constituyen, ellos solos, casi todo el infiltrado. (175)

Kuffer y Laufer (175) encontraron con cierta frecuencia en la perifería de las lesiones erosivas (contrastando con la atrofia epitelial central) una reacción hiperplásica del epitelio con botones interpapilares neoformados espesos e irregulares que profundizan en el corion y se ramifican en todos los sentidos en forma anárquica.

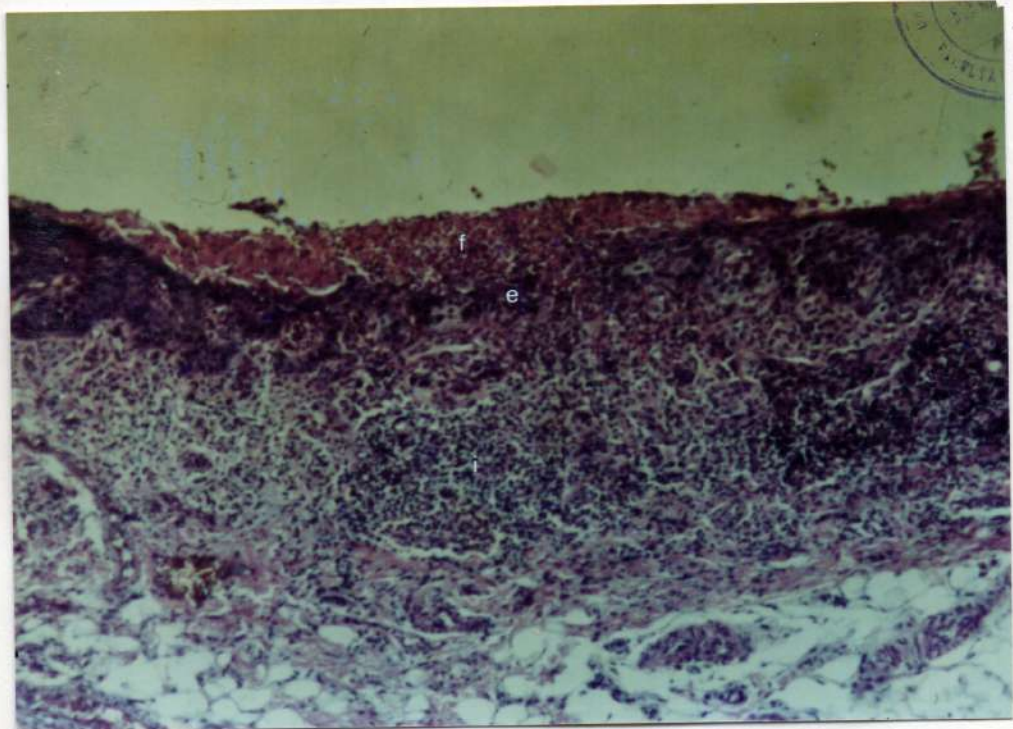


Fig. 20 Fotomicrografía de un L.P. pseudovegetante donde se destacan una capa superficial fibrinoleucocitaria (f) por debajo de la cual se observan algunos restos epiteliales (e) y un marcado infiltrado linfocitario. HE 40 X.

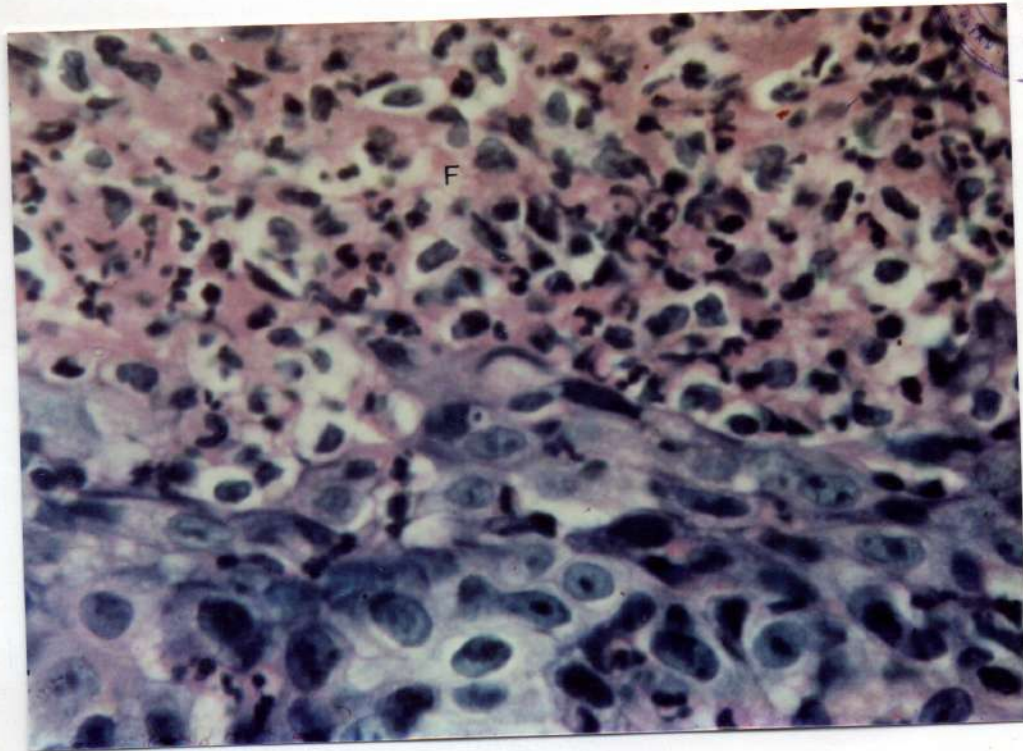


Fig. 21 Fotomicrografía que muestra un detalle de la figura anterior en la cual se destaca la capa fibrinoleucocitaria (f) superficial y en el sector mas inferior se observan células epiteliales con signos de atipía. (flecha). HE 400 X.

4_ LIQUEN PLANO ATROFICO

El L.P. atrófico es otra forma también frecuente del liquen en la mucosa bucal y es reconocido por la mayor parte de los autores Andreasen (5) Dechaume y Payen (56), Gougerot (98), Grinspan (105), Halter, Lortat Jacob, Schuerman y Laufer (175), etc.

Generalmente aparece en un L.P. de larga data. La tendencia atrófica constituye una manifestación secundaria de la enfermedad. El L.P. atrófico fue descripto primitivamente a nivel de dorso de lengua. En efecto allí las lesiones

atróficas son particularmente evidentes y se traducen por una hipotrofia y atrofia de las papilas linguales y del epitelio de la lengua (lo veremos en detalle al abordar el L.P. lingual). No obstante podemos encontrar esta forma de liquen en cualquier sitio de la cavidad bucal.

Clínicamente la atrofia se aprecia como una lesión ligeramente deprimida de aspecto liso, de un color rosado subido, brillante o un poco opalino. Cuando se encuentra extendida, se ve lisa y brillante, pero al disminuir la tensión, la zona se cubre de múltiples pliegues finos. A la palpación está flexible. (105)



Fig. 22 L.P. atrófico de dorso lingual donde se observa la atrofia de las papilas filiformes (a) y próximo al borde izquierdo una mancha blanca (m) con dibujo liquenoide.

Histopatología

Histológicamente el L.P. atrófico se caracteriza por un epitelio atrófico adelgazado, a veces reducido a algunas de las capas celulares. La capa basal se encuentra alterada y atrófica. Las crestas interpapilares tienen tendencia a desaparecer totalmente y el límite inferior del epitelio a volverse rectilíneo. Las papilas dérmicas están ocupadas por napas de infiltrados inflamatorios linfoplasmocitarios que contactan con la capa basal alterada. Este infiltrado, en la mayoría de los casos no es muy abundante.

(175)

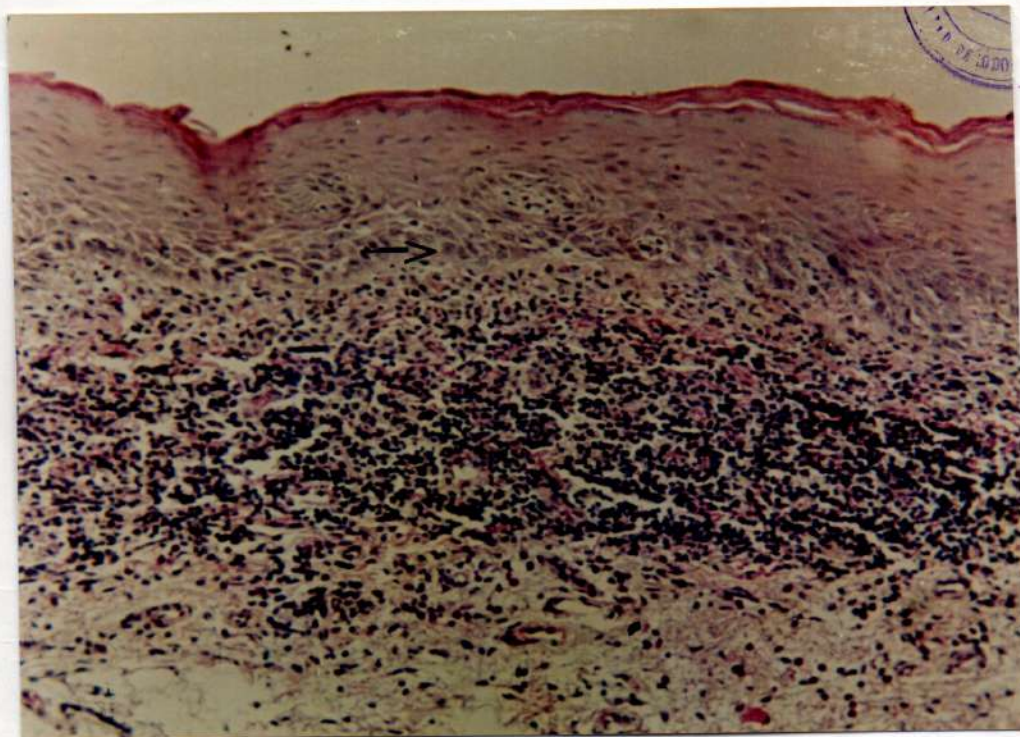


Fig. 23 Microfotografía de un L.P. atrófico. Se destacan el epitelio atrófico con tendencia a la desaparición total de las crestas interpapilares y la presencia del infiltrado yuxtaepitelial.

5_ EL LIQUEN PLANO ESCLERO-ATROFICO

Es ésta, una forma clínica que involucra particularmente el dorso lingual, pudiéndose encontrar también en otro sector de la mucosa bucal.

Se presenta como una lesión definida en forma de banda de color blanco-nacarado, con reflejos azulinos. Su superficie es lisa, pudiendo presentar pliegues muy finos. A la palpación se puede percibir con más detalle esta banda, que está aumentada de consistencia, presentando además una pérdida de elasticidad de la zona. (105-56)



Fig. 24 L.P. escleroatrófico de dorso lingual. Apreciamos una lesión deprimida con atrofia de las papilas filiformes. A la palpación, la consistencia es fibrosa y hay pérdida de la elasticidad.

Histopatología

Histológicamente presenta: atrofia epitelial con pérdida de las papilas coriónicas, el infiltrado linfocitario es escaso y en el corion papilar presenta una marcada fibrosis la cual a veces involucra los planos profundos. (55)



Fig. 25 Microfotografía de L.P. esclero-atrófico, se destaca por debajo del infiltrado característico del L.P. una capa de fibras colágenas hialinizadas, en algunos sectores la misma contacta con la capa muscular característica de la lengua. H.E

6_ LIQUEN PLANO QUERATOTICO O LIQUEN CORNEO.

Las formas hiperqueratóticas junto con las verrugosas del L.P. Bucal, son homólogas al L. Córneo hipertrófico o L. verrugoso de la piel. Con frecuencia son desconoci-

das y confundidas con leucoplasias. Se encuentran en los líquenes de larga data o evolución y muchas veces relacionadas con aumento del colesterol sanguíneo. (105-175)

Estas lesiones pueden asentar en cualquier sector de la mucosa y se encuentran relacionadas en ciertos casos, con factores irritativos locales, como pueden ser el hábito de fumar, la presencia de elementos dentarios con cúspides o bordes filosos, obturaciones o prótesis que lesionan la mucosa. (Fenómeno de Koebner de la mucosa bucal).

Se ven clínicamente como lesiones blancas secas que hacen relieve que pueden tomar formas variadas: puntiforme, estrelladas, en red o extendidas superficialmente. A pesar de ser lesiones blancas secas dejan transparentar una tonalidad ligeramente azulina. (105)

Cuando la lesión queratósica adquiere aspecto leucoplasiforme o extendida superficialmente puede verse como una lesión de varios centímetros, en cuyos contornos pueden observarse algunos sectores en forma de ángulos; encontrándose además interrumpida por surcos de mucosa "aparentemente sana o atrófica" los cuales le dan un aspecto en embaldosado o parquet. También puede presentar en el interior de la queratosis pequeñas zonas de forma y aspecto irregulares, de tonalidad rosada, semejante a la mucosa normal. (175)

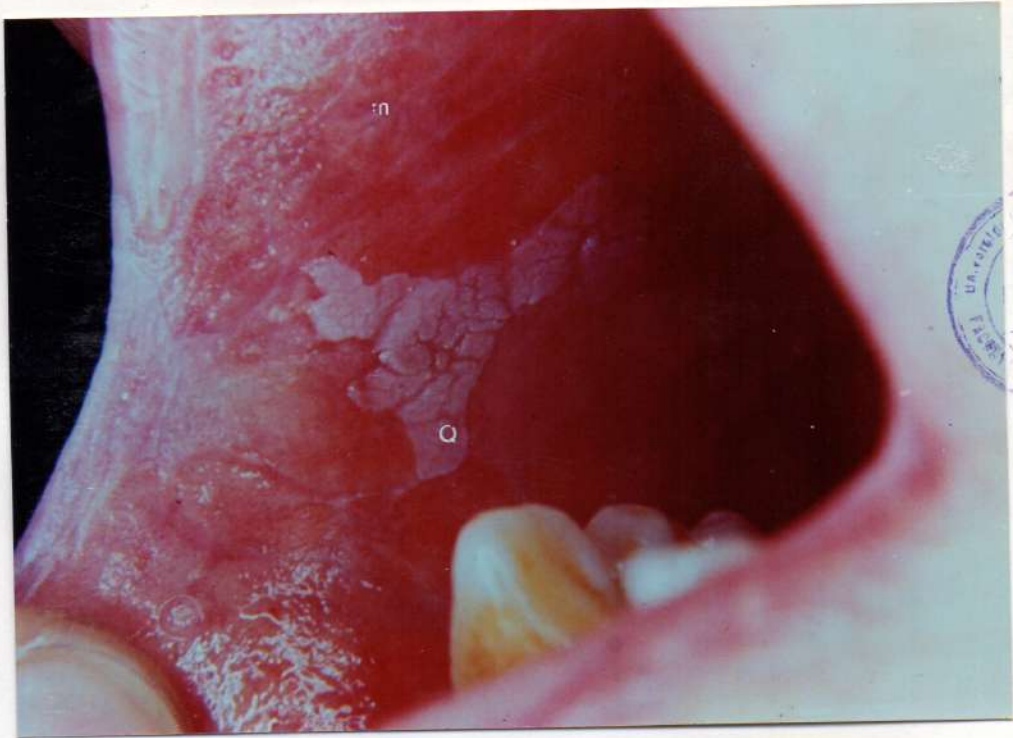


Fig. 26 L.P. queratótico de mucosa yugal. Queratosis interrumpida por surcos de mucosa aparentemente normal, sus límites son irregulares en el extremo superior termina en una punta de donde parte una mancha blanca lineal.



Fig. 27 L.P. queratótico de cara ventral de lengua, observese su aspecto húmedo, brillante, sus límites son nítidos e irregulares y alterna con zonas de mucosa aparentemente sana.

Histopatología

El diagnóstico Histológico puede presentar grandes dificultades, sobre todo si el fragmento extraído es muy exiguo, ya que el aspecto puede variar considerablemente de un sector a otro. (175)

El epitelio ofrece una capa córnea ortoqueratósica de espesor considerable, por debajo el estrato granuloso bastante regular. El cuerpo mucoso es de un espesor casi normal hasta atrófico, con su límite inferior rectilíneo por lo cual histológicamente se trata más de una forma hiperqueratósica, que de una verdaderamente verrugosa.

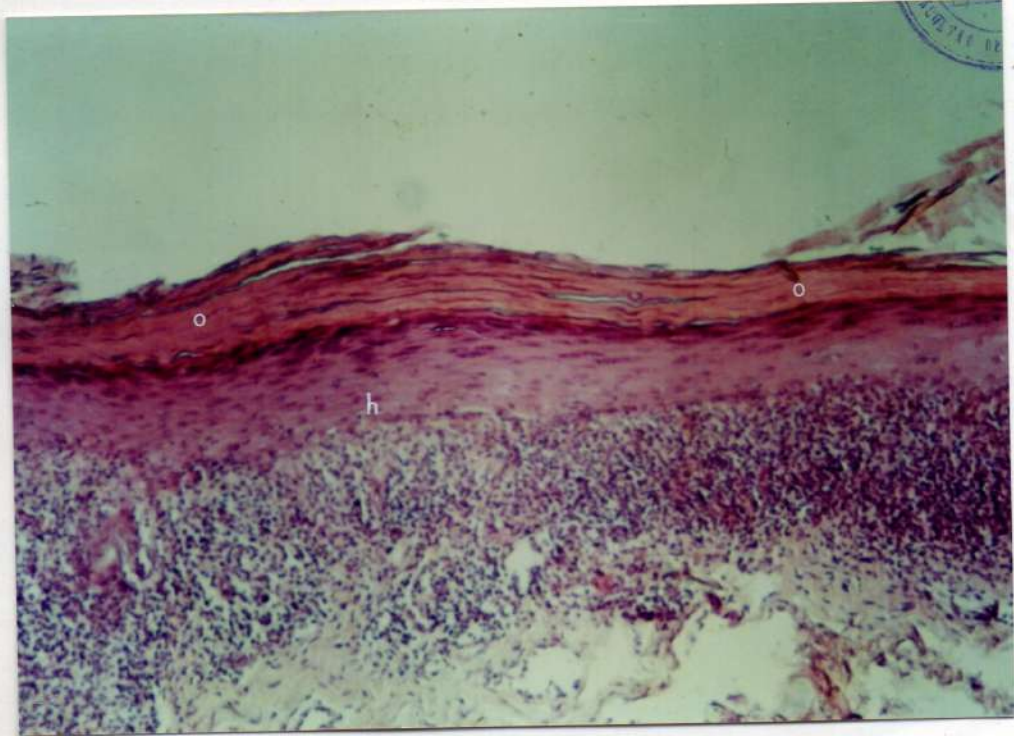


Fig. 28 Fotomicrografía de un L.P. queratótico. Nótese la gran hiperortoqueratosis (o), el epitelio presenta su límite inferior prácticamente plano (flecha) escasa degeneración hidrópica de células basales (h) y el infiltrado linfocitario característico (i). HE 40 X.

A nivel de la capa de células basales, presenta degeneración hidrópica de las mismas. El corion se vuelve fibroso con un infiltrado poco denso y pocos focos de exocitosis, ésto corresponde al .L.P esclero-hipertrófico de Dechaume y Payen. (55)

I.3.4. Características particulares que pueden adquirir las lesiones según la mucosa sobre la que se asientan.

En este apartado describiremos las características particulares que presenta el L.P. Según la mucosa sobre la que asienta: lengua, labios, piso de boca, mucosa palatine, velo de paladar, pilares y encías.

I.3.4.1. El Liquen Plano de la lengua.

Luego de las mucosas yugales, es la mucosa lingual la más frecuentemente afectada por el L.P. Bucal. (294-88-105-232)

A_ L.P. del Dorso lingual: es más frecuente que el localizado en la cara ventral de la lengua. Podemos observar a este nivel la clásica forma de red, pero insistiremos sobre todo en aquellos aspectos un tanto especiales que toma el L.P. del dorso de lengua, en razón de la estructura particular de dicha mucosa.

_ L.P. Lingual puntillado papilar de Gougerot. Es una forma debut del L.P. Lingual, que no veremos

en los líquenes de larga data. Se caracteriza por un puntillado blanco-azulado, muy fino de las papilas filiformes (respetando al principio las fungiformes). Gougerot (98) describe así esta lesión: "a veces sólo la cima de las papilas filiformes está cubierta de una calota blanco-azulina, la base de la misma permanece de un color normal, luego afecta toda la papila pero con predominio de la cima, la mucosa entre las papilas parece sana. Las dimensiones de cada puntillado liqueniano es, entonces, del grosor de las papilas normales o un poquito aumentado (0,1 a 2 mm). El capuchón blanco nacarado que cubre las papilas es a veces redondeado o irregular, otras veces ligeramente poligonal; al palpar, la lengua manifiesta un aspecto granuloso, rugoso, que irrita a los enfermos nerviosos pero que no produce prurito, ni dolor. Esta lesión elemental se puede presentar como lesiones únicas aisladas cuando una sola papila está afectada; luego papilas poco numerosas dispersas irregularmente sobre la lengua y cuando la lesión progresa, todas las papilas de un sector lingual están "como pintadas" de leucoqueratosis en su cima, los límites se esfuman progresivamente disminuyendo el color blanco-nacarado o más raramente cesan bruscamente. Posteriormente puede tomar todo el dorso lingual, el cual se ve blanco-nacarado y todo el dorso de la lengua aparece como un terciopelo blanco. Sólo podríamos agregar a esta magnífica descripción que esta lesión blanca final no es homogénea sino que permite percibir algunas líneas

o arabescos producto de la unión de varias papilas afectadas.

Histológicamente el aspecto del puntillado papilar parece corresponder a una hipergranulosis localizada electivamente en la cima de las papilas; los otros signos de liquen, en particular el infiltrado y la exocitosis, están difusos. (175)



Fig. 29 L.P. puntillado papilar del dorso lingual. Las papilas filiformes se encuentran aplanadas y de color blanco nacarado manteniendo su individualidad o uniéndose a otras, formando arabescos.

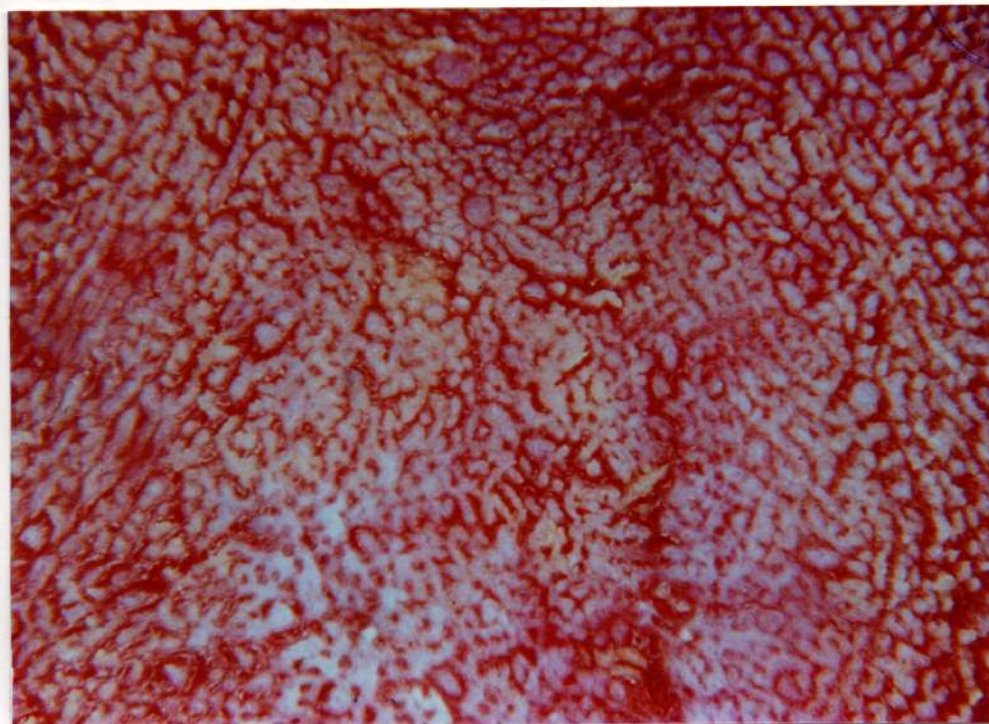


Fig. 30 Detalle a mayor aumento de la Fig. 29, obsérvese como las papilas conservan su individualidad en los primeros estadios.

- L.P. Lingual leucoplasiforme o en placas: es una forma del L.P. Lingual que lo hemos visto precedido o sucedido por coalescencia de papilas filiformes pintadas de blanco, que parecen soldarse las unas a las otras, ellas forman lesiones maculosas o queratóticas más o menos extendidas, redondeadas, de un color blanco mate, "constituidas por una suerte de espesamiento de la epidermis lingual que sumerge, por así decir, las papilas de la lengua" (38). Estas zonas respetan, por lo menos en el debut, las papilas fungiformes que aparecen como pequeñas saliencias redondeadas, rojas vivas, emergiendo de la mancha blanca. (56-175)

Posteriormente pueden constituirse am-

plias lesiones las cuales pueden presentar surcos de mucosa aparentemente normal o atrófica, que le dan el aspecto de embaldosado o parquet.

- Formas atróficas del L.P. Lingual. El L.P. crónico del dorso de la lengua evoluciona hacia la atrofia; que se traduce por una desaparición definitiva de las papilas. Las lesiones del L.P. atrófico son un poco deprimidas y con más tiempo constituyen la forma escleroatrófica de Dechaume y Payen, descrita anteriormente. (175-105-56)

En las formas precedentes las lesiones jóvenes están difusas, atacando a menudo la línea media. Las lesiones siempre más o menos viejas del L.P. lingual atrófico, tienen tendencia a ocupar una superficie más estrecha y a respetar la línea media. Ellas interesan frecuentemente dos sectores marginales simétricos en forma de semicírculos centrados en la parte media de los bordes laterales o dos bandas longitudinales simétricas a lo largo de los bordes, pudiendo encontrarse a nivel de la punta. Las lesiones son a veces muy discretas pudiendo verse reducidas a dos pequeñas lesiones depapiladas simétricas vecinas a la parte media de los bordes laterales. (105-175)

Esta forma atrófica depapilante marginal, simétrica, es extremadamente frecuente y su aspecto característico tiene un gran valor para el diagnóstico de las formas atípicas del L.P. Bucal. A nivel de las zonas depapi-



ladas, la mucosa puede presentar diversos aspectos; ya sea un salpicado de manchas blancas típicas del liquen plano en red o circundado o cubierto de una fina película queratósica blanco grisácea, o la mucosa está tirante; presentando un plisado muy fino cuando se afloja o relaja la lengua.

En ciertos casos donde las lesiones son muy antiguas la atrofia es muy difusa extendida a toda la superficie dorsal de la lengua, no respetando la línea media y pudiendo llegar a afectar por detrás la región de la V lingual (donde las papilas caliciformes circunvaladas son respetadas siempre) la mucosa tiene el aspecto que hemos descrito y presenta a veces lesiones queratóticas más o menos ásperas, y verrugosas que alternan con exulceraciones o erosiones.

- Otras formas del L.P. del dorso de la lengua. La mayor parte de las formas clínicas del L.P. pueden ser observadas al nivel de la lengua, algunas aparecen sobre un L.P. atrófico. En períodos de brote, ciertas lesiones atróficas se vuelven rojas, dolorosas, pueden formarse ampollas (L.P. ampollar) y pueden erocionarse o ulcerarse. En un L.P. antiguo o en pacientes fumadores podemos ver lesiones queratóticas con aspecto embaldosado o lesiones de aspecto verrugoso



Fig. 31 L.P. de dorso lingual. A la izquierda la característica lesión blanca en red (L) que facilita el diagnóstico del Liquen. En el centro y hacia la derecha una queratosis interrumpida por surcos que le dan el aspecto de embaldosado (Q) y en el sector derecho y posterior un L.P. atrófico (A) y en el cuál hay una ausencia total de papilas filiformes.

B_ L.P. de la cara ventral de la lengua.

El L.P. de la cara ventral de la lengua es menos frecuente que el de la cara dorsal y bordes. Las lesiones son análogas a las de la mucosa yugal, simétricas a predominancia posterior respetando frecuentemente la región mediana y del frenillo, las lesiones más frecuentes son las maculopapulosas pudiendo presentar queratosis y/o erosiones.

(105-175)

Un sector que se ve afectado con cierta frecuencia es el pliegue que se produce entre la cara ventral

de la lengua y la mucosa del piso de boca. En este sitio solemos ver una forma erosiva que toma aspecto alargado en sentido anteroposterior.

C_ El L.P. del borde lingual.

Es una localización poco frecuente, pero cuando se presenta está siempre relacionado con traumatismo de origen dentario (Fenómeno de Koebner). Debido a las características del agente traumatizante, la lesión puede ser una simple mancha en red o helecho o una lesión queratótica o un liquen erosivo, cuando el traumatismo es más severo. En estos casos más que de una erosión se trata de una ulceración. (105)

Para el tratamiento de estas lesiones es indispensable la eliminación del factor traumatizante. Cuando la lesión está relacionada con el hábito de la deglución atípica, es fundamental la reeducación muscular con asistencia de fonaudiólogos.

I.3.4.2. El liquen plano de los labios.

El L.P. puede asentar a nivel de la semimucosa o de la mucosa labial. Entendemos por semimucosa o vermellón, parte roja o borde libre de los labios a una zona intermedia entre piel y mucosa, separada de piel por la línea mucocutánea y de la mucosa por la línea de Klein. Es de color rosado intenso, de superficie seca, muestra un suave surcado sagital con variaciones de su aspecto según la raza, sexo y edad. El epitelio es plano estratificado paraqueratinizado, no presenta anexos pilosos ni glándulas salivales, siendo frecuente observar, sobre todo en la semimucosa del labio superior, pequeñas manchas amarillentas del tamaño de la cabeza de un alfiler, que pueden hacer un ligero relieve, se trata de los gránulos de Fordyce que corresponden a glándulas sebáceas las cuales por su frecuencia no deben ser consideradas heterotópicas. (106)

La región más frecuentemente afectada es la semimucosa del labio inferior en el 21 % de los casos y en semimucosa en el labio superior (2,5 %), en mucosa de labio inferior (7,8 %) y en mucosa de labio superior el 6 % de los casos (175). Las lesiones de la mucosa de los labios son idénticas a aquellas de la mucosa yugal, donde suelen ser prolongación en caso que el Liqueen afecte los repliegues vestibulares.

Cuando asientan en la semimucosa, se presentan a menudo, manchas blancas azulinas con aspecto de semicírculos, de estrías blancas dendríticas o en red; a veces con pigmentaciones. En ciertos casos las lesiones son queratosis blanco-nacaradas un poco sobreelevadas con aspecto escamoso. Pueden semejarse al lupus eritematoso, pero sin presentar el signo de invasión cutánea, característico de esta última afección.

La afectación del pliegue comisural puede darle el aspecto de "perleche". Encontramos frecuentemente exulceraciones del liquen erosivo en la semimucosa, en particular en la zona media. La semimucosa del labio inferior es uno de los sitios predilectos del L.P. verrugoso que es a menudo tomado por un carcinoma (175).

En el L.P. ampollar podemos ver las **erosiones post-ampollas de fondo rojo vivo de la mucosa**, que se cubre de una capa fibrinosa, blanca amarillenta (pseudo-membrana). Otras veces, la semimucosa se cubre de costras marrones negruzcas cuyo aspecto recuerda al del eritema poliformo (175-105).



Fig. 32 En semimucosa de labio inferior observamos una mancha blanco azulina que describe estrías con aspecto escamoso.

I.3.4.3. El L.P. del piso de boca.

El piso de boca parece ser la localización más rara del L.P. Bucal. En el caso de erupciones difusas, encontramos en los costados lesiones liquenianas tipo red o estrías blancas que tienen tendencia a disponerse paralelamente al reborde alveolar de la mandíbula. (175)

I.3.4.4. El L.P. de la mucosa palatina de velo del paladar y los pilares.

El L.P. asienta con más frecuencia en la mucosa del paladar duro que en velo y pilares. Andreasen sobre 115 casos encontró 23 en paladar (20 %) y 8 en velo (6,9 %).
(5)

Las lesiones son a menudo maculopapulosas, del tipo red blanco-violáceo sobre un fondo eritematoso; pueden invadir la totalidad de la superficie palatina, o estar localizadas en ciertos sitios; el asiento simétrico de las placas situadas en la parte lateral posterior del paladar duro y en la región del gancho del ala interna de la apófisis pterigoides nos ha parecido relativamente frecuente. (175). Podemos encontrar también formas atróficas, ampollares y más raramente erosivas.

I.3.4.5. L.P. de las encías.

La localización gingival del L.P. es relativamente frecuente pero muchas veces pasa inadvertida.

Interesa sobre todo a la vertiente vestibular de la encía, porque está más expuesta a los traumatismos. Andreasen da las siguientes cifras sobre 115 casos de L.P. Bucal: encía superior vertiente vestibular 23 casos (20

); vertiente palatina 11 casos (33,9); vertiente lingual 9 casos (7,8 %). A nivel de las encías el L.P. se puede presentar en una forma maculosa, las lesiones gingivales a veces son a continuación de las lesiones de los repliegues gingivales, la mucosa toma a veces el aspecto opalino del L.P. extendido superficialmente, pero al exámen minucioso o ayudado con lupa, muestra frecuentemente la red fina y apretada característica del Liquen Plano. Esta lesión se ve más manifiesta a nivel de las papilas interdentarias.

Lo más frecuente es que L.P. gingival, se presente bajo la forma atrófica y erosiva, a veces con la formación de ampollas. Los pacientes se quejan de ardor gingival, aumentado por la alimentación y el cepillado de los dientes. La encía se presenta roja, eritematosa, lisa y brillante; este eitema ocupa toda la encía adherida, de aspecto más o menos uniforme, puede a su vez respetar una estrecha banda de encía marginal, y ciertas lengüetas interdentarias, lo cual lo diferencia de la gingivitis y de la enfermedad periodontal.

Excepcionalmente pueden observarse ampollas intactas y a menudo las erosiones post-ampollas se ven de rojo vivo, recubierto por una capa fibrinosa blanco-grisácea y a nivel de las papilas interdentarias, una mancha blanca, lineal en forma de helecho sobre un fondo eritematoso-violáceo.

Los cortes histológicos muestran tanto un

aspecto de Liquen maculopapuloso, como el aspecto de liquen atrófico con epitelio adelgazado, desaparición de las crestas interpapilares, basal rectilínea y hendiduras subepiteliales. En la vecindad de las erosiones y a nivel del fondo de saco gingivodentario, el aspecto liqueniano se ve enmascarado por un infiltrado polimorfo y granulomatoso muy denso (175).

Generalmente estas lesiones, se asocian a síntomas subjetivos los cuales dificultan la higiene del paciente; a la vez el acúmulo de placa bacteriana, agrava las lesiones liquenianas. Es así como en muchos casos hay un mejoramiento subjetivo y objetivo del L.P. atrófico y erosivo el cual se obtiene por medio de procedimientos intensivos de higiene oral. (126) Los autores destacan que el agravamiento del L.P. erosivo puede deberse a la secreción de interlaurina I desde el epitelio, estimulado por factores como endotoxinas, partículas de sílice, radiación ultravioleta y trauma mecánico. Esta interleukina I, está involucrada en la activación de linfocitos y macrófagos, por ésto los autores especulan con un factor genético predisponente a desarrollar L.P. y agravado por factores irritativos locales. (126)

El L.P. gingival, está a menudo asociado a otras manifestaciones de Liquen en el resto de la cavidad bucal pero a veces está aislado y el diagnóstico se vuelve muy difícil; lo que explica que el aspecto anteriormente descrito, haya sido abordado por los autores americanos como una afección

autónoma: "la gingivitis descamativa crónica" cuyos síntomas predominantes son eritema, descamación, erosión y vesiculación. Esta afección se da más frecuentemente en mujeres de 60 años aproximadamente, con mayor incidencia de diabetes o disturbios de la glándula tiroides, por lo cual se sugiere que los trastornos endócrinos, actuarían como cofactores. Este aspecto clínico de gingivitis descamativacrónica, puede aparecer en el curso de afecciones ampollares como el penfigoide benigno de las mucosas, eritema polimorfo, epidermólisis ampollar y pénfigo vulgar aunque los autores reconocen que el mayor porcentaje le corresponde al Liquen Plano atrófico, erosivo o ampollar. (218-275-238-126-265)





Fig. 33 L.P. de encía. En mucosa alveolar mancha blanco-azulina en red. En encía incertada y libre de los elementos anterosuperiores se aprecia la alternancia de lesiones atróficas con tendencia erosiva y manchas blancas de aspecto liquenoide.

I.3.5. Otras formas de L.P. Bucal.

Existen otras formas de L.P. Bucal que son menos frecuentes, algunas prácticamente excepcionales. Entre ellas veremos: el L.P. zoniforme, formas invisibles y forma xerostómica.

- El Liquen Plano Zoniforme.

Se denomina L.P. Zoniforme a las lesiones liquenianas (ya sea del tipo maculopapuloso, queratótico, etc.) que se localizan únicamente en el sector de la cavidad bucal inervada por alguna rama nerviosa, en forma unilateral. (Fig.

27).

Grinspan y col. (105) lo describen como dispuesto en el territorio inervado por ramas del nervio maxilar inferior (3ra rama del trigémino) y que muchas veces, se exterioriza, como consecuencia de un traumatismo sobre dicha rama nerviosa. Ellos han observado la manifestación de un L.P. en lengua, posterior a una intervención quirúrgica de la glándula submaxilar del mismo lado. Otras veces la erupción del 3er molar inferior ha sido el desencadenante de una lesión similar en la semimucosa del labio inferior, en el 1/3 post de la mucosa yugal o en la lengua. El sitio corresponde siempre al lado traumatizado. En estos casos el L.P. puede aparecer en las localizaciones mencionadas sin otras manifestaciones mucosas ni cutáneas.

- **Formas invisibles:** Gougerot describió otras formas atípicas de Lique: la invisible, la xerostómica y la pigmentaria (100) ésta última está descripta entre las formas maculopapulosas.

El L.P. bucal invisible es también denominado forma álgica. El paciente puede sentir prurito, ardor o dolor de intensidad variable, que puede llegar a ser intolerable, según relatan aquellos pacientes muy nerviosos. A ello se puede agregar puntos neurálgicos de glosodinia. Estas alteraciones sensitivas pueden existir sin erupción cutánea ni

mucosa. Pero si se realiza una biopsia, se encuentra la histología del Liqueen Plano.

- L.P. de forma xerostómica:

Gougerot y colaboradores fueron los primeros en llamar la atención sobre la forma xerostómica de L.P. bucal (1935). Lo observaron en una mujer de 55 años que presentó lesiones tipo eritematosas difusas, lisas y atróficas en las mucosas yugales y en la lengua, acompañadas de sequedad bucal intensa con pérdida del gusto y disminución del olfato. Al cabo de dos años, la aparición de lesiones clínicas e histopatológicamente típicas de liquen, permitió hacer el diagnóstico.

Esta forma de Liqueen Plano ha sido poco estudiada hasta el momento. Andreasen observó que de 115 enfermos muchos se quejan de sequedad bucal.

Es importante tener en cuenta que la xerostomía puede deberse a ciertas terapias neurolépticas y tranquilizantes con las cuales está muy relacionado el L.P. y se debe verificar que exista una verdadera disminución del flujo salival y diferenciarlo de la sensación subjetiva de "boca seca". Nos parece probable que en el L.P. xerostómico, las glándulas salivales principales estén normales y sólo estén atacadas las glándulas mucosas accesorias. Laufer y Kuffer han encontrado esta figura en un pequeño número de estudios histopatológicos. Payen señaló que "no es raro de notar en

profundidad, una esclerosis de las glándulas salivales seromucosas con metaplasia canalicular". (175)

I.3.6. Variaciones del aspecto clínico, según el período evolutivo.

La lectura del material precedente nos muestra la variedad de formas clínicas del L.P. bucal. Así mismo se producen variaciones del cuadro clínico en su conjunto según sea el momento evolutivo en que se examine al paciente.

Si bien en ciertos casos la enfermedad es relativamente corta y cura sin dejar rastros; en la mayoría de los casos es muy larga, con un debut progresivo o en ocasiones agudo y seguido de lesiones crónicas de evolución prolongada: marcada por brotes y fases de acalmia, lo cual nos permite elaborar una especie de "Historia natural, del L.P. Bucal".

Es difícil de establecer el modo de debut del L.P. Bucal, ya que la mayoría de las veces es asintomático y descubierto más o menos tardíamente por el odontólogo, por el médico o por el mismo paciente.

Existen tres (3) modos o formas de debut principales:

a) Debut insidioso: a nivel de lengua, tomando la cima de las papilas filiformes (Liquen Puntillado Papilar) o a nivel de la mucosa yugal mediante puntos o líneas blancas

bosquejando el dibujo de redes liquenianas. En estos casos de L.P. de aparición reciente, existe siempre un cierto grado de eritema, más fácilmente visible en las mucosas yugales; formando una fina aureola rojo-azulina alrededor de los elementos blancos. (105-175)

b) Debut progresivo: anunciado por signos subjetivos como ardor, picazón o sensación de quemadura, que son a nivel de la mucosa bucal, los equivalentes al prurito cutáneo. Estos signos que pueden preceder muchos años la aparición del Lique. (99)

c) Debut agudo o "brutal": en este caso la iniciación es aguda, brusca, provoca erupciones difusas frecuentemente desencadenadas por un shock emotivo. (105-175)

El paciente siente una sensación de quemazón de la mucosa que se vuelve rojo oscuro, sobre todo a nivel de las mucosas yugales, del dorso de la lengua y en la mucosa labial. Se producen ampollas que se rompen rápidamente dejando grandes erosiones. El dolor hace muy difícil la alimentación; la afección puede acompañarse de astenia y a veces un poco de fiebre, con aceleración de la velocidad de sedimentación y ligera eosinofilia sanguínea. Laufer y Kuffer (175) denominan a esta afección L.P. Agudo y agregan que: "este tipo de L.P. es muy sensible a la corticoterapia, desaparece habitualmente en 2 ó 3 semanas con reposo y sedantes dejando a menudo un L.P. maculoso".

Luego el eritema tiende a disminuir quedando sólo las lesiones blancas (lo que los franceses denominan L.P. quiescente o clásico). Puede luego sobrevenir un período de brote o reagudización en que las lesiones se vuelven más o menos eritematosas a veces ampollares o erosivas, volviendo a las formas quiescentes en los períodos de acalmia. Las lesiones terminan por acompañarse de un grado más o menos marcado de atrofia, con tendencia a constituirse en el tipo extensivo superficial y en aquellos sectores crónicamente irritados de tipo queratótico o verrugoso.

Andreasen afirma que el 41 % de las formas reticulares se resolvió espontáneamente, el 12 % de las formas atróficas y el 7 % de las formas queratóticas. Las formas erosivas en cambio no se resuelven espontáneamente y el L.P. Bucal persiste por más de 25 años.

I.3.7. Historia natural del L.P. Bucal.

En base a los conocimientos clínicos e histológicos actuales podemos elaborar una especie de Historia Natural del L.P. Bucal.

El L.P. asienta habitualmente en los puntos de elección que hemos señalado y sobre ello puede ser más o menos extendido. Se distingue al lado de la forma habitual, una forma difusa, una forma de lesión única y con topografía

particular.

Las lesiones terminan con el tiempo, por acompañarse de un grado más o menos pronunciado de atrofia: tienen tendencia a formar el tipo extensivo superficial y sobre todo las que son crónicamente irritadas, el tipo queratósico o verrugoso.

Histológicamente el infiltrado del corion atestigua el grado de actividad del L.P. (175): es constante en las lesiones recientes, donde el epitelio presenta aún las crestas interpapilares más o menos normales, pero adelgazado y en forma deflecada por la exocitosis; más tarde las crestas interpapilares son más o menos reabsorvidas y destruidas por el infiltrado, ellas toman el aspecto de dientes en sierra por el adelgazamiento extremo y la reabsorción de su cima, tomando un aspecto de puntas debilitadas, para luego desaparecer totalmente y la capa inferior de epitelio volverse rectilínea. En el momento de brotes evolutivos internos y bruscos, el epitelio puede desprenderse del corion por el edema, con producción de ampollas. Los brotes menos intensos, pueden acompañarse de la resorción de las capas inferiores del epitelio ya atrofiado, con la formación de erosiones en ciertos puntos o ser total la destrucción del epitelio, en dichos sitios el infiltrado puede aflorar a la superficie.

En momentos de acalmia el infiltrado del corion se disipa "ataca" menos al epitelio atrófico; puede aún desapare-

cer y las lesiones no tener ninguna de las características clásicas del liquen plano.

En las lesiones más viejas o irritadas crónicamente, aparece una hiperqueratosis a veces considerable que acentúa entonces su característica leucoplasiforme. Cuando estas lesiones presentan el aspecto clínico y la histopatología propia de las leucoplasias, se las denomina Leucoplasias secundarias a Lique. (105-175). Como los brotes evolutivos son poco intensos y suficientemente espaciados, el epitelio atrófico testimonia un cierto poder de regeneración: se rediferencia una capa germinativa, aparecen esbozos de crestas interpapilares neoformadas. Este poder de regeneración puede manifestarse de forma un poco anárquica, en particular en la periferia de ciertas lesiones exulceradas, donde vemos a veces una hiperplasia epitelial más o menos desordenada como una suerte de reacción a la atrofia vecina. En ciertos casos la ploriferación epitelial se acompaña de desórdenes arquitecturales y de atipias celulares. Es en tales casos de L.P. atrófico y erosivo acompañado de reacción epitelial hiperplásica y anárquica que se ven aparecer epitelomas espinocelulares, complicación temible del L.P. Bucal que estudiaremos en el próximo título las "complicaciones del L.P. Bucal".

I.3.8. Complicaciones del Lique Plano Bucal.

Las complicaciones que puede presentar el L.P.

Bucal son la sobre-infección y ser asiento de un Carcinoma espinocelular o de una Papilomatosis Oral Florida.

A) Sobreinfección

La contaminación con gérmenes del L.P. bucal es una complicación relativamente frecuente en las formas erosivas o ulceradas. Sólo ocasionalmente pueden dar una sobreinfección profunda (175). Desde el punto de vista terapéutico es factible observar, cómo en el L.P. erosivo la cicatrización se acelera con el uso de sustancias antisépticas o cáusticos leves.

En su evolución, el L.P. puede infectarse con hongos, siendo esta complicación una consecuencia directa de la terapia local o general en base a corticoides. Debemos destacar que muchos pacientes con L.P. son diabéticos o tienen alterado el metabolismo de los glúcidos, padeciendo con más frecuencia candidiasis orales, siendo esta prediposición independiente del control de la glucemia. (18).

Epstein y Col. (71) encontraron que el 31 % de los pacientes sometidos a tratamientos locales con corticoides desarrollaron candidiasis, fundamentalmente de formas agudas.

Los hongos han sido identificados en el L.P. Bucal (237-115-166). Para Hatchuel y Col. (115) la infección por cándida en el L.P. no guardaría relación con las formas erosivas o ulcerativas. Encontraron infección candidiásica en el 17 % de los L.P. ulcerados, en el 16 % de los no ulcerados

y en el 40 % de las estomatitis liquenoides inespecíficas. Reconocen estos autores, una mayor predisposición para la incidencia de *Cándida albicans* en el L.P. y en las estomatitis liquenoides.

Krogh y Col. (166), aislaron e identificaron la especie de hongos y su biotipo en leucoplasias y L.P. bucal. De 19 L.P. estudiados, el 37 % tenía hongos. el hongo más frecuentemente aislado fue *Cándida Albicans* (82 %) y luego otras especies como: *C. Tropicalis*, *C. Pintolopesii*, *Toruplosis Glabrata*, *Saccharomyces Cerevisiae*. Los biotipos encontrados en el L.P. fueron: el 117, 175, 355 y 274. También tomaron muestras de sectores no lesionados en pacientes con L.P. y sólo encontraron hongos en uno de cada tres pacientes.

Algunos autores no consideran a la infección con hongos un factor de importancia ya que encontraron una prevalencia de entre el 37 y el 50 %. Estos valores son similares a los encontrados en la población normal. (115).

B) Carcinoma Espinocelular sobre Liquen Plano.

La transformación maligna del L.P. fue ignorada por los autores clásicos, pero de hecho es la complicación mayor de la afección y sobre todo de su localización bucal. darier estableció una diferencia bien neta entre leucoplasia, estados precancerosos y el L.P., afección benigna, ésta última que no conduce jamás al cáncer. Gaté, Bertoye y michel



escriben en 1935, que el L.P. bucal no degenera prácticamente jamás. Pautrier (1936) advirtió la posibilidad de epitelomas sobre el L.P. bucal pero piensa que "son debidas a irritaciones dentarias o a una sífilis subyacente y no representan más que una coincidencia con el L.P.". (175).

En 1958 Ranstrup y Pindborg recuperan las ideas de Darier. Bazex y Dupré escriben a propósito del L.P. que "las lesiones leucoquetóticas situadas sobre la mucosa no degeneran jamás en epiteloma" idéntica afirmación realiza Golé (175).

La aparición de epitelomas sobre el L.P. bucal, ha sido señalada por gran cantidad de autores como: Hallopeau (1910), Bettman, Mikulicz y Kümmel, Williger (1922) Montgomery y Culver (1929), Saad (1931), Simon, Watrin (1937). Selon Schuerman, los casos eran de un número de 10 en 1939. En 1953, Lattès, Vrasse, Cernéa y Vigneul aportaron 4 nuevos casos y reafirman 13 observaciones de la literatura anterior. En 1965 Koberg cuenta 48 casos publicados y adjunta 3 casos personales. (175)

Comparado con la frecuencia del Liquen Plano, el número de casos de evolución maligna es despreciable estadísticamente y por ello justifican la calificación de casos excepcionales atribuidos, por ciertos autores, a la cancerización.

Grinspan y Col. (105) observan que sus 8 casos de epitelomas han aparecido sobre formas "Atípicas" esen-

cialmente atróficas y erosivas, por ello sobre 65 L. Atípicos les aportan una incidencia del 12,3 % para estas formas y un 0 % para las formas Típicas o clásicas. En versiones posteriores sobre 77 L.P. Atípicos, 11 de ellos desarrollaron epitelomas espinocelulares lo cual representa una incidencia del 14,28 % y sobre 134 L. Atípicos el porcentaje de transformación fue del 11,2 %.

Andreasen y Col. (5) sobre 115 L.P. no encontraron transformación. altman y Perry sobre 128 L.P. encontraron 1 caso de transformación (0,8 %). Sugar y Bánóczy sobre 36 casos de L.P. encontraron un carcinoma (3 %). Rohde sobre 207 L.P. encontró 6 cánceres o sea un 3%. Warin Sobre 53 L.P., 4 se transformaron en carcinoma o sea el 7,5 %. Dechaume, Payen y Pirion sobre 50 L.P. hallaron 5 carcinomas es decir el 10 %.

Pero estas cifras tienen un valor aproximado, ya que ellas dependen notablemente de la orientación quirúrgica, cancerológica o clínica de los autores, pudiendo pasar desapercibido y dependiendo del grado de evolución del carcinoma, que se originó sobre el Liquen.

Existen además muchos casos no publicado, por ejemplo en el servicio de Pierre Cernéa y bajo su dirección se han visto más de 30 casos de epitelomas sobre L.P. (175).

El carcinoma espinocelular sobre un L.P. bucal, no aparece nunca sobre un L.P. maculo-papuloso o típico o

clásico o quiescente o de aparición reciente, en cambio es muy frecuente que aparezca sobre un liquen de larga data después de varios años (10 ó 40 años como en un caso de Périn y col.), excepcionalmente 1 ó 2 años. siempre se originan en un L.P. atípico (175-105) de forma erosiva, eritematosa y atrófica o queratósico con verrugosidades y sectores atróficos.

El epiteloma aparece en ambos sexos en los sitios de predilección del L.P: mucosa yugal, lengua, encía, labios, paladar y luego piso de boca. también se describen múltiples localizaciones simultáneas o sucesivas. La frecuencia de las metástasis ganglionares, no presentan diferencias notables con los epitelomas nacidos en mucosa sana. Pueden además encontrarse en el análisis de los casos, tabaquismo, trauma dentario o protético, tratamiento arsenical o radioterapia. Muchos autores hacen hincapié en la atrofia de la mucosa bucal en el L.P., la cual predispondría a la intervención de otros factores carcinogénicos.

El epiteloma en superficie, de aparición reciente sobre el L.P. casi siempre tiene un aspecto que le es característico, el cual permite hacer el diagnóstico de cancerización del Liquen. A nivel de la mucosa yugal se ve como una lesión finamente vegetante con aspecto moteado, es decir constituido por pequeños elementos blanquecinos, leucoqueratósicos en sus partes más prominentes, los cuales asientan

sobre mucosa ligeramente eritematosa, más o menos irregular pero generalmente bien delineada.

La aparición de esta lesión puede ser asintomática o acompañarse de síntomas subjetivos como, dolor al estiramiento y a la palpación, la superficie de la lesión es más o menos rugosa, pudiéndose detectar a veces una muy ligera infiltración superficial.



Fig. 34 L.P. queratótico y atrófico de dorso lingual sobre el cual desarrolló una lesión vegetante que histológicamente es una Papilomatosis oral florida y un Carcinoma espinocelular microinfiltrante.

Histológicamente este puntillado blanquecino corresponde a enormes yemas o botones epiteliales neoformados espesos y caprichosamente ramificados, descendiendo profundamente en el seno de un corion congestivo y ocupado por un infiltrado compacto. La arquitectura del epitelio se ve trastocada por la formación de torbellinos, centrados por perlas córneas. Las células epiteliales son de tamaño irregular presentando anomalías nucleares y a veces monstruosidades, se encuentran raramente mitosis en el espesor del epitelio a

distancia de la capa basal y tiene pocas disqueratósicas contrariamente a lo que vemos en la enfermedad de Bowen. En la periferia de estas lesiones se encuentran lesiones de L.P. de tipo más o menos atrófico. (175).

La lesión puede permanecer en el estado de carcinoma in-situ (o displasia epitelial) durante un tiempo variable en el orden de varios meses. Luego en uno o en varios puntos estos botones epiteliales crecen y dan digitaciones que se ramifican y se desordenan e invaden el corion. (105-175).

El aspecto clínico no ha cambiado, la lesión pasa a un estado de carcinoma microinvasor.

Poco a poco la lesión puntiforme se infiltra y se sobreeleva volviéndose su superficie netamente queratótica, la histología muestra un epitelioma francamente infiltrante de tipo espinocelular más o menos diferenciado. En su avance la lesión toma un aspecto clínico ulcero-vegetante característico del carcinoma espinocelular infiltrante pudiéndose ver en su periferia la característica mancha eritematosa y puntillada.

Es naturalmente necesario extraer o electrocoagular estas lesiones que se extienden más allá del tumor para evitar una recidiva rápida a partir de estos Carcinomas in-situ residuales. Así mismo estos pacientes requieren de un control clínico regular y prolongado. (175).

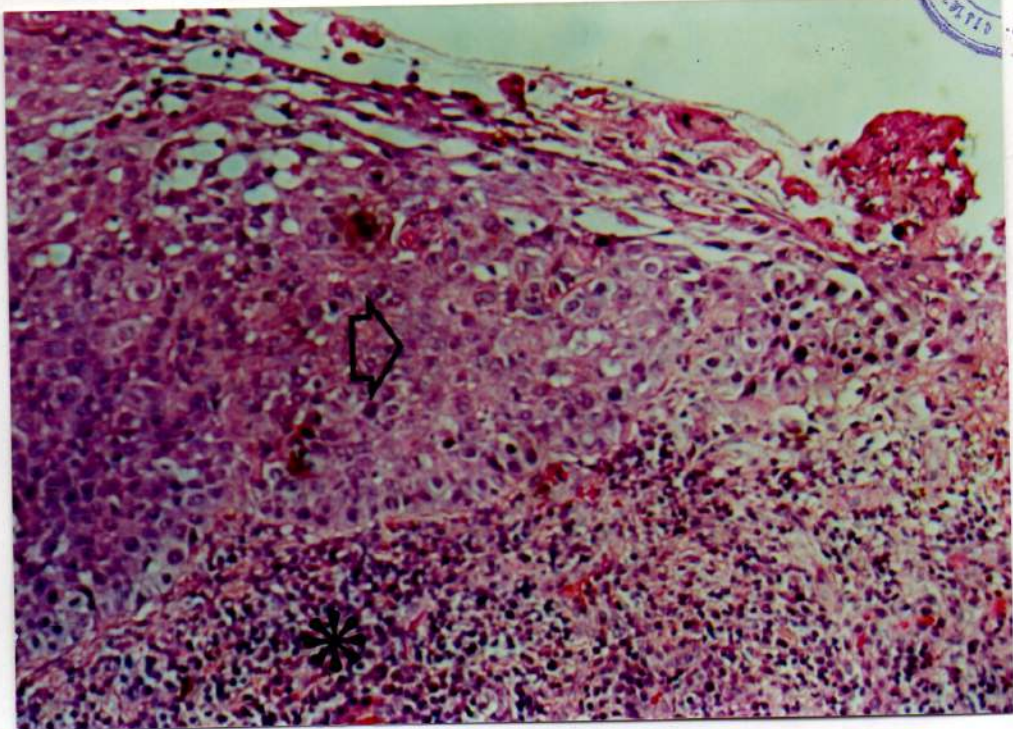


Fig. 35 Fotomicrografía de un carcinoma in-situ (flecha) Epinocelular sobre un L.P. Obsérvese el epitelio con cambios displásicos y por debajo el infiltrado (asterisco) característico del liquen. H.E. 40 X

c) La Papilomatosis oral Florida sobre el Liquen Plano.

La existencia de tumores hiperplásicos simples, como las verrugas y el condiloma acuminado, en el L.P. bucal, han sido descritas por Schuerman, Greither y Hornstein en 1966. (175). También en el servicio de Cernéa relatan haber visto lesiones producidas por el virus del papiloma humano (HPV) sobre lesiones del L.P.

En ciertos casos no se trata más que de una pequeña formación aislada, pero otras veces toma el aspecto de una verdadera lesión papilomatosa tendiente a tenderse lentamente y a invadir gran parte de la mucosa. Esta lesión está

constituida por múltiples protuberancias vegetantes, digitiformes o más o menos globulosas, separadas por depresiones que podemos sondear. La superficie está más o menos queratósica y el color puede variar de rosa opalino a blanco mate, con sectores inflamados de un rojo vivo. La presión de los elementos dentarios o de la prótesis tiende a aplastar la masa vegetante que es indolora, blanda a la palpación, a veces un poco infiltrada pero no indurada ni sangrante.

El diagnóstico histológico es de Papilomatosis Oral Florida. Grinspan y col (105) han visto 6 casos de liquen transformado en Papilomatosis Oral Florida, circunstancias comentadas ya en 1966. Scheicher-Gatton, señalaron la coincidencia de una papilomatosis carcinoide de la mucosa bucal (actual papilomatosis florida) con L.P. Bucal. Por último en el servicio de Cérnea también observaron esta afección (175)

La histología muestra un epitelio acantósico, a menudo regular, con papilomatosis. Los clavos epiteliales se hacen gruesos y redondeados, con aspecto de pata de elefante y las papilas coriónicas se adelgazan y se ramifican. El epitelio presenta una capa paraqueratósica; en las capas intermedias del epitelio las células son grandes y claras, a veces vacuolizadas y contrastan con las capas más profundas que presentan células pequeñas y son ricas en mitosis. El límite inferior está siempre bien neto.

Cabe reiterar que no todos los autores están de

acuerdo acerca del riesgo de transformación maligna del L.P. tema que sigue siendo motivo de controversia. Numerosas investigaciones publicadas han sido cuestionadas por la comunidad científica, ya sea porque la información manejada era considerada inadecuada, como porque se verificaba falta de confirmación histológica del L.P.

Krutchkoff y col (167) revisaron en forma crítica la literatura y de acuerdo a sus estrictos criterios, sólo 15 de 223 casos publicados eran "aceptables". Notaron 8 casos en los cuales estaban presentes factores carcinogénicos. Ellos afirmaron que eran insuficientes las evidencias para probar que el L.P. es pre-maligno "per se"; sin embargo aceptaron la idea de que personas con L.P. pueden ser más susceptibles al cáncer por la influencia de otros carcinógenos. De acuerdo a esta visión la cual es compartida por otros autores el L.P. no sería considerado una lesión premaligna.

Entre los factores extrínsecos que pueden intervenir favoreciendo esta transformación podemos mencionar el tabaco, el alcohol, los traumatismos crónicos, las radiaciones ultravioletas, la infección por *Cándida Albicans* y la presencia en el medio bucal de carcinógenos químicos.

La infección por *Cándida Albicans* ha sido asociada con el desarrollo maligno en la leucoplasia (237), los hongos han sido identificados en el L.P. Bucal (237-115-166), posteriormente se ha demostrado como *cándida albicans* cataliza

la formación de N-nitrosobenzilmethylamine por lo cual jugaría un rol importante en la carcinogénesis oral (165-227-129).

Es bien conocida la importancia de la saliva en el mantenimiento de la salud bucal. Esto se pone en evidencia en aquellos pacientes con xerostomía, los que, a menudo, desarrollan caries rampantes, inflamación e infección de las superficies mucosas.

Además de la función protectora de la saliva, recientes trabajos indican que bajo ciertas circunstancias pueden ser generadas por la saliva sustancias tóxicas.

En este campo el mayor interés se ha focalizado en la posible formación de N-nitrosaminas en la saliva humana ya que estos componentes son reconocidos como potentes carcinógenos químicos. (256)

La saliva total contiene nitratos (NO_3) y nitritos (NO_2). La cantidad de nitratos segregados por las glándulas salivales está directamente relacionado con la cantidad de nitratos ingeridos los cuales se encuentran fundamentalmente en los vegetales tales como remolachas, espinacas, rabanitos y apios. Estos nitratos en la cavidad bucal son convertidos en nitritos por la flora microbiana bucal. El nivel salival de nitritos es mayor en personas con mal higiene bucal y aumenta con la edad. (281)

En el medio bucal existen componentes nitrosables como las aminas, las amidas y las guanidinas, las cuales



reaccionan con los nitritos y constituyen los componentes N-nitroso tales como las N-nitrosaminas, dichas sustancias son carcinogénicas. (281)

El ión tiocianato presente en la saliva es un poderoso catalizador de la reacción de nitrosación y su concentración aumenta notablemente en fumadores, lo cual explica la alta formación de N-nitroso componentes en estas personas a pesar de sus bajos niveles salivales de nitritos. (82).

Tales carcinógenos podrían actuar en combinación con el proceso constante de degeneración-reparación característico del Liquen Plano (192) y como dicen Kaplan y Barnes (149) un incremento en la síntesis de ARN por el constante recambio del epitelio del L.P. bucal, ofrece un medio propicio para el desarrollo de clones neoplásicos (227).

Holmstrup y col. (125) presentan un trabajo sobre 611 pacientes los cuales fueron seguidos por un período entre 1 a 26 años. Durante dicho seguimiento nueve pacientes (el 1,5 %) desarrolló carcinomas de células escamosas en áreas de L.P. La edad de los pacientes estuvo entre 56 y 79 años y los años de seguimiento entre el diagnóstico del carcinoma fue de 4,9 a 24 años (10 años la media). La incidencia de cáncer bucal en una muestra de la población danesa de similar tamaño, edad y tiempo de seguimiento, fue de 0,18 (0.11 F y 0.07 M). Los casos de L.p. mostraron un incremento de 50 veces en

relación a la población general

(F 70, M 40 veces). El número de casos de cáncer fue significativamente mayor, por lo cual el L.P. oral cumple con los requisitos previstos por la OMS para ser considerada una condición premaligna; entendiendo como tal a un "estado generalizado asociado con un riesgo significativamente mayor de cáncer". (308-8)

En conclusión, en la actualidad se podrá discutir si el carcinoma en pacientes con liquen se produce por la evolución de la afección "per se" o por la influencia de factores extrínsecos en una mucosa predispuesta; pero ya no se discute que la incidencia de transformación maligna en estos pacientes es mayor que en la población general. Es esta la complicación que puede sufrir el L.P. en su evolución, por lo cual es de fundamental importancia el seguimiento de dichos pacientes con el fin de detectar cambios malignos iniciales mejorando así el pronóstico de los mismos.

I.3.9 ETIOPATOGENIA DEL LIQUEN PLANO.

Las causas de la aparición permanecen desconocidas hasta hoy. Tal como ocurre con todas las afecciones de origen misterioso, se han publicado numerosas teorías etiopatogénicas, basadas en observaciones clínicas, microscópicas, de hechos experimentales o de resultados terapéuticos. Pero ninguna de esas teorías ha llegado a explicar íntegramente el fenómeno aunque todas aportan datos interesantes para el conocimiento de la biología del Liquen Plano.

Sin llegar a desarrollar teorías y partiendo de observaciones microscópicas un grupo de autores considera que el origen del L.P. es epitelial y otro que el origen es coriónico. Un tercer grupo utilizando técnicas histoquímicas estudiaron el metabolismo tisular en el L.P.

Los autores que sostienen que el **origen es epitelial** son principalmente: Thyreson y Moberger (285) y Sarkany y Gaylarde (247). Los primeros sugieren que el proceso patológico afecta primariamente las células basales y que el infiltrado inflamatorio es secundario. Los segundos muestran en estudios ultra-estructurales que la degeneración hidrópica de las células basales puede ocurrir en ausencia del infiltrado inflamatorio y sin ninguna interrupción de la membrana basal. La ruptura de la membrana basal ocurre en presencia de un marcado infiltrado dérmico.

Los que sostienen, en cambio, que el **origen es coriónico** fueron: Darier, Sabouraud y Kyrle. Los primeros consideraban que el L.P. era una enfermedad primitivamente dérmica y que los cambios epidérmicos eran secundarios a los cambios coriónicos como el infiltrado inflamatorio. (94).

Kyrle pensaba que los cuerpos coloides derivaban de haces colágenos degenerados.

En realidad la dermis subyacente en el L.P. no ha sido objeto de estudios tan exhaustivos como los cambios epiteliales. Se han descrito cambios inflamatorios y reacciones inflamatorias difícilmente correlacionables. Menos aún se conocen datos que puedan contribuir a explicar si las alteraciones epidérmicas antes mencionadas son producidas primariamente o secundarias a modificaciones de la dermis subyacente.

El metabolismo tisular en el Liquefación Plano: fue estudiado por Black y Wilson Jones (26), analizaron 18 biopsias de L.P. hallaron una marcada depresión de la actividad de las enzimas respiratorias en la epidérmis afectada como la figura más sorprendente. Utilizaron en esta investigación técnicas para demostración de citocromo oxidasa, Succino-dehidrogenasa y NAD diaforasa.

En las áreas afectadas las células se encuentran aumentadas de tamaño. No hay aumento de las enzimas hidrolíticas asociadas a la actividad lisosomal, como las esterasas inespecíficas y la fosfatasa ácida (26).

Por su parte Heiden y col. (120) también encontraron una disminución de las enzimas respiratorias: NADH₂ diaforasa, glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa y actividad de glutamato deshidrogenasa.

Shklar (120) encontró un incremento metabólico expresado por un aumento de la actividad lacticodhidrogenasa. También se ha observado una alteración en la composición expresada por el contenido de ADN y fosfolípidos de la piel.

Marks y col. (192) estudiaron la cinética de las células epidérmicas en el L.P., utilizando titriato de timidina y observaron que la periferia de las pápulas los queratinocitos adquieren formas de huso; y piensan que ello puede representar un fenómeno de curación. No así en el centro de las pápulas, donde se ha perdido la capacidad generativa de la epidermis a consecuencia de la erosión de la capa de células basales y tiende a comportarse metabólicamente, semejante a la parte superior de la epidermis y a la capa de células granulosas.

Autores como Lever, Pinkus y Mehregan sugieren que el turnover de las células epidérmicas está disminuido en el L.P. (94).

a) Relación entre L.P. y factores generales y locales.

- Liquen Plano y diabetes mellitus.

La relación entre L.P. y diabetes es un tema controvertido entre los distintos investigadores: algunos encontraron una relación entre ambas patologías y otros en cambio consideran que son fenómenos independientes.

Entre los primeros cabe citar a Grinspan y col. (108) quienes encontraron que el 38 % de 61 pacientes con Liquen Plano Erosivo eran diabéticos. En otra investigación los mismos autores comprobaron que el 85 % de 33 pacientes con L.P. tenían defectos en la tolerancia de los hidratos de carbono. Por su parte Kovesi y Banoczy (163) hallaron que el 13,9 % de 129 pacientes con L.P. presentaban una alteración en la tolerancia de los hidratos de carbono.

Sin embargo, Christine y col. (51) examinaron la tolerancia a la glucosa en un grupo de 123 pacientes con L.P. bucal, y lo compararon con pacientes con otras patologías y con la población general. Descubrieron que un 14 % de los pacientes con L.P. eran diabéticos (según el criterio de OMS). Este porcentaje no difería significativamente con el porcentaje de diabéticos que presentaban otras patologías bucales o con el de la población general. Tampoco encontraron relación entre la alteración de la curva de tolerancia a la glucosa y la antigüedad del Liquen Plano.

Ya anteriormente, otros autores (127) habían cuestionado el posible síndrome L.P. bucal y diabetes, ya que entre 316 pacientes con L.P. bucal (sin especificar de qué tipo), sólo encontraron un 13 % de diabéticos (325).

Nigam y col. (205) estudiaron la respuesta de la insulina plasmática al estímulo glucemiante oral en pacientes con L.P. bucal no tratado. Y encontraron que la curva de tolerancia en el 70 % de los pacientes fue normal, en el 27 % estaba alterada y un 4 % de los pacientes eran diabéticos.

Los niveles medios de insulina en sangre fueron idénticos en pacientes con tolerancia normal, intolerancia o diabéticos previos a la prueba. Luego de la sobrecarga de glucosa en los pacientes diabéticos y con intolerancia, se observa una respuesta retardada y más prolongada por lo tanto hay una hiperinsulinemia retardada. Una vez superada la prueba, los diabéticos y aquellos con tolerancia a la glucosa alterada tienen menores valores de insulina que los pacientes normales, lo cual está relacionado con la hiperglucemia de estos pacientes.

La controversia entre los diferentes autores puede tener origen en diferentes criterios para diagnosticar la diabetes.

Además debemos tener en cuenta que la diabetes es más frecuente en mujeres de 55 ó 60 años en adelante, edad en la cual el L.P. tiene un pico de frecuencia.

Pero más allá de la incidencia de la diabetes en los pacientes con L.P. es importante tener en cuenta que si el paciente con L.P. tiene diabetes es fundamental el tratamiento y el control de la misma, ya que ésta va a influir notablemente en el curso del liquen; de este modo el liquen podrá hacerse erosivo en períodos de hiperglucemia y volverse maculoso cuando se controla la misma.

- El Liquen Plano y la hipertensión.

Lynch (185) fue el primero en llamar la atención sobre la asociación del L.P. cutáneo con la hipertensión. Posteriormente Grinspan y col. (108) y Howell y Rick (127) observaron esta relación.

Christensen y col. (50) realizaron un trabajo importante sobre 121 pacientes con L.P.; determinaron la presión sanguínea arterial y compararon estos valores con los encontrados en la población adulta general y no encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Posteriores publicaciones asocian el L.P. al uso de drogas hipotensoras. (78-173).

Lamey (173), presenta 3 casos de L.P. bucal-diabetes e hipertensión y concluye considerando las lesiones bucales, como reacciones de tipo liquenoide producidas por la medicación utilizada para el control de su diabetes e hipertensión (bendrofluazida, clorpropamida, espirinolactona o la

furseמידa).

- El Liquen Plano y las hepatopatías.

Un número importante de investigadores han notado la correlación entre el L.P. y afecciones hepáticas (239-284) Reborah y Rongioletti (233) encontraron que el 13,5 % de 37 pacientes con hepatitis crónica activa, tenía Liquen Plano.

Scully y col. (254) publican que el 8 % de 113 pacientes con L.P. tenía pruebas de función hepática anormales (por lo menos una enzima) a pesar de no exhibir ninguno de estos pacientes evidencias clínicas o bioquímicas de enfermedad hepática.

Korkij y col. (162) encontraron que el 2,2 % de los 136 pacientes con L.P., tenían una o más respuestas anormales a los test de función hepática, compatibles con hepatitis crónica activa, así como ninguno de los 272 pacientes de control mostró anormalidad. Aún cuando represente un pequeño incremento sobre los controles, es considerablemente mayor que la incidencia de la hepatitis crónica activa en la población general (aproximadamente 0,003 %) las alteraciones hepáticas más comúnmente asociadas con el L.P. son la hepatitis crónica activa y la cirrosis biliar primaria.

La cirrosis biliar primaria es una anormalidad hepática crónica con manifestaciones clínicas que incluyen

ictericia, hepato y esplenomegalia, hiperpigmentación xantoma, fatiga y prurito. Están elevados los niveles de enzimas hepáticas incluyendo la fosfatasa alcalina y las aminotransferasas séricas. Esta es una colagenitis destructiva crónica que puede llevar a la hipertensión portal y eventualmente a la cirrosis. Su causa es desconocida, pero como en el caso del L.P., se han sugerido bases autoinmunes, por su asociación con otras enfermedades autoinmunes, tales como el síndrome de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto, así como la hipergammaglobulinemia, los complejos inmunes circulantes y la presencia de autoanticuerpos. Uno de los tratamientos más comunes para la cirrosis biliar primaria es la administración de D-penicilamina droga que es capaz de producir reacciones liquenoides.

Graham-Brown y col. (101) publican 5 casos de L.P. y cirrosis biliar primaria y sólo en un paciente la D-pencilamina había sido administrada antes del desarrollo del L.P.

A pesar de no existir pruebas de una relación entre el L.P. y enfermedades hepáticas crónicas (específicamente Hepatitis crónica activa y cirrosis biliar primaria) hay algunas evidencias de su coexistencia simultánea por lo tanto debemos interrogar a nuestro paciente con L.P. sobre su función hepática y solicitar entre los análisis de rutina pruebas para verificar la función hepática.



- Liquen Plano y otras alteraciones generales.

Existen trabajos que asocian al L.P. con otras afecciones como: urolitiasis (110), deficiencias de vitaminas B1, B6 y C (139). También fue asociado con anemia (163) y con el hipertiroidismo (175).

- El Liquen Plano y los factores irritativos locales.

La erupción del L.P. puede verse condicionada en su evolución por factores externos como traumatismos o irritaciones mecánicas, galvánicas, por la acción química de ciertas sustancias o materias, por las radiaciones luminosas o terapéuticas. Es lo que los autores franceses denominan fenómeno de Koebner. (175).

Es un hecho de frecuente observación clínica, ver la relación entre un factor irritativo local como puede ser un borde filoso de un elemento dentario, dientes en malposición obturaciones o prótesis incorrectas, el electrogalvanismo, la enfermedad periodontal, la presencia de placa bacteriana por una higiene bucal defectuosa, trastornos tróficos provocados a distancia por focos de infección periapical y una lesión de Liquen Plano erosiva o queratótica en contacto con las mismas; como así también puede la regresión de estas lesiones una vez eliminado el factor traumatizante. (56)

Las amalgamas podrían actuar por varios

mecanismos:

1_ a través de la superficie rugosa y despulida que permite el depósito de la placa bacteriana y a su vez ésta actuando como irritante microbiano.

2_ con su superficie irregular produciendo irritación mecánica sobre la mucosa.

3_ la producción de microcorrientes electrogalvánicas con otras obturaciones que pudiese presentar el mismo paciente.

4_ por un mecanismo inmunoalérgico a algunos de los componentes de la aleación o al mercurio (136). James y col. (136) observan que en todos sus pacientes, las amalgamas tenían más de 5 años y que su superficie estaba despulida y corrohída lo cual provoca una liberación continua de iones mercurio.

Bánóczy y col. (15) prefieren la denominación de lesiones blancas electrogalvánicas, ya que las mismas desaparecen o regresan cuando las obturaciones metálicas son cambiadas.

Una de las posibilidades terapéuticas era la de cambiar las obturaciones de amalgama por obturaciones de composite u otras.

Lind (180) presenta un trabajo en el cual 17 pacientes presentan reacciones liquenoides relacionadas topográficamente con restauraciones de composite. En 8 de

estos pacientes, los composites habían sido colocados para reemplazar amalgamas, las cuales anteriormente ya habían provocado reacciones liquenoides. Los otros 9 pacientes no tenían historia de lesiones liquenoides previas. En 13 de estos pacientes llevan a cabo el reemplazo de las obturaciones por incrustaciones y coronas de porcelana y se encontró remisión completa en 4 pacientes, remisión parcial en 5 pacientes y en 4 pacientes las lesiones se mantuvieron estables. Concluyen en que el composite puede ser considerado factor etiológico de reacciones liquenoides. El mecanismo patogénico podría ser: alergia de contacto al formaldehído que se encontró en la superficie de composites activados con luz ultravioleta y los químicamente activados. Otro posible factor patogénico, es el depósito de placa bacteriana en la superficie de composites-mal pulidos. (180).

Las caries, el tártaro, las prótesis removibles y el tabaco pueden actuar desencadenando o modificando un L.P. pre-existente. El tabaco ya sea por el hábito de fumar o de masticarlo en un paciente con L.P. provoca la formación de líquenes queratóticos o verrugosos. Las radiaciones ultravioletas influyen como irritantes en los L.P. de localización labial y en encía vestibular.

b) Teorías etiopatogénicas:

- Teoría infecciosa:

Dentro de la teoría infecciosa hay autores que consideran que el L.P. tiene un origen bacteriano y otros origen viral.

La etiología bacteriana del L.P. fue sugerida por el cultivo de bacilos anaeróbicos Gram - en 25 de 28 pacientes con L.P. cutáneo (135). Se han detectado en cortes en fresco de pacientes con Liqueen espiroquetas, pero ninguno de estos resultados han sido confirmados. (178)

En un estudio ultraestructural, Brody (1965), describe estructuras semejantes a varillas entre las células epidérmicas bajas y alrededor de los capilares. Considera que estas estructuras son bacterias (39) pero un nuevo estudio en 1969 sólo las encontró en 7 de 42 L.P. papulosos.

Pautrier (215) publicó los resultados constantemente negativos de 21 ensayos de transmisión del L.P. por inoculación dérmica o por escarificación con un triturado de pápulas liquenianas. En 1933 publicó los resultados igualmente negativos en cuanto a inoculaciones de pápulas o de líquido cefalorraquídeo de enfermos con liquen en cerebro y en el conducto raquídeo de conejos y de monos (216)

La teoría bacteriana hoy se encuentra descartada por casi todos los autores ya que no se describen contagios, ni manifestaciones endémicas de la afección. No obstante los microorganismos podrían estar presentes como oportunistas.

Por otra parte, **la etiología viral** fue

sostenida, entre otros autores por, Swanbeek y Thyresson (1964), Johnson y Fry (1967) y Sarkany y Gaylarde (1970) (94) los cuales encontraron la presencia de partículas laminadas intranucleares en las células epidérmicas y sugiere que podrían ser de origen viral. Pero también estas inclusiones han sido registradas en otras numerosas afecciones tales como soriasis, condilomas acuminados, cánceres de cuello de útero, querotoacantomas, etc. (94-175).

Ellis F. (1967) observó que estas inclusiones intranucleares no contienen ácidos nucleicos; estos resultados sugieren que no son virales. (70).

Ormea A. y Apra intentaron efectuar inoculaciones en la membrana corioalantoidea del pollo y obtuvieron lesiones de tipo inflamatorio. No obstante todas estas observaciones requieren confirmaciones.

Desde el año 1985 hasta hoy se ha logrado un marcado progreso en el estudio de los virus, en particular con el uso de la técnica de hibridización, pero debemos ser cautos en la interpretación de dicho datos. Por ejemplo se ha demostrado la presencia del virus del papiloma humano (HPV 11,6 y 16 relacionado) en el 87 % de los L.P. bucales. También se encontró HPV 1, 2, 4, 6, 11, 13, y 18 en el L.P. Jontell y col. en 1990 (144) utilizando Souther blot hibridización en 20 lesiones de L.P. erosivo, encontraron el HPV tipo 11 en 6 de las lesiones, no detectando la presencia de los tipo 6, 16 ni

18. Utilizando la técnica PCR (Polymerase chain reaction) para HPV-6, 11, 16 y 18; el HPV-11 fue detectado en 8 de las muestras y el HPV-6 en 5 y el HPV-16 en 3 de las muestras. Es decir que mediante la prueba PCR el 65 % de las muestras fueron positivas para el HPV-DNA. No obstante el virus del HPV fue encontrado en la mucosa normal de pacientes aparentemente sano y en otras lesiones queratóticas lo cual sugiere que el HPV podría replicarse en el tejido epitelial el cual actuaría como reservorio y no ser necesariamente un agente causal.

- Teoría medicamentosa:

Hace muchos años que se conoce que una variedad de drogas podrían provocar erupciones denominadas "reacciones liquenoides", las cuales clínicamente e histológicamente recuerdan al L.P. Tienden a manifestarse más frecuentemente en piel, con poca tendencia a dar lesiones de mucosas (2). En la histología pueden encontrarse eosinófilos, como también una eosinofilia en sangre periférica.

En algunos casos se ha demostrado que el mecanismo de acción sería fotoalérgico, cuando además de la droga haría falta una exposición solar.

Se ha comprobado que son factores desencadenantes, además del oro, el bismuto, el arsénico, antipalúdicos (cloroquina, quinina, etc), antiparasitarios (quinacrina-

atebrina, antimoniales, etc), tranquilizantes o neurolépticos (fenotiazinas, etc), antiinflamatorios (amifenazol) metildopa, clorotiazida, etc. (75-2-175).

También se ha asociado la génesis del Liqueen a la ingesta de penicilamina en pacientes con cirrosis biliar primaria (la cual se sabe es inhibidora de la Glucosa 6-P-Dehidrogenasa).

El uso de drogas antihipertensivas captopril y enalapril (78), en cuyo caso tendría especial interés ya que muchas veces se ha visto asociado el L.P. con la hipertensión.

También se lo encontró asociado a la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos. Potts y col. (225) observaron que el 30 % de los pacientes con el L.P. erosivos estaban tomando antiinflamatorios no esteroideos. La suspensión de esta medicación condujo a la resolución, o a un marcado mejoramiento clínico de los pacientes con L.P. erosivo. Sus resultados indican que el L.P. puede ser agravado o precipitado por drogas antiinflamatorias no esteroideas y que la suspensión de las mismas mejora el cuadro clínico.

La mayor parte de los autores coincide en que la suspensión de la droga interactuante, mejora el cuadro, pero quedan lesiones de L.P. maculoso, por lo cual coinciden en opinar que las drogas actuarían como agentes desencadenantes de un L.P. latente o agravando un L.P. preexistente (78-88-225-172) y no una simple relación causa-efecto.

- Teoría neurogénica:

La teoría neurogénica tuvo notable importancia en el pasado.

En favor de la teoría propiamente neurológica, del origen nervioso cerebro espinal o neurovegetativo, cabe citar algunos líquenes zoniformes y en cavidad bucal los cuales se encontraban relacionados muchas veces con la irritación crónica de una raíz nerviosa por un tumor paravertebral o la irritación en el tratamiento quirúrgico, o en una punción lumbar o por radioterapia radículo-medular. (105)

También el L.P. ha sido asociado con ciertas enfermedades neurológicas como la siringomielia, parálisis bulbar, neuropatías periféricas, etc.

Pero los argumentos más convincentes son aportados por las intervenciones de histopatología nerviosa de Pautrier (216), de Ormea (212) y de Decahume y Payen (55) entre otros, que encontraron en el L.P. alteraciones de tipo hiperplásico e hipertrófico de las fibras nerviosas mielínicas y amielínicas con aumento del número de fibras, tumefacciones, tortuosidades, vacuolización, aumento del número de células de Schwann y de las células de Merkel-Ranvier.

Según Ormea (212) todo el sistema vegetativo de la piel estaría alterado. El tejido cerebro espinal estaría mas alterado que las fibras nerviosas de las vecindad de las pápulas, lo cual estaría a favor de un ataque primitivo del

mismo. También encontró lesiones a nivel de los ganglios simpáticos: gran número de células polinucleadas y "desarmonía de las prolongaciones" con "fenómenos en balón" y formaciones en rejillas pericelulares.

Garcovich (90) a través de cortes semifinos que permiten mejor el estudio de alteraciones estructurales, confirma la presencia de estructuras nerviosas en las pápulas, que luego quedan posiblemente englobadas en el infiltrado. En las fibras nerviosas contiguas al infiltrado se ven mínimas alteraciones estructurales (ensanchamiento axónico), rarefacción de neurofilamentos y de neurotúbulos, presencia de numerosas prolongaciones y duplicación de la lámina basal de la célula de Schwann las mismas pueden considerarse secundarias al proceso inflamatorio local.

Particular interés merecen las alteraciones ultraestructurales notadas por debajo de la pápula dérmica del L.P. en la vaina mielínica de algunos pequeños troncos nerviosos. Se trata de alteraciones específicas, observadas en varias neuropatías periféricas ya sean estas hereditarias o producidas por el daño de la vaina mielínica sin daño axónico, las mismas reflejan procesos de degeneración y regeneración segmentaria de las bandas mielínicas observadas en condiciones normales y que se asocian a actividad macrofágica y reparativa, respectivamente de las células de Schwann, que llevan por último a la neoformación de vainas con alteración tipo "bulbo

de unión" (90).

Tales formaciones reflejan más que un involucramiento primario del SN Periférico, una alteración del mismo, secundario al proceso inflamatorio. Así lo confirman también los datos obtenidos con estudios neurofisiológicos, que han excluido el compromiso de la fibra sensitiva y del sistema cerebro-espinal en la pápula que había sido observada precedentemente en los estudios con impregnación argéntica. También las fibras post-ganglionares autónomas y somáticas se han demostrado íntegras. En este punto la hipótesis sobre la génesis neurógena del L.P. no parece poder sostenerse y la hiperplasia de células argentafines observada en el pasado podría ser explicada, al menos en parte por la hiperplasia de las células de Langerhans documentadas en pacientes con L.P. (90).

- Teoría sicosomática:

La mayoría de los autores aceptan el innegable rol del siquismo en la génesis del L.P. Ello deriva de la observación general de que los sujetos afectados presentan casi siempre un componente neurodistónico. Tienen una personalidad especial, son ansiosos, emotivos, perfeccionistas, minuciosos, muy exigentes consigo mismos, y con los demás, depresivos, estresados, insomnes, oncofóbicos, ciclotímicos, desconfiados, con sentimiento de culpabilidad y tendencia a reaccionar con



neurótica ansiedad. (87-88-175-307-95-105-44).

Esta afección puede ser la expresión de un conflicto psicológico, un sentido de culpa o agresividad reprimida que el enfermo no puede exteriorizar por causa de una inhibición y que descarga inconscientemente contra sus tegumentos y sus mucosas.

Gallini (88) relata el caso de un paciente con L.P. oral que se vuelve eritemato-ampollar después de cada visita de su esposa de la cual vive separado. Casos similares han sido descritos por Kuffer y Van Bremeersch. No siempre se logra evidenciar el motivo del trastorno psicológico en cuestión sobre todo en ciertos casos aparentemente bien equilibrados.

Allen y col. (3) realizaron un trabajo sobre 48 pacientes con L.P. y 76 pacientes control, a los cuales se les pidió contestaran un cuestionario destinado a establecer si estos pacientes vivían estresados y su tendencia a la ansiedad; y concluyeron en que los pacientes con L.P. no tienen mayor tendencia a la ansiedad, ni más acontecimientos de vida estresante, que los individuos control.

Hampf y col. (111) estudiaron el grado de disturbio mental en 56 pacientes con L.P. bucal y 44 pacientes de control, mediante el cuestionario psicológico Cornell Medical y encontró una diferencia estadísticamente significativa en el disturbio mental entre los pacientes con L.P. y los

control. La salud mental de los pacientes control fue igual a la de la población general. De los pacientes con L.P. un 48,2 % estaba mentalmente sano, el 21,4 % tenía disturbios mentales medios, el 5,4 % disturbios moderados y el 25 % tenía trastornos mentales severos.

Un surmenaje (agotamiento psicofísico) o el peso de graves responsabilidades, son suficientes para desencadenar o mantener un Liqueur. Un número importante de casos de L.P. debutan a continuación de un shock psíquico, de una emoción violenta o de un gran dolor moral, accidente grave o muerte de un pariente próximo, etc.

La mucosa actuaría como un modo de alivio para el estado de angustia y dolor.

Es un hecho de observación clínica, de que el mismo paciente suele dar testimonio, que el recrudecimiento o brote de la afección coincide con períodos de stress o excitabilidad nerviosa, así como su atenuación son períodos de tranquilidad.

El uso de tranquilizantes mayores y menores han producido mejorías notables desde el punto de vista clínico, como así también la terapia psicológica de apoyo (sin medicación) y también el uso de placebos. (175)

- Inmunopatogénesis.

La característica proximidad de un importante

infiltrado linfoide al epitelio dañado, evidencia la participación de mecanismos de inmunidad específica o adquirida en la patogénesis del L.P. (196).

La similitud histológica e inmunopatológica de los subtipos celulares del infiltrado del L.P. idipático con los de la clásica respuesta inmune de la reacción Injerto-versus-Huesped (Graft-versus-Host-Disease), ha hecho que se considere que en la patogénesis del L.P. tienen un rol preponderante los mecanismos de hipersensibilidad tardía y citotóxica donde las células "blanco" son las células basales. (84).

Ragaz y Ackerman (231) en un estudio sobre la evolución de las lesiones de L.P. encuentran la aparición de las células de Langerhans, aún antes de que se produzca el infiltrado de leucocitos en el corion y cuando los cambios de las células basales todavía no son evidentes. Las células de Langerhans han sido detectadas en lesiones de L.P. mediante microscopía electrónica, histoquímica e inmunohistoquímica. (26-221). Son células procesadoras de antígenos, las cuales subsecuentemente pasan la información a otras células mononucleares (macrófagos y linfocitos). En el L.P. parece haber contacto entre las células de Langerhans y los macrófagos, linfocitos y queratinocitos degenerados. (93).

Se ha descrito un incremento significativo de las células de Langerhans en el L.P. respecto a la mucosa normal (221-28). Sin embargo Farthing y col. (74) en un estu-

dio comparativo con inmuno-histoquímica afirman que no un hay aumento en el número total de células de Langerhans en el L.P. respecto a la mucosa normal, en cambio si hay un incremento de los antígenos clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) en la superficie de queratinocitos y células de Langerhans, lo cual sugiere que en el L.P. las células de Langerhans están inmunológicamente activas y juegan un papel en el desarrollo de esta afección. (74).

El antígeno y o los antígenos desencadenantes se desconocen, pero estudios preliminares han revelado que agentes exógenos o endógenos como drogas, virus o neuropeptidos liberados por los nervios submucosos a partir de traumas o stress psíquico pueden ser los responsables de la expresión de antígenos clase I o clase II del MHC o también de un antígeno epidérmico específico en el L.P. (LPSA) en las células epiteliales granulosa y espinosa bajas del L.P. cutáneo. (211).

Los antígenos clase I (HLA-A-B y-C) están presentes en todas las células nucleadas, bajo condiciones de normalidad.

Los antígenos clase II (HLA DR-DQ y DP) han sido identificados sobre células B, algunos macrófagos y monocitos, también en células precursoras de la médula ósea, células de Langerhans, endotelio vascular, algunos tumores, espermatozoides y células epitelio-reticulares del timo, linfocitos T activados. (117-143).

Una mayor expresión del antígeno HLA-DR ha sido asociada afecciones autoinmunes. Se piensa que juegan un rol en la inducción de la respuesta inmune. Los linfocitos B podrían reconocer un antígeno como tal, en forma directa o con la actividad concomitante de las células T. Los linfocitos T podrían sólo reconocer antígenos cuando son presentados con antígenos de histocompatibilidad clase I o II. Las células T helper-inducer requieren en la membrana de las células presentadoras de antígenos, moléculas clase II, para poder reconocer el antígeno. Las células T citotóxicas co-reconocen el antígeno en combinación con antígenos de histocompatibilidad clase I (117). Se estudiaron estos antígenos en el L.P. oral.

Hedberg y col. (117) lo compararon con una variedad de otras lesiones mucosas y encontraron que no es un marcador específico para el L.P. No obstante, observaron que no hubo reactividad en ningún caso en la capa de células basales y en todos los casos, se tiñó la capa espinosa y hubo variación en la intensidad de la fluorescencia en relación a la intensidad del infiltrado mononuclear.

Jontell y col. (143). Estudiaron el antígeno HLA-DR3 en el L.P. bucal, L.P. cutáneo y las reacciones liquenoides y encontraron que los pacientes con L.P. oral y cutáneo presentaron una mayor asociación en la combinación de antígenos HLA-A1-B8-DR3. La diabetes mellitus y la hepatitis crónica activa han sido asociadas al L.P. bucal y es conocido

también que estas dos afecciones están asociadas al HLA-DR3.

Malmström y col. (187) estudiaron la población de células que integran el infiltrado mononuclear en banda del L.P. oral y encontraron que un 79 % de las mismas son Linfocitos T (53 % LT 4 y un 26 % LT 8). (187-196-86).

Al estudiar los marcadores de actividad y producción de linfocinas e inmunoglobulinas encontraron un 81 % de las células antígeno Ia positivas. El antígeno Ia es el equivalente murino del antígeno humano clase II del MHC. Es decir que la mayoría de las células del L.P. Oral in-situ son Linfocitos T, con predominio de las T Helper-inducer y estas células se encontrarían activadas.

Los Linfocitos CD8 son más frecuentes en áreas de destrucción de células basales (86). Estas células son efectoras citotóxicas y podrían explicar la degeneración hidrópica de las células basales histopatológicamente evidente en el L.P.

En estados tempranos de lesiones de L.P. bucal, la relación entre linfocitos helper-inducer (OKT 4: Leu 3 A) y linfocitos supresor-citotóxicos (OKT 8: Leu 2 A) es mayor que en lesiones viejas, en cambio en lesiones más antiguas los linfocitos son predominantemente supresor-citotóxicos. Esto indicaría un predominio de reacciones del tipo de hipersensibilidad tardía (DTH "delayed type hipersensitivity") en la primera fase y mas tarde un predominio de las

reacciones de citotoxicidad semejantes a las que suceden en la última fase de las reacciones de rechazo a injertos (GVHD: graft-versus-host-disease). También los Linfocitos T8 han sido vistos en las capas basales y parabasales del epitelio adyacentes a áreas de erosión. (86).

Las células activadas se encuentran sobre los queratinocitos del L.P., así como en las reacciones de rechazo de injerto (84), donde los linfocitos predominantes son los supresores citotóxicos que se encuentran adheridos a queratinocitos con grados variables de degeneración. (84)

Los macrófagos en su mayoría maduros, se ven particularmente en contacto con otras células mononucleares indicando cooperación intercelular. Muestran signos de actividad proliferativa y algunas contienen restos de células epiteliales en degeneración y otros desechos (68) lo cual afirma su intervención en la fagocitosis.

La investigación de sustancias presentes en la fracción no celular del exudado inflamatorio (depósitos de fibrina, concentración de inmunoglobulinas albúminas y fibrinógeno) no reveló diferencias sustanciales con respecto a la generalidad de los cuadros inflamatorios inespecíficos (94-262-72).

También se consideró la posibilidad de participación de mecanismos de autoinmunidad dentro de la compleja etiopatogenia del L.P.

Los desórdenes autoinmunes clásicamente tienen una marcada predisposición por mujeres, están asociados con autoanticuerpos (detectables en los tejidos) con hipergammaglobulinemia y con otros desórdenes autoinmunes como colitis ulcerativa, lupus eritematoso crónico, miastenia Gravis.

En el L.P. ocasionalmente se han detectado autoanticuerpos: en una minoría anticuerpos antinucleares en bajos títulos (11) y no se encontraron anticuerpos anti-ADN. La hipergammaglobulinemia no es una característica consistente en el L.P. y tampoco existe una asociación importante entre el Liquefación y los clásicos desórdenes autoinmunes.

Sallay y col. (245), estudiaron los complejos inmunes circulantes (CIC) en el L.P., en la leucoplasia y en pacientes controles.

Los CIC pueden formarse en varias enfermedades en personas sanas y personas de edad. En este estudio comprobaron que la CIC positividad, fue mayor en los pacientes con Liquefación Plano Oral que tuvieran diabetes, más que en aquellos con L.P. y sin diabetes. También aquellos pacientes con L.P., diabetes e hipertensión fueron marcadamente CIC positivos. La CIC positividad fue menor en los pacientes con L.P. únicamente o diabetes o hipertensión y L.P.

La CIC positividad en estos pacientes podría significar una mayor posibilidad de evolucionar a cáncer, ya que en otros estudios se ha observado esta relación. (245)

Shuttleworth y col. (262) llevaron a cabo un estudio sobre 54 pacientes con L.P., en los cuales se determinó:

- 1_ Incidencia de otros desórdenes autoinmunes.
- 2_ La presencia de auto-anticuerpos (Anticuerpos antinucleares, anti-músculo estriado, anti-mitocondrial, anti-células parietales gástricas).
- 3_ Determinación de Ig séricas:
Ig GAM.

No obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con los pacientes de control en el dosaje de Ig y de autoanticuerpos. Tampoco fue significativamente importante la coexistencia de enfermedades autoinmunes.

Ellos concluyen en que la mayoría de los casos de L.P., esta afección no constituye parte de un disturbio autoinmune generalizado.

Estos datos y los arriba expuestos indicarían que en el L.P. tienen predominio los mecanismos de hipersensibilidad, si bien podría existir también una producción de autoanticuerpos específicos en cantidades mínimas de difícil detección (214-12).

Atento al resultado de la investigación bibliográfica, el presente trabajo persigue los siguientes objetivos.

Estudiar el patrón vascular en el Liquen Plano Bucal con el objeto de detectar si existen cambios respecto del patrón de la mucosa bucal normal.

Analizar las características particulares que pueden adquirir los vasos en los distintos tipos de liquen.

Establecer si existen diferencias entre el patrón vascular del liquen y el patrón de otras lesiones cancerizables de la mucosa bucal.



II - MATERIALES Y METODOS

II- MATERIALES Y METODOS

La muestra estuvo integrada por cincuenta y dos (52) pacientes que concurrieron para su diagnóstico y tratamiento a la Cátedra de Clínica Estomatológica "B" de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba, República Argentina.

Estos cincuenta y dos pacientes fueron distribuidos en 7 grupos de la siguiente manera:

- 1_ seis presentaban Liquen Plano Maculoso o Maculopapuloso. (4 Masc., 2 Fem)
- 2_ cinco L.P. Erosivo o ulcerativo. (4 Masc., 1 Fem)
- 3_ doce L.P. Queratótico. (7 Masc., 5 Fem)
- 4_ diez Leucoplasias primitivas, simples u homogéneas. (9 Masc., 1 Fem)
- 5_ once Leucoplasias heterogéneas o moteadas o infectadas por cándida. (6 Masc., 5 Fem)
- 6- tres leucoplasias secundarias a liquen. (1 Masc., 2 Fem)
- 7_ cinco muestras de mucosa bucal normal, las cuales constituyen el grupo control. (3 Masc., 2 Fem)

Para estudiar el patrón vascular, se utilizaron parámetros

cuantificables que nos permitieron objetivar las observaciones microscópicas y relacionar los especímenes entre sí, pudiendo establecer diferencias entre los distintos cuadros clínicos observados.

De todos estos pacientes se obtuvieron tomas biópsicas de la mucosa yugal a fin de evitar las variaciones topográficas normales del patrón vascular. Se despreciaron las de pacientes diabéticos, ya que tendrían una alteración vascular que es propia de dicha afección (92-152). La edad de los pacientes de todos los grupos varió entre 25 y 45 años, con el fin de evitar las variaciones vasculares que presentan las personas de la tercera edad. (97)

La técnica para la obtención de biopsias fue la siguiente: se realizó bajo anestesia local con xilocaína LA y siempre el sitio de punción e infiltración con la solución anestésica estuvo alejado del sitio a biopsiar, evitando así los cambios histológicos producidos por la solución y su vasoconstrictor. La incisión se realizó con bisturí en frío.

Cada muestra se dividió en dos porciones: A y B

A Una mitad fue fijada en formol bufferado al 10 % e incluida en parafina, se realizaron cortes de 7 μm y se las coloreó con Hematoxilina-eosina, para el diagnóstico histológico. El procesamiento del material fue realizado en el

Laboratorio de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la U.N.C.

B_ La otra mitad de la muestra fue fijada en formol Neutro durante 12 O 24 hs, para ser luego activada en EDTA-TRIS a 4 grados centígrados. Se utilizó la técnica para demostración de ATPasa; la actividad enzimática fue demostrada en cortes por congelación con el método de Wachstein & Meisel (297). Este método enzimático fue llevado a cabo en la Comisión Nacional de Energía Atómica de Bs. As. (C.N.E.A).

La técnica ATPasa permite la visualización de las paredes vasculares en los cortes histológicos y se utiliza para estudios de topografía vascular, en condiciones normales y patológicas. (297) La ATPasa es una enzima que está activa en casi todas las células del organismo y particularmente en las endoteliales. Mediante la técnica de Wachstein y Meisel y variando los tiempos de activación es posible la visualización de estructuras diferentes. A tiempos más cortos se destacan los elementos más activos. Cuando se trata del tejido conjuntivo primero aparecen las células endoteliales, por lo cual se la usa como marcador estructural de los vasos.

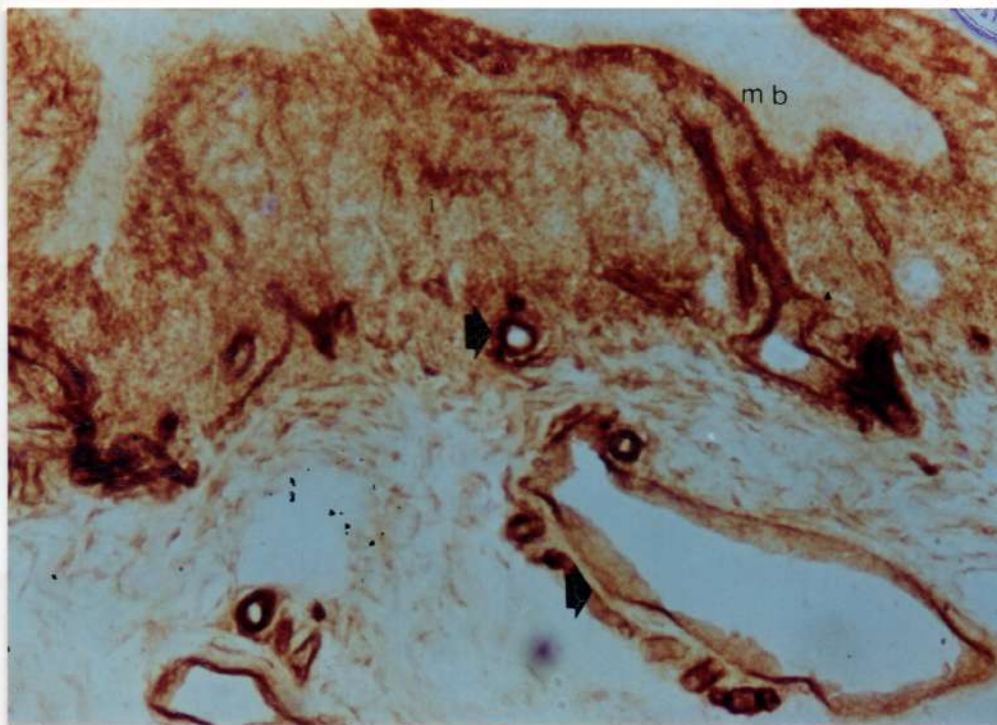


Fig. 36 Microfotografía de un L.P. Maculopapuloso obsérvese en la parte superior la membrana basal (mb) por debajo de la cual el infiltrado crónico (i) y la presencia de vasos cortados longitudinal y transversalmente.(flecha) ATPasa 100 X

Todas las imágenes positivas de las paredes vasculares de cada corte fueron proyectadas mediante la utilización de un microscopio óptico CARL ZEISS con objetivo Plan 16/0,35,0=0,17 con un ocular de 10 x y un prisma Ernst Leitz-Wetzlar Germany.

Estas proyecciones fueron graficadas. De cada paciente se prepararon 3 o 4 cortes y cada corte histológico fue calcado íntegramente partiendo de un extremo, configurando campos de 10 x 10 cm.



Fig. 37 y 38 Gráficos de un campo de un preparado de mucosa normal (Fig. 37), de Leucoplasias Simples (Fig. 38)



Fig. 39 Gráfico de un campo de un L.P. maculoso o maculopapuloso.

Luego fueron cuantificadas en un Analizador Electrónico de Imágenes: KONTRON MESSGERATE MOP/AM 03 ZEISS, perteneciente al Departamento de Radiobiología de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Bs As. (C.N.E.A).

El sistema M.O.P opera por un principio magnético. La medición se efectúa en una platina, sobre la cual se coloca la proyección del preparado a medir. Se recorren los contornos de la zona a medir con el cursor. Este cursor es una especie de lápiz unido al aparato mediante un cable. El proceso de medición comienza cuando se le ejerce una presión adicional interrumpiéndose al cesar la presión.

El área de medición activa contiene alambre de acero magnéticos dispuestos a intervalos regulares en dirección de los ejes X e Y. La grilla metálica genera de esta forma un campo magnético; los alambres suministran pulsos en dirección de los ejes X e Y que viajan a velocidad constante. Cuando los pulsos magnéticos son interceptados por el cursor se establece un conteo exacto de los mismos. Este conteo es transformado en una distancia o en un punto sobre el eje de las coordenadas, en pocos microsegundos, por un microprocesador. De esta manera es posible establecer perímetros, áreas y otras magnitudes geométricas, rápidamente y con exactitud.

El sistema está calibrado para que al recorrer los perímetros de las zonas a medir con el cursor, usando el programa correspondiente, aparezca en el indicador digital los valores

absolutos en mm y mm² de los perímetros y las áreas respectivamente.

En el presente trabajo, se midió en cada proyección el área total de la proyección (a.t.); la sumatoria de las áreas de todos los vasos de la proyección: área vascular (a.v.); la sumatoria de las longitudes de las paredes vasculares (l) y el número de vasos presentes en cada proyección (n.).

Posteriormente se aplicaron las siguientes ecuaciones:

1- Se relacionó el área vascular (a.v.) con el área total (a.t.). Se denominó a este indicador Volumen Vascular (Vv). Esta ecuación nos indica el porcentaje de área ocupada por los vasos.

$$Vv = \frac{av \cdot 100}{at}$$

2- Se relacionó el área vascular (a.v.) con el número de vasos (n).

Se denominó a este Índice de Calibre Vascular (I.C.v.), esta ecuación nos indica el tamaño promedio de los vasos.

$$ICv = \frac{av \cdot 100}{n}$$

3- Se relacionó la longitud de la pared vascular (l) con el área total. Se denominó al indicador: Superficie de la pared vascular de cada corte. La ecuación fue:

$$Sv = \frac{l \cdot 100}{at}$$

4- Posteriormente relacionamos la longitud de la pared

vascular (1.) con el área vascular (a.v.), con el fin de determinar, si los vasos son estrechos, o si están dilatados, con su luz ampliada.

$$\frac{1}{(av)}$$

5- Finalmente se relacionó al número de vasos (n.) con el área total (a.t.) obteniendo así el porcentaje de secciones vasculares en relación al área total del preparado. La ecuación:

$$Nv = \frac{n \cdot 100}{at}$$

Se obtienen así los índices de cada proyección. Se promedian los índices obtenidos en todas las proyecciones de cada corte. Luego se promedian los índices de todos los cortes, obteniéndose así los valores correspondientes para cada paciente.

III. RESULTADOS.



III. RESULTADOS

En este capítulo analizaremos en primer lugar los hallazgos clínicos, luego los histológicos con la técnica de Hematoxilina-eosina y el método enzimático para demostración de ATPasa. Posteriormente el análisis estadístico de los datos obtenidos en el Kontron y los índices aplicados, lo cual nos lleva a elaborar las conclusiones del presente trabajo.

III.1. ANALISIS CLINICO:

El análisis de las manifestaciones bucales del Liquen Plano fue descrito en el capítulo de la Reseña Bibliográfica, en el cual se expone una clasificación de esta patología de acuerdo a sus manifestaciones clínicas y el correspondiente cuadro histopatológico. (Pág 21 a 53)

En el grupo de **Leucoplasias** se adoptó la Clasificación de Grinspan-Abulafia (105) que utiliza un criterio clínico- histopatológico a saber:

Grado I: mancha blanca que se caracteriza histológicamente por un epitelio orto o paracornificado con discreta acantosis. (Fig. 40)

Grado II o queratosis , el epitelio tiene una hiperqueratosis abundante y el Grado III clínicamente verrugosidad, se le agrega un cuadro de papilomatosis. El corion en ninguno de los tres grados presenta modificaciones.

Corresponden las grado I, II y III a las denomi-

nadas Leucoplasias simples u homogéneas. (Fig, 40, 41 y 42).

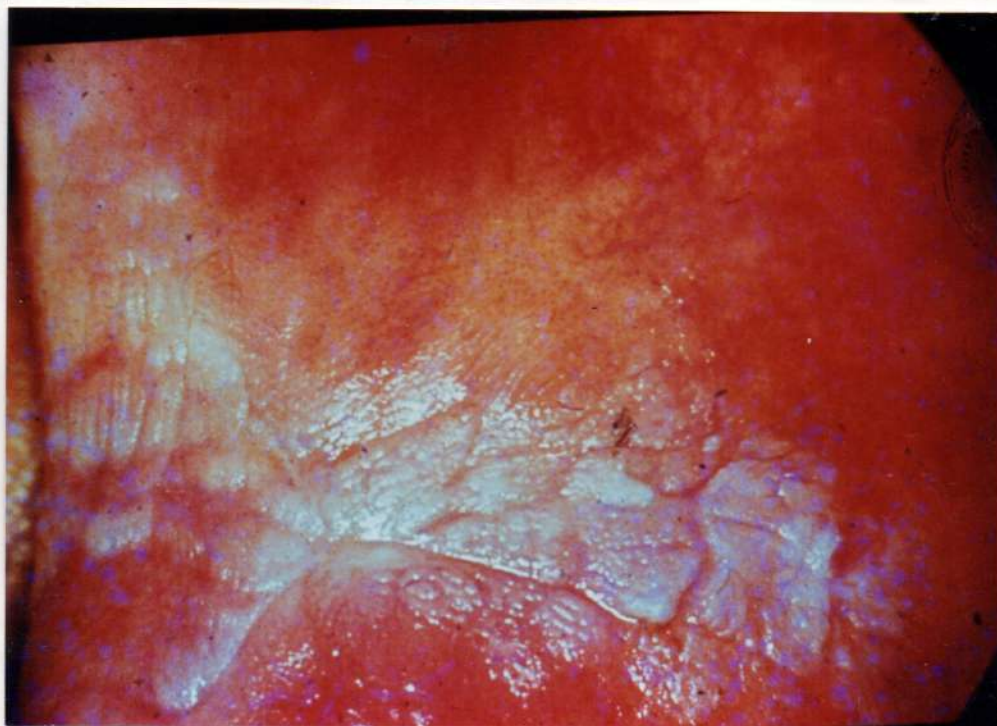


Fig. 40 Leucoplasia. Grado I: (mancha) ubicada en mucosa yugal retrocomisural, en el sector más posterior hace relieve: queratosis.



Fig. 41. Leucoplasia grado II (queratosis) ubicada en mucosa yugal derecha, zona retrocomisural.



Fig. 42 Leucoplasia grado III verrugosidad (flecha) ubicada en mucosa yugal retrocomisural, que hacia el sector anterior presenta sectores de mancha y queratosis.

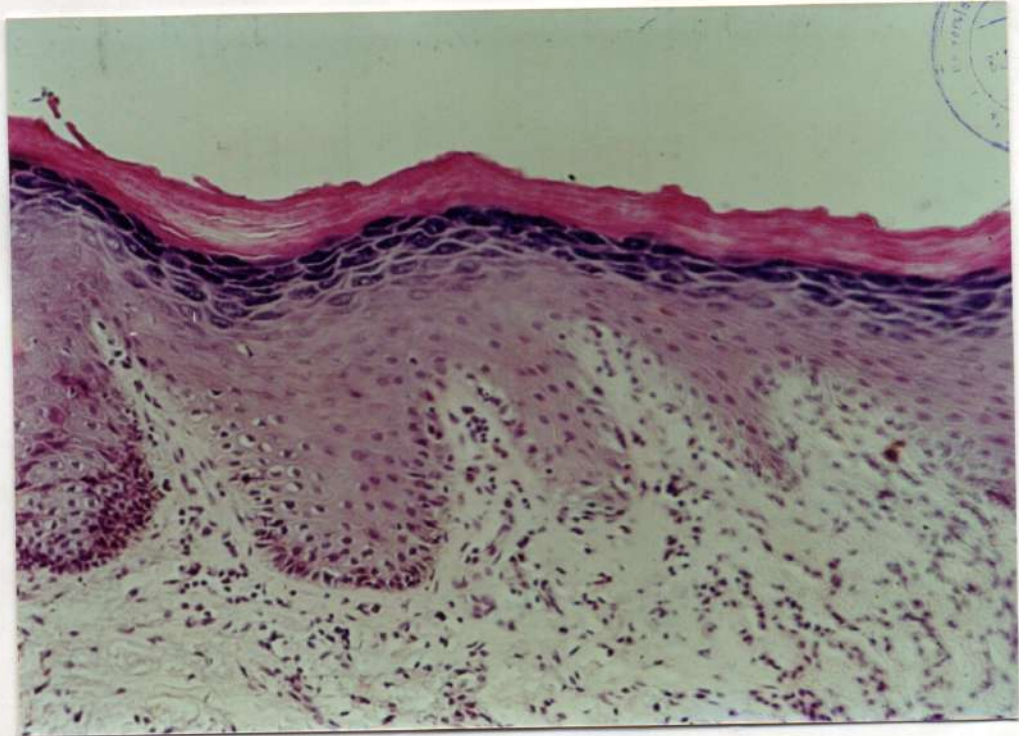


Fig. 43 Microfotografía de una Leucoplasia simple Grado I, obsérvese la hiperortoqueratinización, (o) la presencia de una capa granulosa (G) y el corion sin modificaciones importantes. H.E. 40 X.

Como leucoplasias heterogéneas o infectadas por
cándida, con erosiones o fisuras también denominadas leuco-
plasia moteada por Pindborg, (308), se incluyó a aquellas que
clínicamente pueden observarse como lesiones blancas: manchas,
queratosis o verrugosidades, que alternan con manchas rojas o
sectores de atrofia, erosión o fisura.



Fig. 44 Leucoplasia infectada por cándida, mancha blanca que alterna con manchas rojas (atróficas) y en el centro el aspecto de puntillado o moteado.

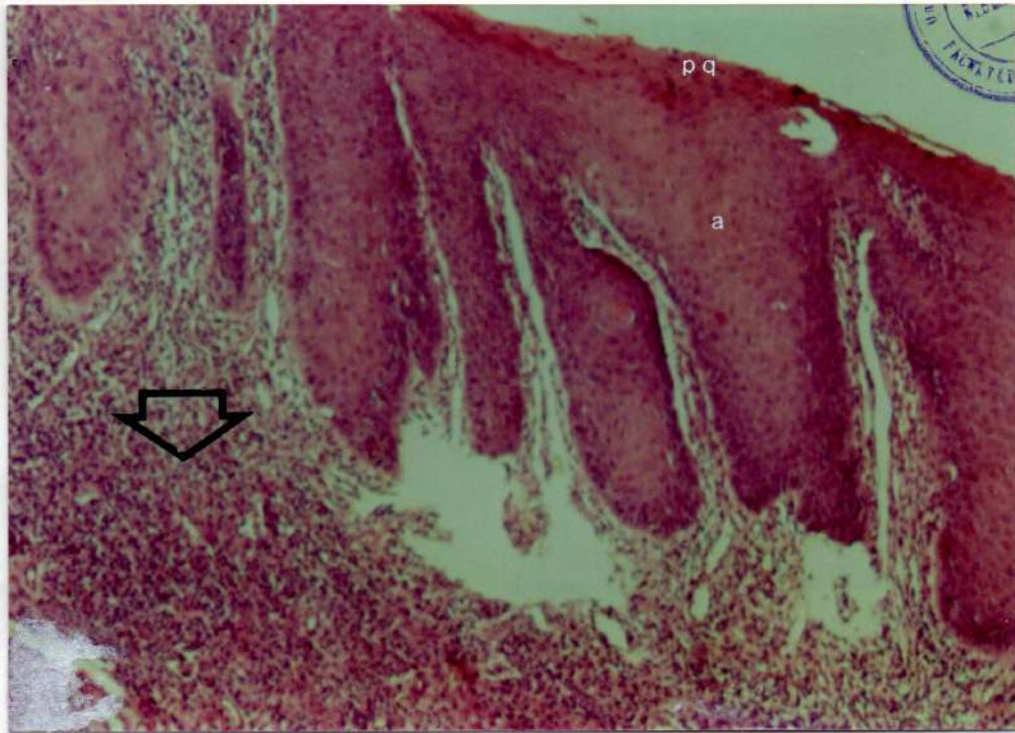


Fig. 45 Histopatología de la figura anterior donde se observa hiperorto e hiperparaqueratinización (p q) en la superficie, acantosis (a) papilomatosis y la presencia de un infiltrado inflamatorio en el corion (flecha). H.E. 65 X

Desde el punto de vista histológico hay sectores con hiperorto o hiperparaqueratosis que alternan con sectores de atrofia epitelial. En el corion puede observarse una reacción inflamatoria más o menos difusa cuya distribución y composición algo difiere de la del Liquen convencional.

Como **leucoplasias secundarias a liquen** incluimos aquellas que aparecen en un momento evolutivo en el paciente con liquen. Estas lesiones deben diagnosticadas clínicamente y confirmadas histopatológicamente (105).

III.2. ANALISIS HISTOLOGICO DE LAS MUESTRAS.

III.2.a. CON TECNICA DE HEMATOXILINA-EOSINA.

El grupo **testigo**, presenta las características de la mucosa bucal normal. La misma se encuentra integrada por dos capas: el epitelio plano estratificado y el tejido conectivo subyacente. La mucosa yugal sitio del cual se obtuvieron las muestras, presenta un epitelio de revestimiento plano estratificado no queratinizado, integrado por una capa basal, otra intermedia y una superficial con células nucleadas no queratinizadas.

El epitelio esta conectado al corion por medio de la membrana basal. El tejido conectivo presenta un corion papilar, luego el reticular y por debajo del mismo la submucosa. La irrigación de la mucosa es extremadamente rica y deriva de las arterias que corren paralelas a la superficie en la submucosa. Estos vasos dan progresivamente ramas menores que se anastomosan con vasos adyacentes en la capa reticular antes de formar una extensa red en la capa del corion papilar subyacente a las células epiteliales basales. (76-280-23)

Los **L.P. maculo-papulosos**: presentaron un epitelio hiperpara o hiperortoqueratinizado con degeneración hidrópica de la capa basal y discreta acantosis. En el corion

un denso infiltrado inflamatorio linfocitario yuxtaepitelial. La unión epiteliocoriónica adquirió en algunos sectores el aspecto de cúpula y en otros las proyecciones epiteliales interpapilares estaban muy adelgazadas o con aspecto de meseta presentando en algunos preparados una unión prácticamente plana. En algunos cortes pudo observarse espacios que tienden a separar el epitelio del corion como pequeñas cavidades ampollares o "espacios de Max Joseph". Por debajo del infiltrado y en algunos casos por encima o en el interior del mismo se ven vasos sanguíneos cortados transversalmente mostrando una luz amplia, conservando a veces el contenido de eritrocitos. (ver Figuras 9-10-14)

Liquen Plano Erosivo:

En un sector pueden observarse las características propias del L.P. maculopapuloso y en otro sector del preparado el epitelio se pierde y el corion con su infiltrado linfocitario afloran a la superficie. La capa más superficial está recubierta por un exudado fibrinoso y la presencia de polimorfonucleares neutrófilos.

Es importante destacar la observación de múltiples cortes de paredes vasculares, las cuales se ubican en el corion superficial. (Figuras 19-20-21)

Liquen Plano Queratótico:

El epitelio presenta una capa cornea hiperortoqueratinizada de espesor considerable, por debajo de la misma, se observa un estrato granuloso prominente, el resto del epitelio es de espesor normal. En algunos casos hubo disminución de las crestas interpapilares y un límite inferior casi rectilíneo y en otros se presentó un epitelio acantótico. En la capa de células basales puede observarse degeneración hidrópica de las mismas pero en escaso número. El infiltrado linfocitario yuxtaepitelial es menos denso que en las formas anteriores. Los cortes de las paredes vasculares observables con esta técnica parecieron de menor diámetro que en los tipos erosivo y maculopapuloso. (Fig. 28)

Leucoplasias simples primitivas u homogéneas:

Las figuras predominantes correspondieron a hiperpara e hiperortoqueratosis, con acantosis. El corion no presentaba alteraciones y la unión epitelio-coriónica estaba normal o con papilomatosis lo cual se manifestaba en las leucoplasias de grado III o verrugosas. (Figuras 41-42)

Leucoplasias infectadas por Cándida o Leucoplasias heterogéneas o moteadas:

Las leucoplasias infectadas por cándida o

fisuradas o erosivas o moteadas de Pindborg. Histológicamente mostraron hiperpara o hiperortoqueratosis que alterna con sectores de epitelio atrófico o sectores de erosión epitelial y la presencia de un infiltrado inflamatorio que aflora a la superficie en ciertos sectores. Algunos preparados se visualizaron microabcesos en el epitelio denominados: degeneración espongiiforme de Kogoj, relacionados con la infección por *Candida albicans*. Estos microabcesos están dados por la trans migración de polimorfonucleares en el epitelio de la mucosa.

III.2.b. TECNICA HISTOQUIMICA PARA DEMOSTRACION de ATPasa.

Al observar al microscopio los preparados con esta técnica vemos que se destacan las capas superficiales de epitelio con un color ocre claro, la membrana basal bien delimitada con ondulaciones por debajo el corion. En los casos de Liqueenes puede observarse una banda yuxtaepitelial más densamente teñida con ATPasa correspondiente al infiltrado de linfocitos, en su interior y por debajo de dicha banda la presencia de paredes vasculares cortadas transversal o longitudinalmente.

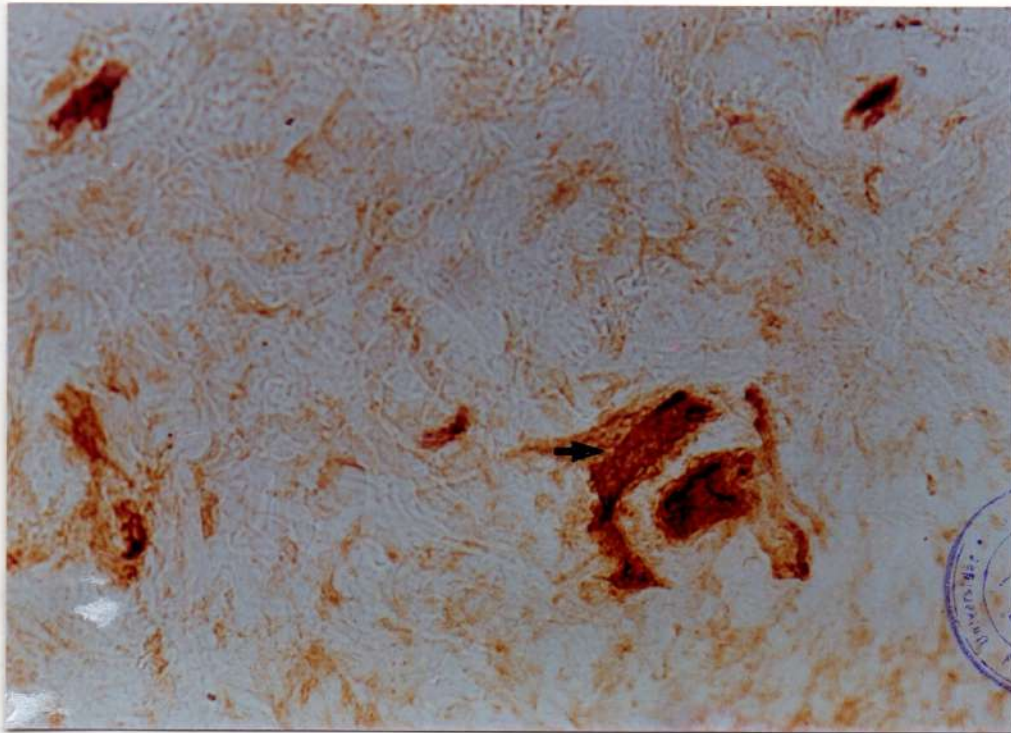


Fig. 46 Microfotografía con la técnica de ATPasa en una mucosa normal. Obsérvese los cortes de paredes vasculares los cuales son de calibre reducido.40 X

Cuando los cortes histológicos son convenientemente dirigidos, los vasos del corion papilar, se disponen en el centro de las papilas coriónicas teniendo una disposición perpendicular a la superficie del epitelio. Los vasos que se encuentran por debajo del infiltrado yuxtaepitelial por el contrario se disponen generalmente con su eje mayor paralelo a la superficie.

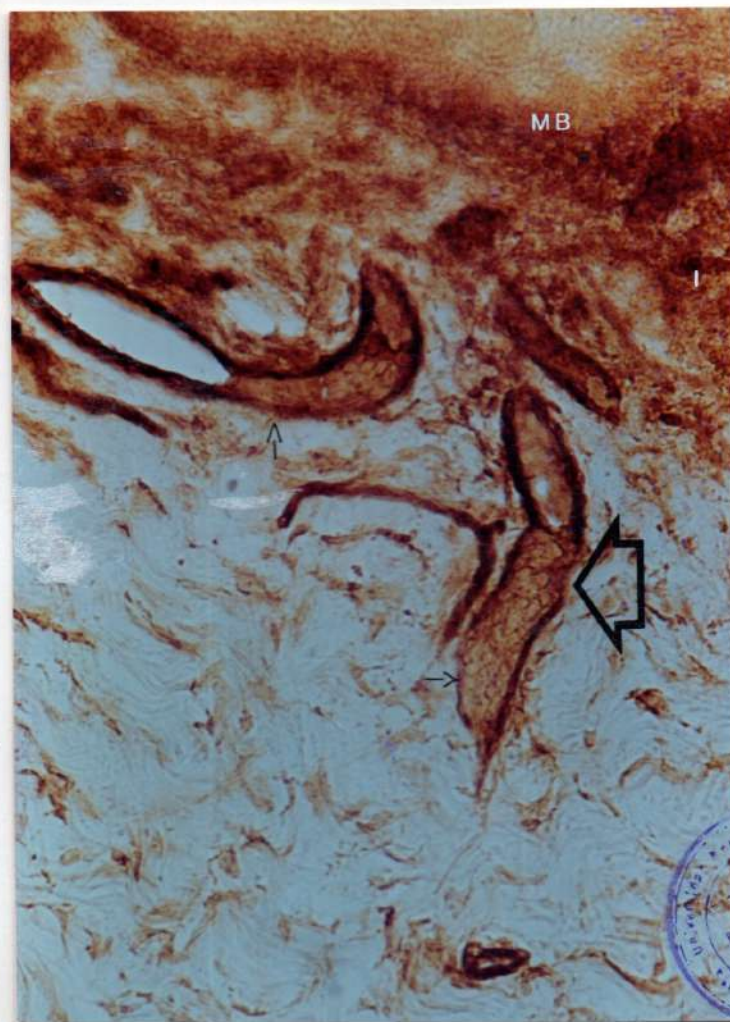


Fig. 47 Microfotografía en L.P. Maculopapuloso, obsérvese la membrana basal (MB) el infiltrado (I) y los vasos del corion papilar.(flecha) ATPasa 65 X

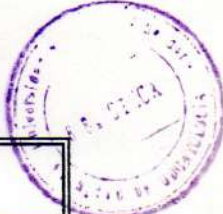
Debemos destacar que hemos observado diferencias marcadas en cuanto al tamaño de los cortes de las paredes vasculares en las diferentes condiciones estudiadas, mientras en la mucosa normal los vasos son pequeños y dispersos. En la leucoplasia tienen un calibre mayor y en los líquenes es muy

evidente la diferencia en el tamaño de los mismos si se lo relaciona con las dos condiciones anteriores.

Posteriormente se procedió a la proyección, graficado y cuantificación de los preparados en el Analizador Electrónico de Imágenes. Estos datos permitieron obtener los índices correspondientes a cada paciente dando lugar a las siguientes tablas de valores.

TABLA 1

MUCOSA NORMAL



Paciente	Vv	ICv	Sv	l/av	Nv
MN1	0.95	423.55	2.61	2.84	0.30
MN2	1.77	618.57	3.82	2.28	0.33
MN3	1.88	716.19	3.88	2.29	0.27
MN4	3.01	507.51	6.62	2.23	0.58
MN5	2.68	626.10	2.81	1.81	0.27

TABLA 2

LEUCOPLASIAS

Paciente	Vv	ICv	Sv	l/av	Nv
L1	2.27	566.07	5.04	2.42	0.43
L2	2.72	677.77	5.59	2.12	0.40
L3	1.23	801.28	2.32	2.44	0.20
L4	2.13	458.77	5.33	2.49	0.47
L5	1.60	1087.96	2.79	1.82	0.14
L6	6.81	1361.67	12.32	1.70	0.52
L7	2.51	1610.35	3.24	1.31	0.16
L8	2.55	488.61	5.76		
L9	2.96	793.76	5.92	2.38	0.42
L10	4.07	982.31	7	1.77	0.45

TABLA 3

LIQUEN PLANO MACULOSO

Paciente	Vv	ICv	Sv	la/v	Nv
LPM1	6.68	3081.86	4.64	0.77	0.22
LPM2	6.17	2506.77	6.55	1.05	0.24
LPM3	5.15	2280.17	4.99	1.07	0.28
LPM4	9.16	2560.25	8.08	0.94	0.37
LPM5	11.48	2868.11	10.94	1	0.42
LPM6	13.23	5962.81	7.31	0.63	0.24

TABLA 4

LIQUEN PLANO EROSIVO

Paciente	Vv	ICv	Sv	l/av	Nv
LPE1	9.04	1860.08	8.94	1.07	0.48
LPE2	6.02	1829.69	6.57	1.11	0.34
LPE3	4.90	1928.89	6.10	1.31	0.32
LPE4	8.03	2029.97	8.61	1.15	0.41
LPE5	10.03	2023.04	11.17	1.11	0.50

TABLA 5

LIQUEN PLANO QUERATOTICO

Paciente	Vv	ICv	Sv	l/av	Nv
LPQ1	2.16	1229.26	3.26	1.65	0.20
LPQ2	7.29	1839.67	7.29	0.99	0.41
LPQ3	7.71	2313.34	8.08	1.15	0.49
LPQ4	4.51	1569.75	6.15	1.34	0.24
LPQ5	4.45	1341.10	4.77	1.21	0.33
LPQ6	11	2080.01	11.36	1.06	0.54
LPQ7	9.29	2228.72	9.38	1.06	0.44
LPQ8	5.50	1176.61	7.18	1.35	0.48
LPQ9	5.88	1108.81	8.86	1.78	0.56
LPQ10	5	2120.22	5.85	1.09	0.28
LPQ11	9.23	2063.27	10.21	1.13	0.45
LPQ12	5.94	1852.84	5.92	1.05	0.33

TABLA 6**LEUCOPLASIAS INFECTADAS**

Paciente	Vv	ICv	Sv	l/av	Nv
LI1	5.71	2332.01	5.85	1.03	0.27
LI2	6.28	650.59	18.82	3.53	0.97
LI3	6.70	2064.81	8.22	1.23	0.34
LI4	4.26	1665.02	4.86	1.13	0.26
LI5	6.70	2389.83	6.08	0.96	0.27
LI6	5.49	2016.78	6.02	1.13	0.29
LI7	7.19	3410.33	5.80	0.86	0.24
LI8	5.25	987.53	7.59	1.53	0.58
LI9	6.83	1626.53	8.65	1.32	0.41
LI10	4.40	2907.04	4.85	1.12	0.16
LI11	9.18	2640.08	8.66	0.94	0.35

TABLA 7**LEUCOPLASIAS SECUNDARIAS A LIQUEN**

Paciente	Vv	ICv	Sv	l/av	Nv
L 2ria 1	6.70	2064.81	8.22	1.23	0.34
L 2ria 2	5.49	2016.78	6.02	1.13	0.29
L 2ria 3	6.03	2037.63	5.98	1.15	0.30

III.3. ANALISIS ESTADISTICO

A- Un primer análisis consistió en la comparación de una serie de variables en pacientes con mucosa normal, con leucoplasias y con liquen de la mucosa bucal.

Cuando los correspondientes tests que prueban el supuesto de homogeneidad de varianzas poblacionales en los tres grupos de pacientes corroboraron la hipótesis planteada, se utilizó la metodología estadística conocida como Análisis de la Varianza. Cuando este supuesto no pudo ser verificado, se utilizó su contrapartida no paramétrico: el test de Kruskall-Wallis.

Se rechazó la hipótesis nula de igualdad de varianzas poblacionales cuando el nivel de significación del test fue $P < 0.05$.

- Variable volumen vascular ($Vv = av \times 100 / at$)

Se rechazó la homogeneidad de varianzas, con el test de Cochran con $\alpha = 0.002$ y con el test de Bartlett-Cox con $\alpha = 0.02$.

Por este motivo se efectuó un test no paramétrico (test de Kruskall-Wallis).

Los resultados del test fueron:

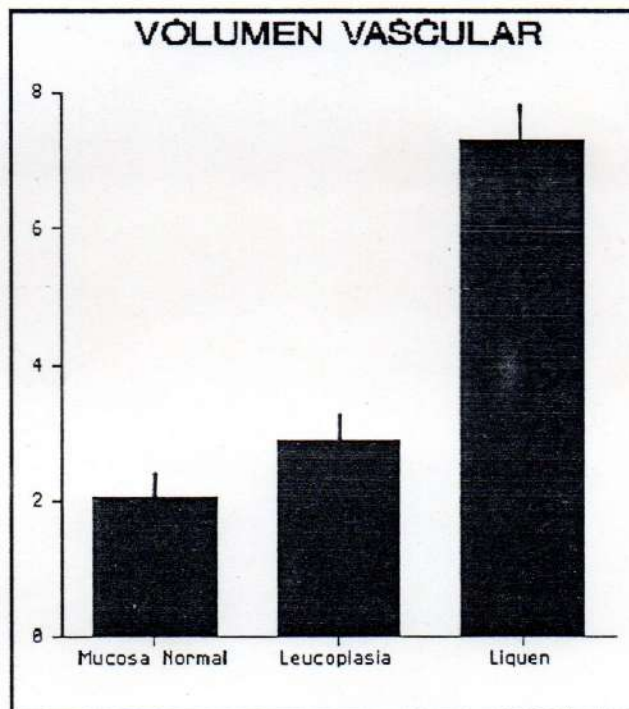
Chi cuadrado	Nivel de significación
21.072	P < 0.00001

Las correspondientes medidas descriptivas son:

Tratamiento	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Mucosa Normal	2.06 \pm 0.81	2.06 \pm 0.36
Leucoplasia	2.89 \pm 1.58	2.89 \pm 0.50
Liquen	7.30 \pm 2.68	7.30 \pm 0.56

Evidentemente, el Volumen vascular promedio es mayor en pacientes con liquen que en los otros dos grupos de pacientes.

Gráfico 1



- Variable **Indice de calibre vascular** (ICv = av .100/n)

En este caso no se corroboró la homogeneidad de la varianzas en los distintos grupos de pacientes considerados. Por este motivo, se efectuó un test de Kruskall-Wallis dando el siguiente resultado:

Chi cuadrado	Nivel de significación
24.4633	P < 0.00001

Existen diferencias significativas entre los índices de calibre vascular para los tres grupos de pacientes considerados.

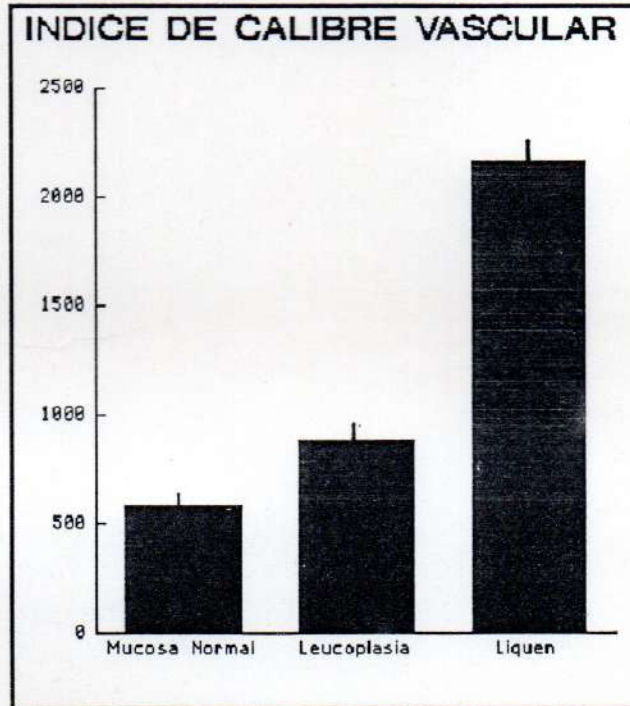
Las medidas descriptivas fueron:

Tratamiento	Media ± D.S	Media ± E.S
Mucosa Normal	578.38 ± 113.88	578.38 ± 50.93
Leucoplasia	882.86 ± 380.46	882.86 ± 120.31
Liquen	2167.62 ± 967.52	2167.62 ± 201.74

Se puede observar que el promedio del índice de calibre vascular en pacientes con liquen es muy superior

al de los otros dos grupos de pacientes: con mucosa normal y con leucoplasias.

Grafico 2



- Variable Superficie de la pared vascular en relación al área total ($Sv = l \times 100 / at$)

Tanto los tests de Cochran como de Bartlett-Box para verificar la homogeneidad de varianzas dieron como resultados la igualdad de las mismas en los tres grupos de pacientes analizados.

Por este motivo, se efectuó un análisis de la varianza a un criterio de clasificación considerando tres niveles del mismo: Mucosa normal, Leucoplasias y Liquenes.

La tabla de análisis de varianza correspondiente fue:

Fuentes de variación	Grados de libertad	Sumas de cuadrados	Cuadrados medios	Fobs	Nivel de signif.
Tratamientos	2	64.375	32.1875	5.93	P < 0.006
Error	35	189.822	5.4235		
Total	37	254.197			

Del análisis del cuadro surge que existen diferencias significativas entre las superficies promedios.

Estos promedios y desviaciones para cada nivel del tratamiento fueron:

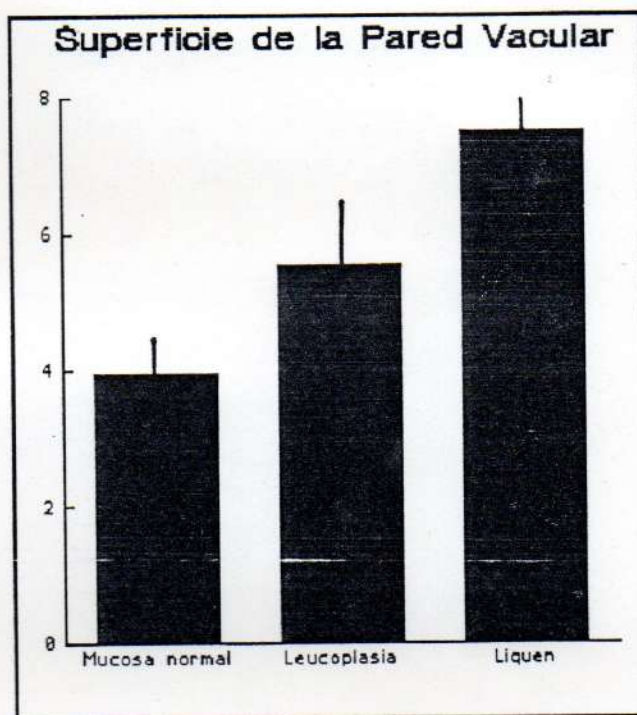
Tratamiento	Media ± D.S	Media E.S
Mucosa Normal	3.95 ± 1.60	3.95 ± 0.72
Leucoplasia	5.53 ± 2.82	5.53 ± 0.89
Liquen	7.49 ± 2.21	7.49 ± 0.46



A continuación se efectuó un test de comparación de medias conocido como el test de Student-Newman-Keuls dando los siguientes resultados:

El promedio de la superficie de la pared vascular es significativamente mayor en pacientes con liquen que en mucosa normal y leucoplasia ($\alpha = 0.05$).

Gráfico 3



- Variable 1 / área vascular.

En esta situación también los tests que prueban la homogeneidad de varianzas comprobaron la igualdad de las mismas.

El análisis de la varianza correspondiente

arrojó la siguiente tabla:

Fuentes de variación	Grados de libertad	Sumas de cuadrados	Cuadrados medios	Fobs	Nivel de signif.
Tratamientos	2	8.93	4.46	46.79	P < 0.0001
Error	34	3.24	0.09		
Total	36	12.17			

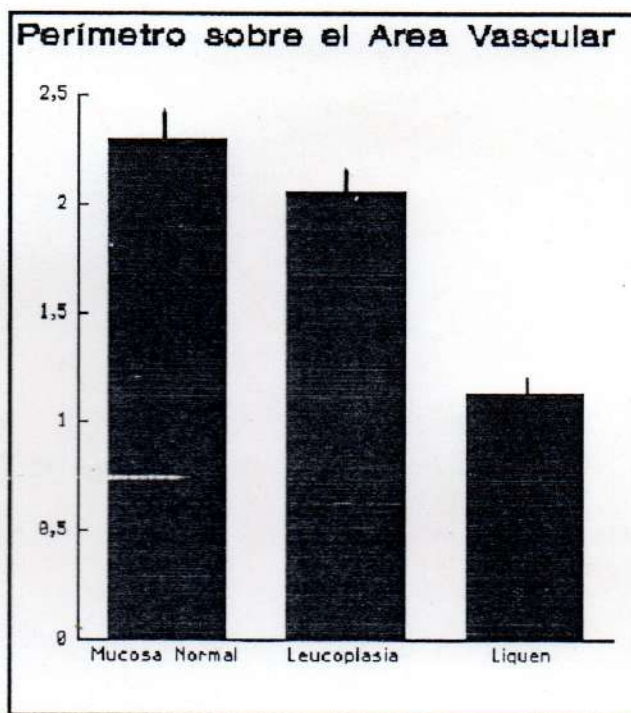
Observando el nivel de significación se concluye en que existen diferencias significativas entre los promedios de l/av.

Las medidas descriptivas correspondientes a cada grupo de pacientes fueron:

Tratamiento	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Mucosa Normal	2.29 \pm 0.37	2.29 \pm 0.16
Leucoplasia	2.05 \pm 0.42	2.05 \pm 0.14
Liquen	1.13 \pm 0.24	1.13 \pm 0.05

El test de Student Newman Keuls establece que el promedio de l/av es significativamente mayor en mucosa normal y leucoplasia con respecto al promedio en liquen. ($\alpha = 0.05$).

Gráfico 4



- Variable número de vasos por área total ($Nv=n \times 100/at$) Los tests de homogeneidad de varianzas también verificaron la hipótesis de igualdad de las mismas.

La tabla de análisis de la varianza fue la siguiente:

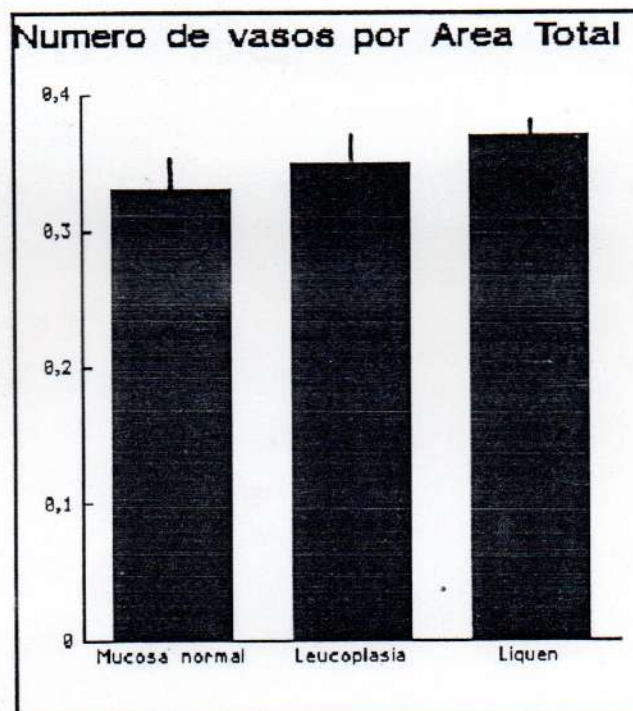
Fuentes de variación	Grados de libertad	Sumas de cuadrados	Cuadrados medios	Fobs.	Nivel de signif.
Tratamientos	2	0.008	0.004	0.28	$P < 0.76$
Error	35	0.509	0.014		
Total	37	0.517			

No existen diferencias entre los promedios de los tres grupos de pacientes.

Las correspondientes medidas descriptivas fueron:

Tratamiento	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Mucosa normal	0.33 \pm 0.12	0.33 \pm 0.05
Leucoplasia	0.35 \pm 0.15	0.35 \pm 0.05
Liquen	0.37 \pm 0.11	0.37 \pm 0.02

Gráfico 5



B_ Una segunda parte del estudio consistió en analizar las variables considerando al tratamiento liquen en sus tres tipos, a saber: Liquen maculoso, Liquen erosivo y Liquen queratótico.

- Variable **Volumen vascular**

Los tests de homogeneidad de varianzas no rechazaron la igualdad de las mismas.

El correspondiente cuadro de análisis de la varianza fue:

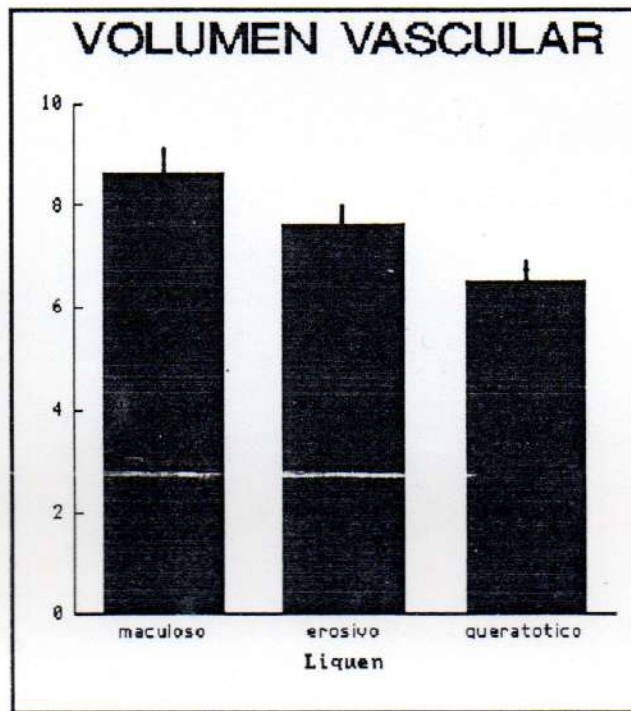
Fuentes de variación	Sumas de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Fobs.	Nivel de signif.
Tratamientos	19.0603	2	9.5301	1.38	P< 0.27
Error	137.9975	20	6.8999		
Total	157.0578	22			

No existen diferencias significativas entre los volúmenes promedios de los tres tipos de líquenes.

Las correspondientes medidas descriptas fueron:

Tipos de liquen	Media ± D.S	Media ± E.S
Maculoso	8.6450 ± 3.2102	8.6450 ± 1.3106
Erosivo	7.6040 ± 2.1184	7.6040 ± 0.9474
Queratótico	6.4967 ± 2.4958	6.4967 ± 0.7205

Gráfico 6



- Variable Índice de calibre vascular

No se pudo comprobar la homogeneidad de las varianzas de los tres grupos considerados por lo cual se debió apelar a un test no para métrico (Kruskall-Wallis).

El resultado obtenido fue el siguiente:

Chi cuadrado	Nivel de significación
12.3	P < 0.0021

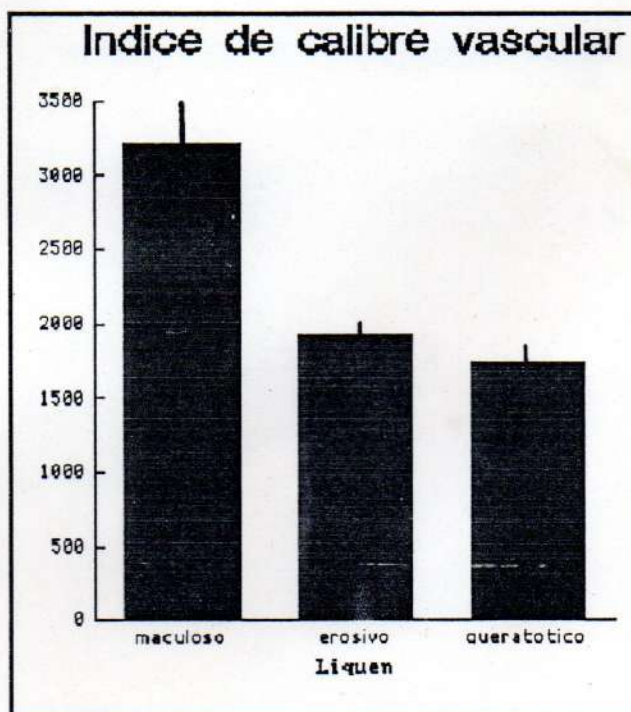
Existen diferencias significativas en cuanto a los índices de calibre vascular promedios para los tres tipos de líquenes considerados.

Las medidas descriptivas se detallan a continuación:

Tratamiento	Media \pm D.S	Media \pm E.S
L. maculoso	3209.99 \pm 1377.87	3209.99 \pm 562.51
L. erosivo	1934.33 \pm 91.53	1934.33 \pm 40.93
L. querat.	1743.63 \pm 438.9	1743.63 \pm 126.72

Observando los promedios, podemos concluir que el índice de calibre vascular promedio en los pacientes con líquenes maculosos es bastante mayor que en los pacientes que presentan los otros dos tipos de líquenes.

Gráfico 7



- Variable **Superficie de la pared vascular en relación al area total.**

La homogeneidad de las varianzas poblacionales no fue rechazada.

El correspondiente cuadro de análisis de la varianza fue:

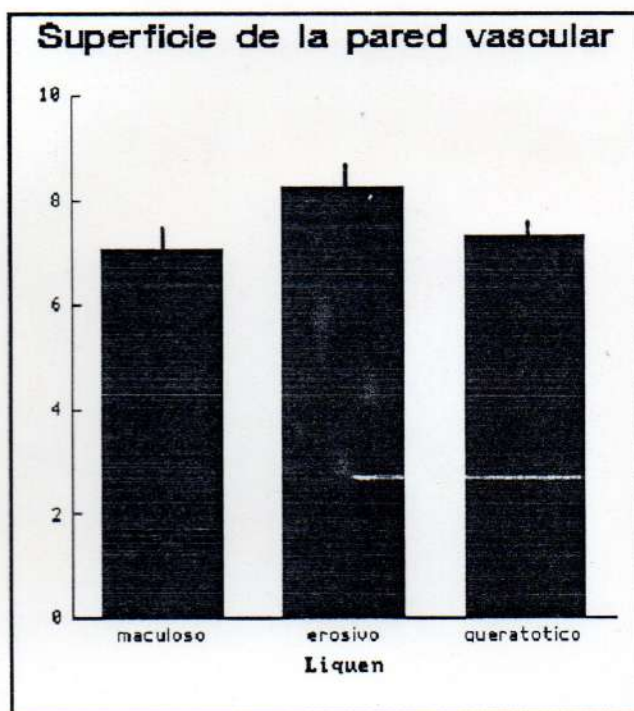
Fuentes de variación	Grados de libertad	Sumas de cuadrados	Cuadrados medios	Fobs.	Nivel de signif.
Tratamientos	2	4.2941	2.1471	0.42	P<0.67
Error	20	103.4725	5.1736		
Total	22	107.7666			

No existen diferencias significativas entre las superficies promedios de los distintos tipos de líquenes considerados.

Las medidas descriptivas fueron:

Tratamiento	Media ± D.S	Media ± E.S
L. Maculoso	7.08 ± 2.30	7.08 ± 0.94
L. Erosivo	8.28 ± 2.04	8.28 ± 0.91
L. Querat.	7.36 ± 2.34	7.36 ± 0.68

Gráfico 8



- Variable 1 / area vascular

El test de homogeneidad de varianzas se acepta pero con $\alpha = 0.09$ por lo cual en este caso se analizó la hipótesis de igualdad de promedios a través del método paramétrico proporcionado por el análisis de la varianza y por el método no paramétrico proporcionado por el test de Kruskal-Wallis.

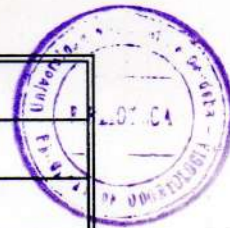
El cuadro de análisis de la varianza fue:

Fuentes de variación	Grados de libertad	Sumas de cuadrados	Cuadrados medios	Fobs.	Nivel de signif.
Tratamientos	2	0.4330	0.2165	4.94	P < 0.02
Error	20	0.8762	0.0438		
Total	22	1.3091			

Existen diferencias significativas entre los promedios de l/ área vascular de los distintos tipos de líquenes.

Las medidas descriptivas obtenidas fueron:

Tratamiento	Media ± D.S	Media ± E.S
L. Maculoso	0.91 ± 0.17	0.91 ± 0.07
L. Erosivo	1.15 ± 0.09	1.15 ± 0.04
L. Querat.	1.24 ± 0.25	1.24 ± 0.07



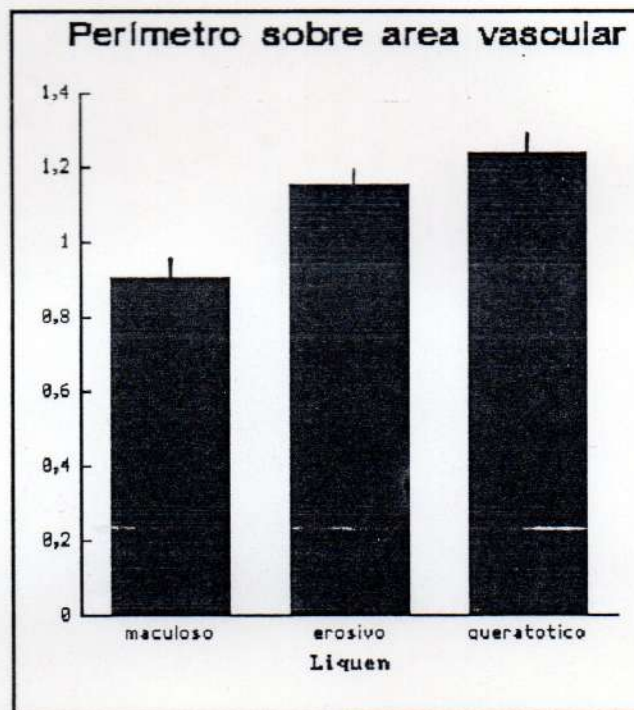
Efectuando un test de comparación de medias de a pares utilizando el criterio de Student Newman Keuls se concluye que el promedio de l / av en pacientes con liquen queratótico es significativamente mayor que en aquellos con liquen maculopapuloso ($p \leq 0.05$) y el promedio en liquen erosivo, significativamente mayor al del liquen maculoso ($p \leq 0.07$)

El correspondiente test de Kruskall Wallis dio el siguiente resultado:

Chi cuadrado	Nivel de significación
9.49	P < 0.009

Corroborando la existencia de diferencias significativas entre los promedios considerados.

Gráfico 9



- Variable Número de vasos por área total

Tanto los tests de Cochran como de Bartlett-Box corroboraron la homogeneidad de las varianzas de los tres grupos de pacientes considerados.

Los datos fueron analizados, por lo tanto, a través de la metodología estadística denominada análisis de la

varianza, obteniéndose la siguiente tabla:

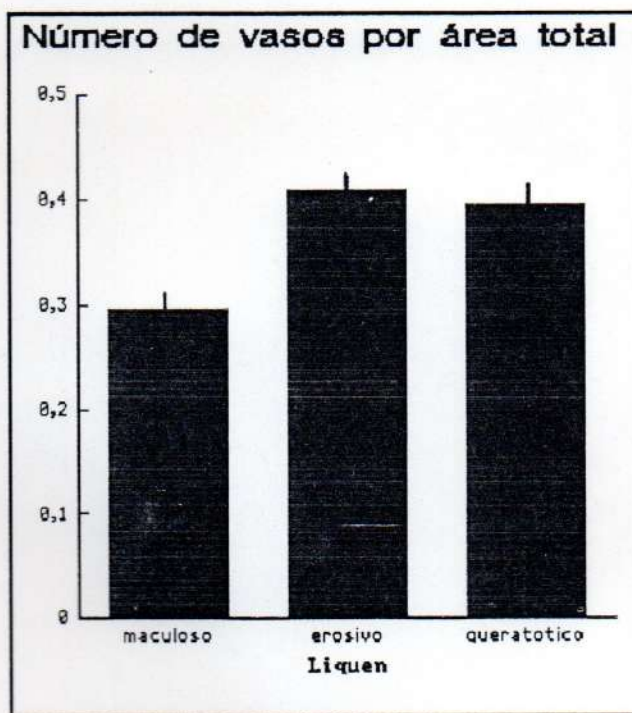
Fuentes de variación	Grados de libertad	Sumas de cuadrados	Cuadrados medios	Fobs.	Nivel de signif.
Tratamientos	2	0.0496	0.0248	2.33	P<0.12
Error	20	0.2126	0.0106		
Total	22	0.2622			

No existen diferencias significativas en la cantidad promedio de vasos por área total en los tres tipos de líquenes considerados.

Las medidas descriptivas fueron las siguientes:

Tratamiento	Media \pm D.S	Media \pm E.S
L. Maculoso	0.295 \pm 0.081	0.295 \pm 0.033
L. Erosivo	0.410 \pm 0.081	0.410 \pm 0.036
L. Querat.	0.396 \pm 0.118	0.396 \pm 0.034

Gráfico 10



C_ Una tercera parte del trabajo consistió en estudiar ciertas variables considerando dos grupos de pacientes: con leucoplasia que comprende a las leucoplasias simples u homogéneas o Grados I, II y III y leucoplasias infectadas por cándida o heterogéneas o moteadas.

Al considerar sólo dos grupos de pacientes, para efectuar la comparación de los promedios de las variables en estudio, se utilizó el criterio de test conocido como t de student y en el caso de no aceptarse la homogeneidad de las varianzas poblacionales, su correspondiente test no paramétrico

conocido como test de Mann-Whitney.

- Variable Volumen vascular

No se rechaza la igualdad de varianzas poblacionales y, el resultado del test realizado por medio de la t de student es:

Valor de t	Grados de libertad	Nivel de significación
5.03	18	P < 0.0001

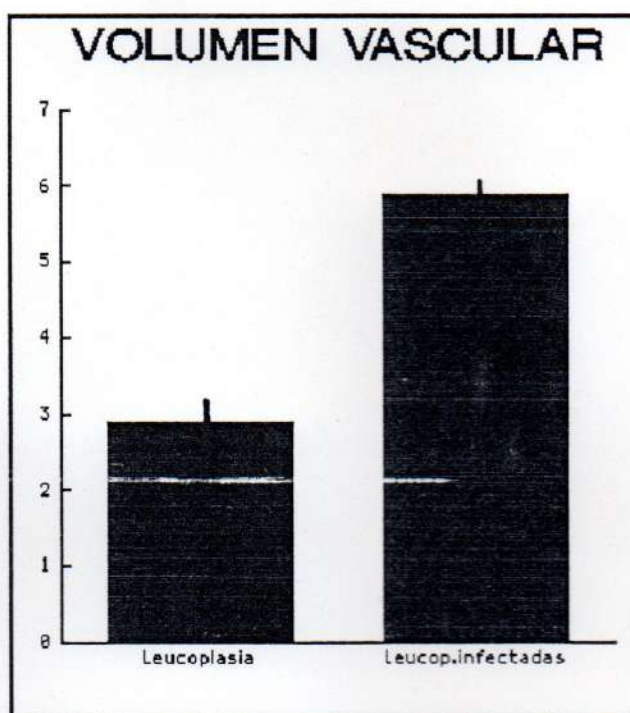
Existen diferencias significativas entre los dos promedios considerados.

Las correspondientes medidas descriptivas son:

Tratamiento	Media ± D.S	Media ± E.S
Leucoplasia	2.89 ± 1.58	2.89 ± 0.50
Leucoplasias infectadas	5.88 ± 1.03	5.88 ± 0.33

El promedio de volumen vascular es significativamente mayor en leucoplasias infectadas.

Gráfico 11



- Variable Índice de calibre vascular

No se pudo corroborar la igualdad de las varianzas poblacionales por lo cual se utilizó el test no paramétrico de Mann Whitney. El resultado del test es:

U de Mann-Whitney	Nivel de significación
10.0	$P < 0.0015$

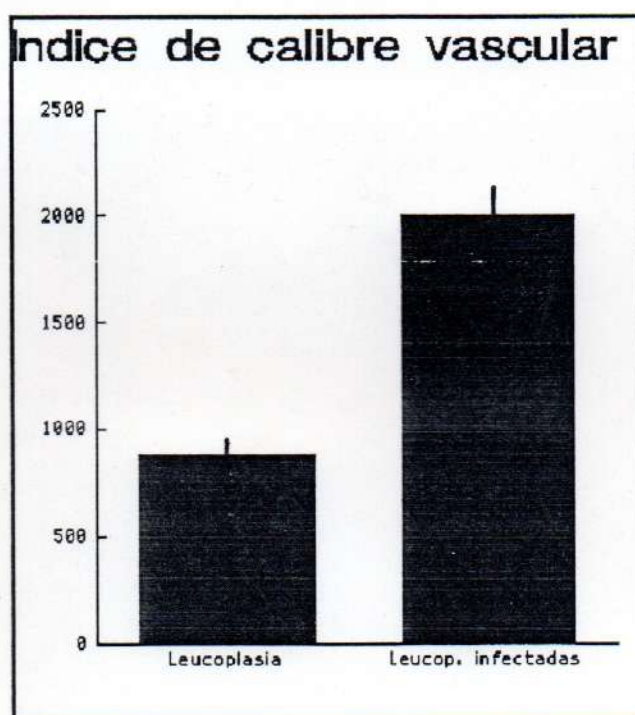
Existen diferencias significativas entre el índice de calibre vascular de los grupos considerados.

Las medidas descriptivas son:

Tratamiento	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasia	882.84 \pm 380.45	882.84 \pm 120.31
Leucoplasias infectadas	2005.05 \pm 828.38	2005.05 \pm 261.96

El índice de calibre vascular es mayor en leucoplasias infectadas.

Gráfico 12



- Variable Superficie de la pared vascular con respecto al área total.

Se puede suponer igualdad de las varianzas poblacionales por lo cual se utilizó el criterio de test proporcionado por la t de Student.

El resultado de dicho test fue:

t de Student	Grados de Libertad	Nivel de Significación
1.48	19	P < 0.16

No existen diferencias significativas entre los promedios de la superficie de la pared vascular en los dos grupos de pacientes estudiados (ver gráfico 14).

Las correspondientes medidas descriptivas fueron:

Tratamiento	Media ± D.S	Media ± E.S
Leucoplasia	5.53 ± 2.83	5.53 ± 0.89
Leucoplasias infectadas	7.76 ± 3.93	7.76 ± 1.19

- Variable **1/área vascular.**

Se puede suponer homogeneidad de las varianzas poblacionales. El resultado del test realizado por medio de la t de Student fue:

t de Student	Grados de Libertad	Nivel de significación
2.52	18	P < 0.021

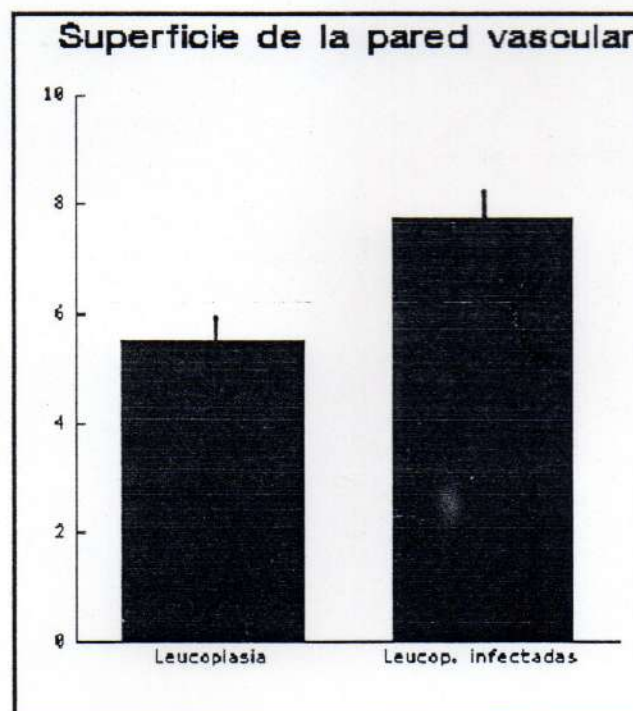
Existen diferencias significativas entre los promedios de la variable estudiada para los dos grupos de pacientes considerados.

Las medidas descriptivas fueron:

Tratamiento	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasia	2.05 \pm 0.42	2.05 \pm 0.14
Leucoplasias infectadas	1.35 \pm 0.75	1.35 \pm 0.23

El promedio en leucoplasia es significativamente mayor que en leucoplasias infectadas.

Gráfico 14



- Variable **número de vasos por área total.**

Se pudo sostener la hipótesis de igualdad de varianzas poblacionales por lo cual se efectuó un test de comparación de medias aplicando el criterio t de Student.

El resultado del test fue:

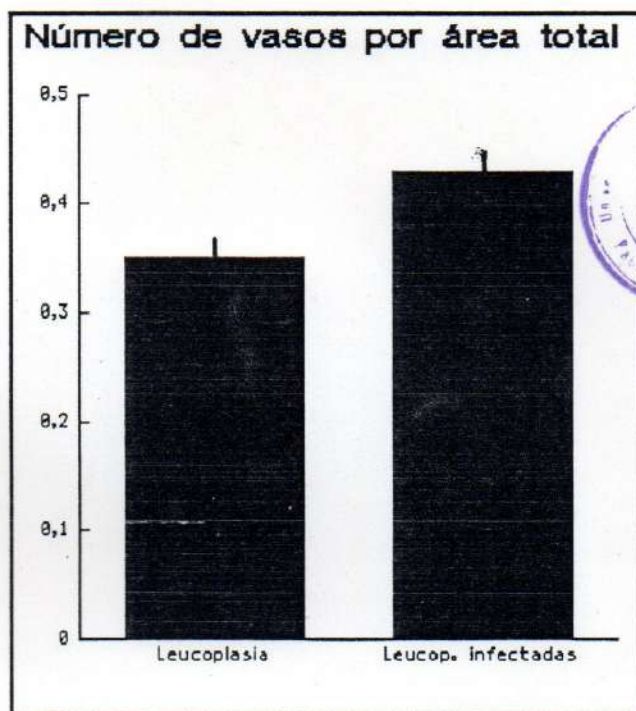
t de Student	Grado de Libertad	Nivel de significación
0.77	18	P < 0.45

No existen diferencias significativas en cuanto a los promedios de vasos por área total para los dos grupos de pacientes considerados.

Las medidas descriptivas fueron:

Tratamiento	Media ± D.S	Media ± E.S
Leucoplasia	0.35 ± 0.15	0.35 ± 0.05
Leucoplasias infectadas	0.43 ± 0.27	0.43 ± 0.08

Gráfico 15.



D_ En un cuarto análisis se compararon los promedios de las distintas variables en estudio considerando un factor a dos niveles: leucoplasias infectadas y liquenes.

Realizando tests t de student o su correspondiente no paramétrico Mann Whitney, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Variable volumen vascular.

Se rechazó la hipótesis de igualdad de varianzas poblacionales por lo cual se utilizó el test de Mann Whitney.

El resultado fue:

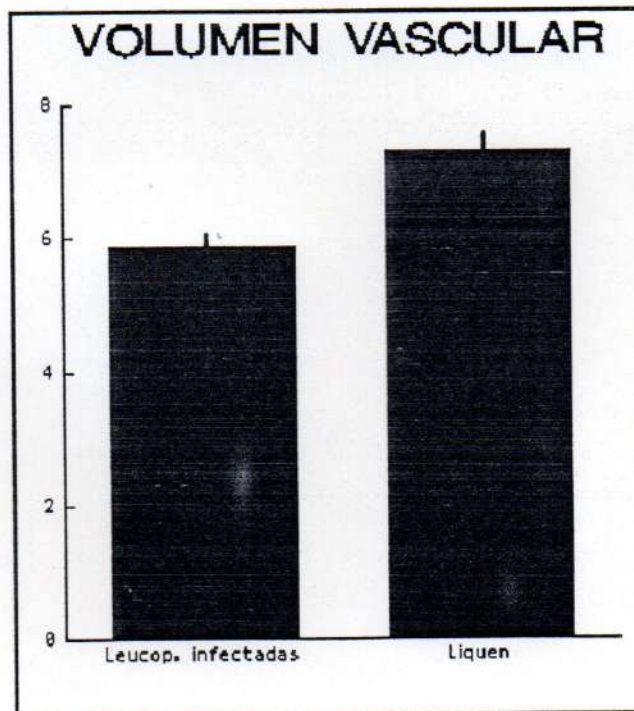
U de M.W.	Nivel de significación
80	$P < 0.18$

No existen diferencias significativas entre los promedios de volumen vascular.

Las medidas descriptivas fueron:

Tratamiento	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias infectadas	5.88 ± 1.03	5.88 ± 0.33
Liquen	7.30 ± 2.67	7.30 ± 0.56

Gráfico 16.



- Variable Índice de calibre vascular.

Se verificó la igualdad de las varianzas poblacionales por lo cual se utilizó a la t de Student como criterio de test.

El resultado obtenido fue:

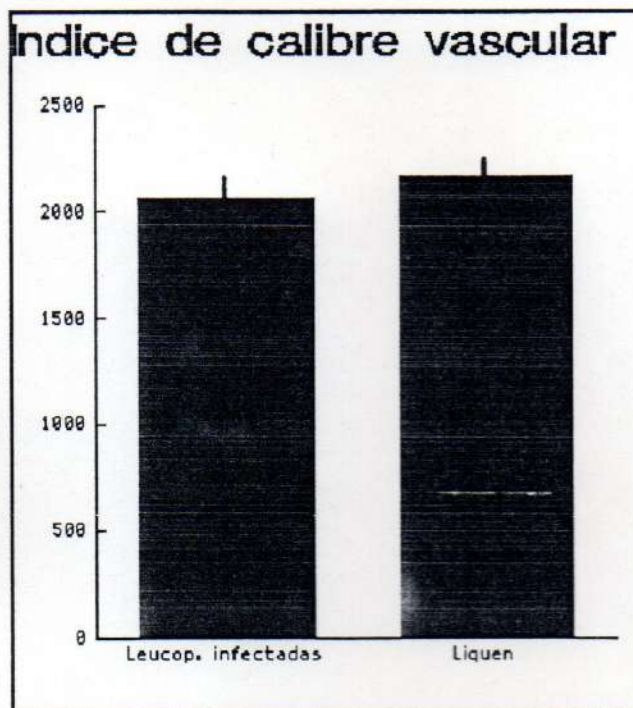
Valor de t	Nivel de significación
0.31	P < 0.76

No existen diferencias en los promedios de índice de calibre vascular.

Las medidas descriptivas fueron:

Tratamiento	Media ± D.S	Media ± E.S
Leucoplasias infectadas	2062.78 ± 808.86	2062.78 ± 243.88
Liquen	2167.62 ± 967.52	2167.62 ± 201.74

Gráfico 17.



- Variable Superficie de la pared vascular.

Se rechazó la hipótesis de igualdad de varianzas por lo cual el test se llevó a cabo por medio de la U de Mann Whitney.

El resultado fue:

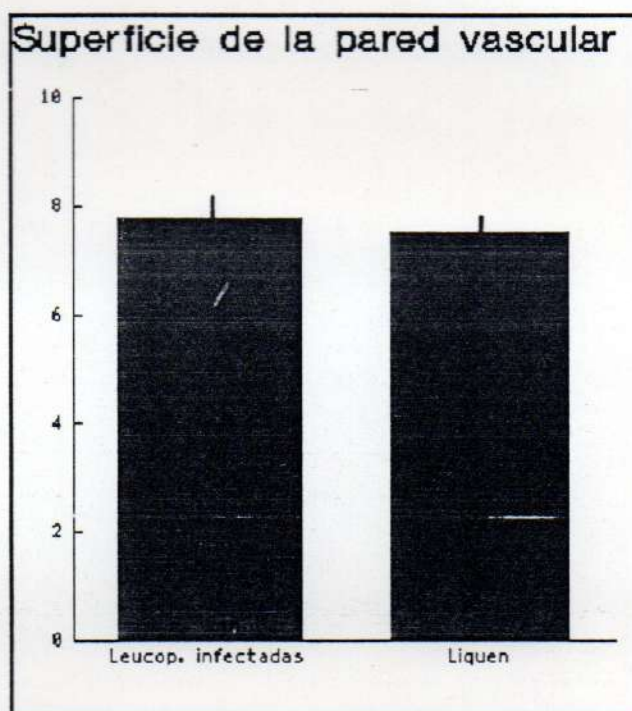
U de M.W.	Nivel de significación
108.5	$P < 0.51$

No existen diferencias significativas en los promedios de superficies de pared vascular.

Las medidas descriptivas fueron:

Tratamiento	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias infectadas	7.76 \pm 3.93	7.76 \pm 1.19
Liquen	7.50 \pm 2.22	7.50 \pm 0.46

Gráfico 18.



- Variable 1 / área vascular.

Tampoco en este caso se pudo sostener la hipótesis de igualdad de varianzas.

El correspondiente test de Mann Whitney dió el siguiente resultado:

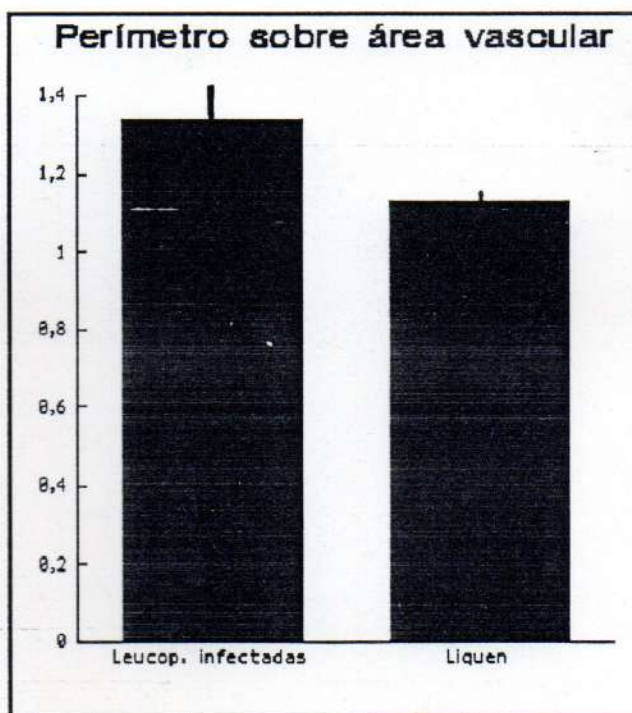
U de M.W.	Nivel de significación
116.5	P < 0.72

No existen diferencias significativas entre los promedios considerados.

Las medidas descriptivas fueron:

Tratamiento	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias infectadas	1.34 \pm 0.75	1.34 \pm 0.23
Liquen	1.13 \pm 0.24	1.13 \pm 0.05

Gráfico 19.



- Variable **número** de vasos por área total.

Tampoco se pudo suponer igualdad de varianzas poblacionales.

El test de Mann Whitney dió el siguiente resultado:

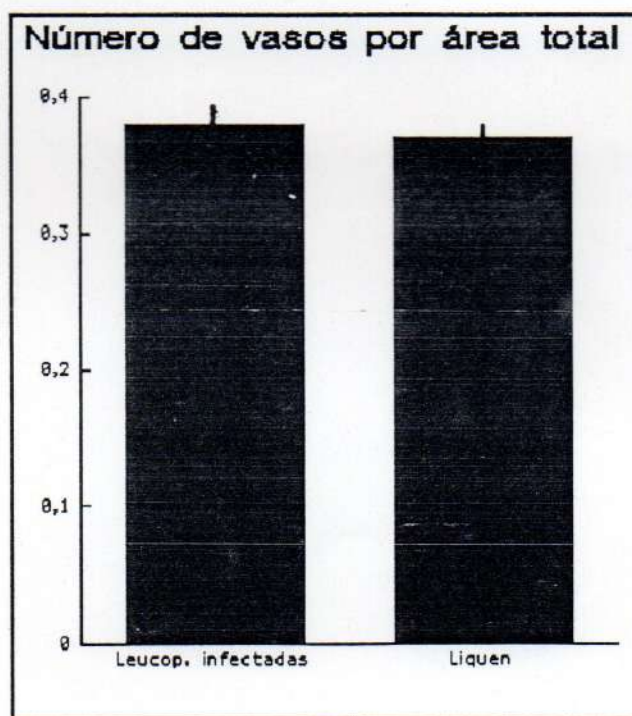
U de M.W.	Nivel de significación
106.0	P < 0.47

No existen diferencias significativas entre los promedios considerados.

Las medidas descriptivas fueron:

Tratamiento	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias infectadas	0.38 \pm 0.23	0.38 \pm 0.07
Liquen	0.37 \pm 0.11	0.37 \pm 0.02

Gráfico 20.



E_ En un quinto análisis se compararon los promedios de las distintas variables en estudio considerando a las leucoplasias simples y a los líquenes queratóticos.

- Variable volumen Vascular

No se rechaza la igualdad de las varianzas poblacionales.

El test t dio como resultado:

t	P
5.07	P < 0.0001

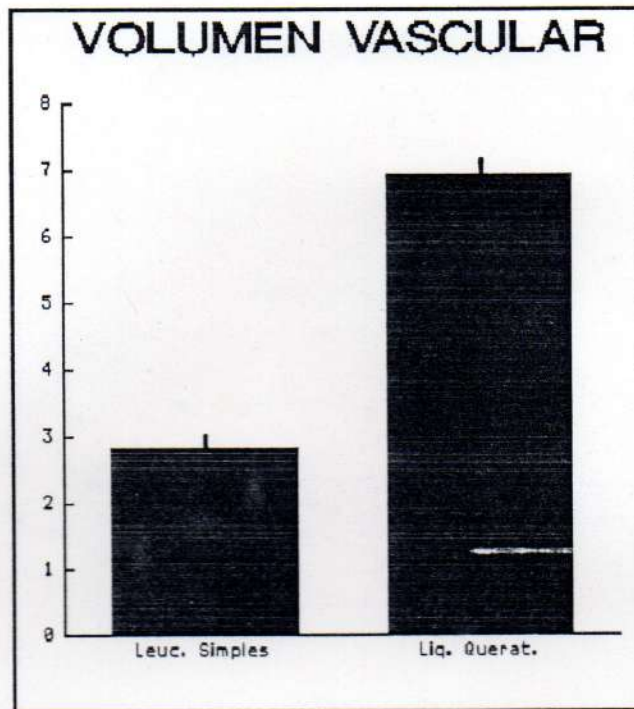
Existen diferencias significativas entre los promedios de volumen vascular.

Las medidas descriptivas fueron:

	Media ± D.S	Media ± E.S
Leucoplasias simples	2.819 ± 1.514	2.819 ± 0.456
Liquen queratótico	6.891 ± 2.191	6.891 ± 0.661

El promedio de volumen vascular en liquen queratótico es significativamente mayor que en leucoplasias simples.

Gráfico 21



- Variable índice de calibre vascular

No se rechaza la igualdad de varianza poblacionales.

El test dio como resultado:

t	P
4.62	P < 0.0001

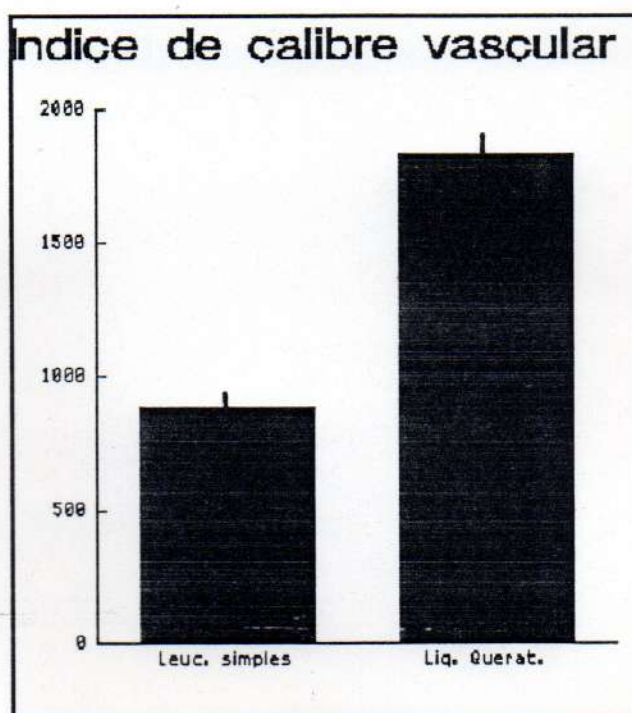
Existen diferencias significativas entre los promedios considerados.

Las medidas descriptivas fueron:

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias simples	881.765 \pm 381.344	881.765 \pm 120.592
Liquen queratótico	1826.967 \pm 543.942	1826.967 \pm 157.023

El promedio de índice de calibre vascular es significativamente mayor en liquen queratótico que en leucoplasias simples.

Gráfico 22



- Variable superficie de la pared vascular

No se rechaza la igualdad de varianzas pobla-

cionales.


El test dio como resultado:

t	P
1.66	P < 0.112

No se puede descartar la diferencia entre los promedios de superficie de pared vascular pues posiblemente con un tamaño de muestra mayor se lograría una buena significación.

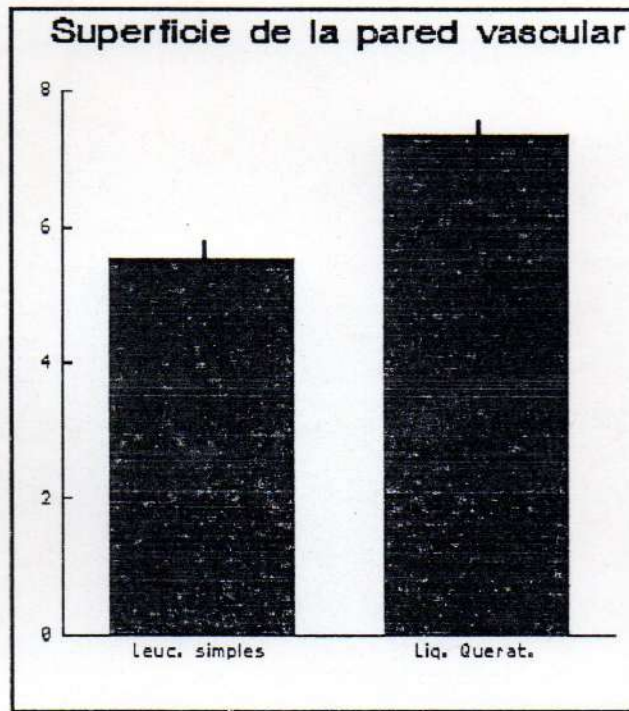
Las medidas descriptivas fueron:

	Media ± D.S	Media ± E.S
Leucoplasias simples	5.531 ± 2.825	5.531 ± 0.893
Liquen queratótico	7.359 ± 2.342	7.359 ± 0.676



El promedio de la superficie de la pared vascular es mayor en liquen queratótico que en las leucoplasias simples.

Gráfico 23



- Variable perímetro sobre área vascular

No se rechaza la igualdad de varianzas poblacionales.

El test t arrojó el siguiente resultado:

t	P
5.55	P < 0.0001

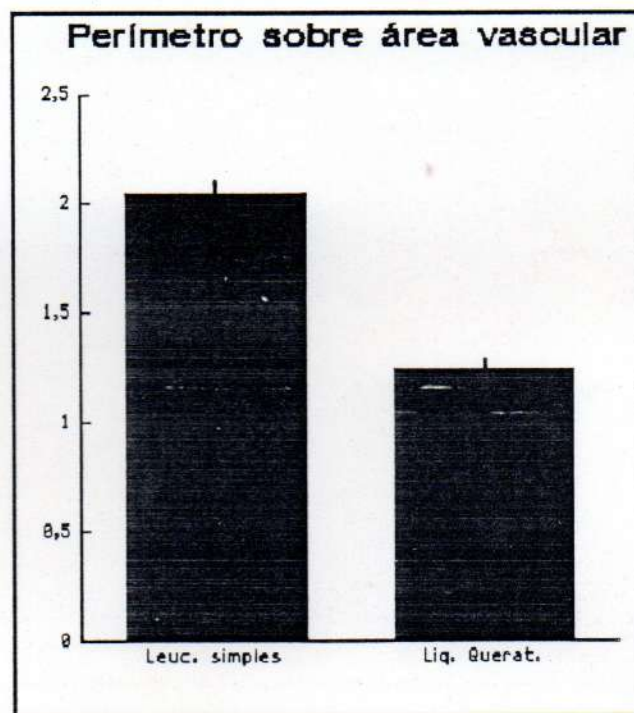
Existen diferencias significativas entre los promedios considerados.

Las medidas descriptivas fueron:

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias simples	2.050 \pm 0.418	2.050 \pm 0.139
Liquen Queratótico	1.238 \pm 0.250	1.238 \pm 0.072

El promedio del perímetro sobre área vascular en leucoplasias simples es significativamente mayor en leucoplasias simples que en liquen queratótico.

Gráfico 24



- Variable número de vasos por área total

No se rechaza la igualdad de varianzas poblacionales.

El test dio como resultado:

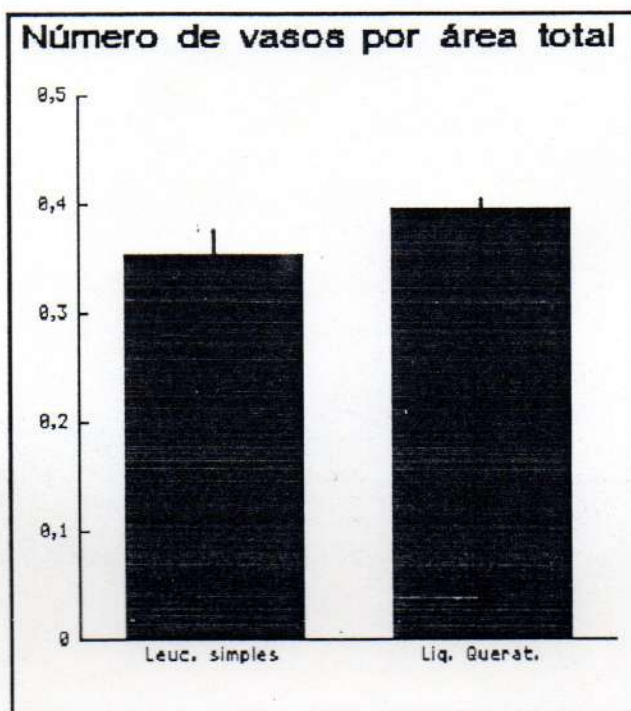
t	P
0.72	P < 0.48

No existen diferencias significativas entre los promedios considerados.

Las medidas descriptivas fueron:

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias simples	0.354 \pm 0.146	0.354 \pm 0.049
Liquen Queratótico	0.396 \pm 0.118	0.396 \pm 0.034

Gráfico 25



F_ En un sexto análisis se compararon los promedios de las distintas variables en estudio. Considerando a las Leucoplasias simples y las Leucoplasias secundarias a Liquen.

La metodología estadística utilizada fue la referida a la comparación de medias de dos muestras independientes utilizando como criterio de test a la t de Student.

- Variable Volumen Vascular.

El test F de igualdad de varianzas no rechazó la igualdad de las mismas.

El test dió como resultado:

t	P
3.34	P < 0.007

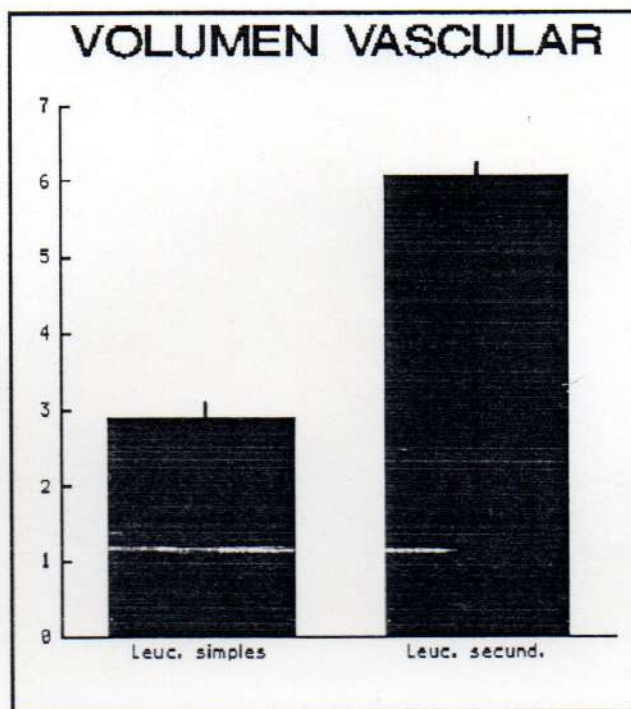
Existen diferencias significativas entre los dos promedios considerados.

Las correspondientes medidas descriptivas fueron:

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias simples	2.885 \pm 1.579	2.885 \pm 0.499
Leucoplasias secundarias	6.073 \pm 0.606	6.073 \pm 0.350

El volumen vascular promedio en las leucoplasias secundarias a liquen es significativamente mayor que el promedio en las leucoplasias simples.

Gráfico 26



- Variable **Indice de calibre vascular**

El test F llevó al rechazo de la igualdad de varianzas poblacionales.

El resultado del test t de Student sin amalgamar varianzas fue el siguiente:

t	P
9,55	P < 0.0001

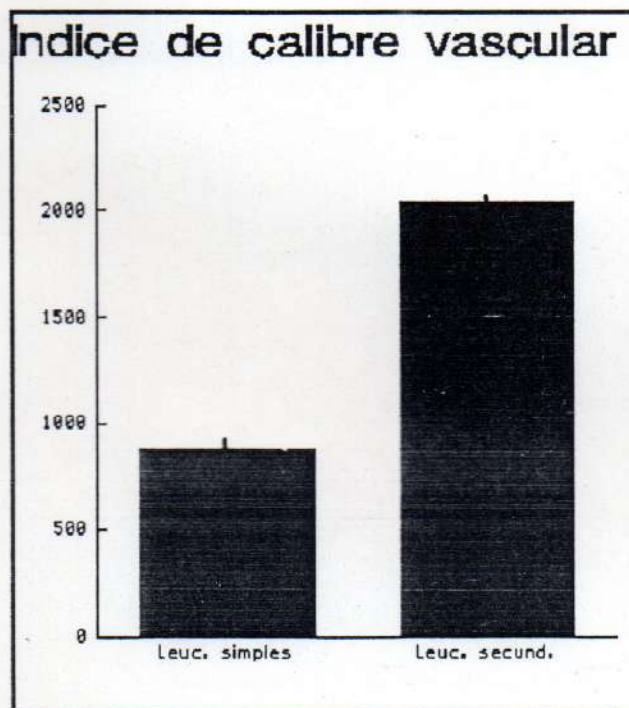
Los promedios considerados difieren significativamente.

Las medidas descriptivas fueron las siguientes

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias simples	882.855 \pm 380.461	380.461 \pm 120.312
Leucoplasias secundarias	2039.740 \pm 24.084	2039.740 \pm 13.905

El promedio de índice de calibre vascular en leucoplasias secundarias a liquen es significativamente mayor que el de leucoplasias simples.

Gráfico 27



- Variable **superficie de la pared vascular**

No se rechaza la igualdad de las varianzas poblacionales.

El test t dió como resultado:

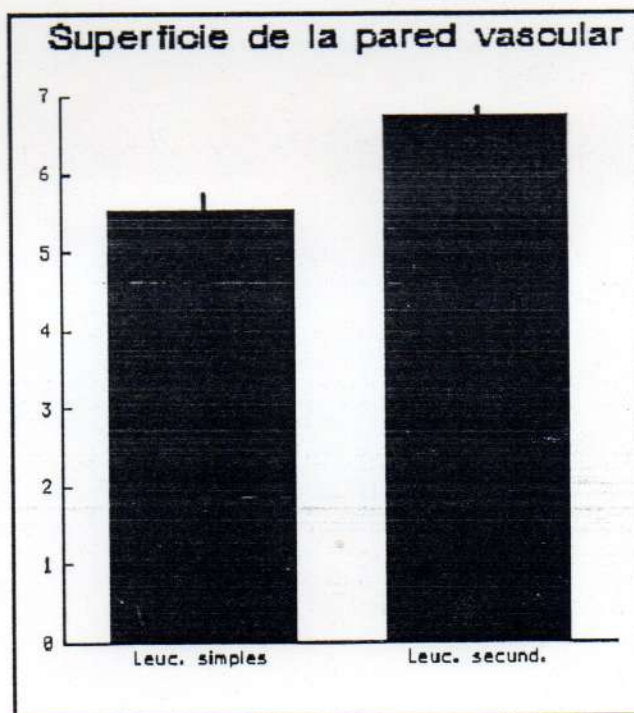
t	P
0.70	P < 0.50

Los promedios de superficie de pared vascular no difieren significativamente.

Las correspondientes medidas descriptivas fueron:

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias simples	5.531 \pm 2.825	5.531 \pm 0.893
Leucoplasias secundarias	6.740 \pm 1.282	6.740 \pm 0.740

Gráfico 28



- Variable **perímetro sobre área vascular**

Se rechaza la igualdad de varianzas poblacionales. El correspondiente test t dio como resultado:

t	P
6.17	P < 0.0001

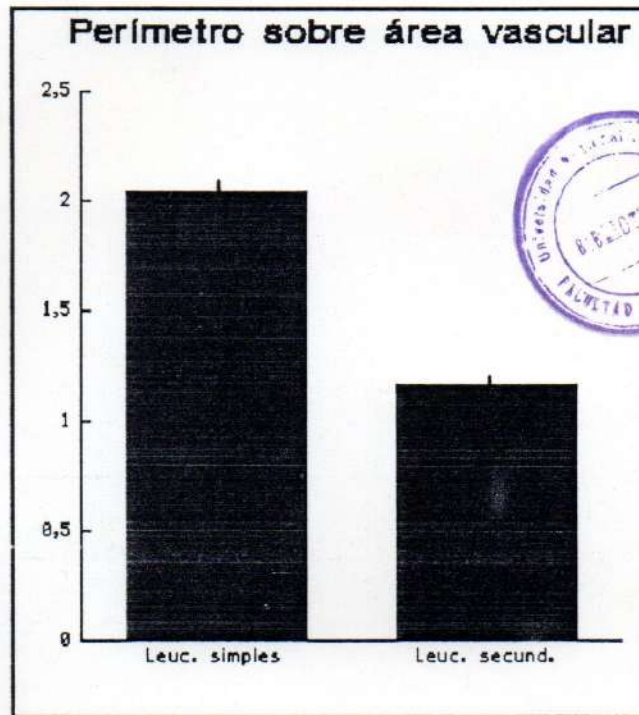
Existen diferencias significativas entre los promedios de perímetro sobre área vascular.

Las medidas descriptivas fueron:

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias simples	2.050 \pm 0.418	2.050 \pm 0.139
Leucoplasias secundarias	1.170 \pm 0.053	1.170 \pm 0.031

El promedio de perímetro sobre área vascular es significativamente mayor en leucoplasias simples que en leucoplasias secundarias.

Gráfico 29



- Variable número de vasos por area total

Se acepta la igualdad de varianzas poblacionales. El test t dio como resultado:

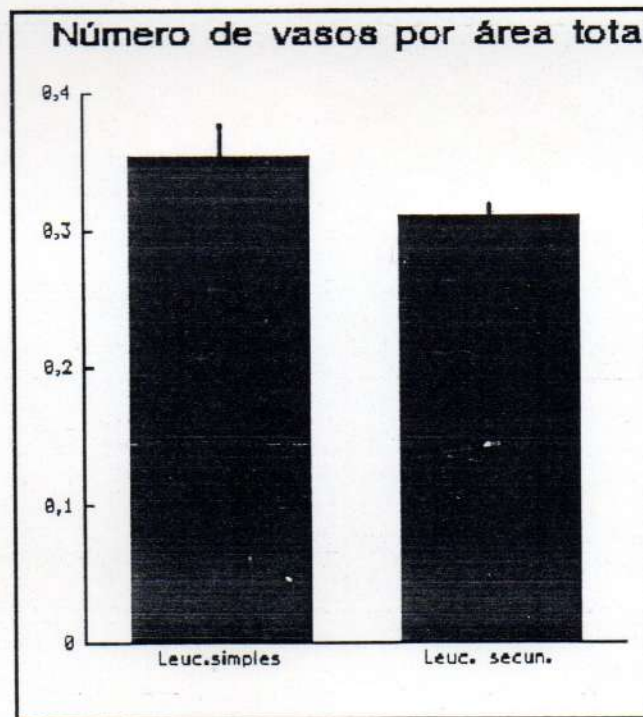
t	P
0.51	P < 0.62

Los promedios de números de vasos por área total no difieren significativamente.

Las medidas descriptivas fueron:

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias simples	0.354 \pm 0.146	0.354 \pm 0.049
Leucoplasias secundarias	0.310 \pm 0.026	0.310 \pm 0.015

Gráfico 30



G_ En un séptimo análisis se compararon los promedios de las distintas variables en estudio considerando a los líquenes queratóticos y a las leucoplasias secundarias a liquen.

- Variable volumen vascular

Se rechaza la igualdad de las varianzas

poblacionales.

El resultado proporcionado por el test t fue el siguiente:

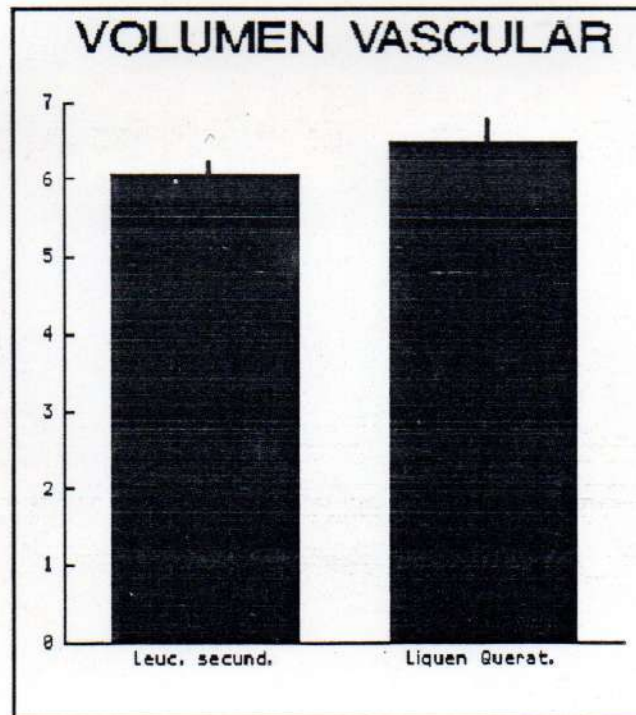
t	P
0.53	P < 0.61

No existen diferencias significativas entre los promedios considerados.

Las medidas descriptivas son:

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias secundarias	6.073 \pm 0.606	6.073 \pm 0.350
Liquen Queratótico	6.497 \pm 2.496	6.497 \pm 0.720

Gráfico 31



- Variable **Indice de calibre vascular**

Se rechaza la igualdad de varianzas poblacionales.

El test dio como resultado:

t	P
2.32	P < 0.04

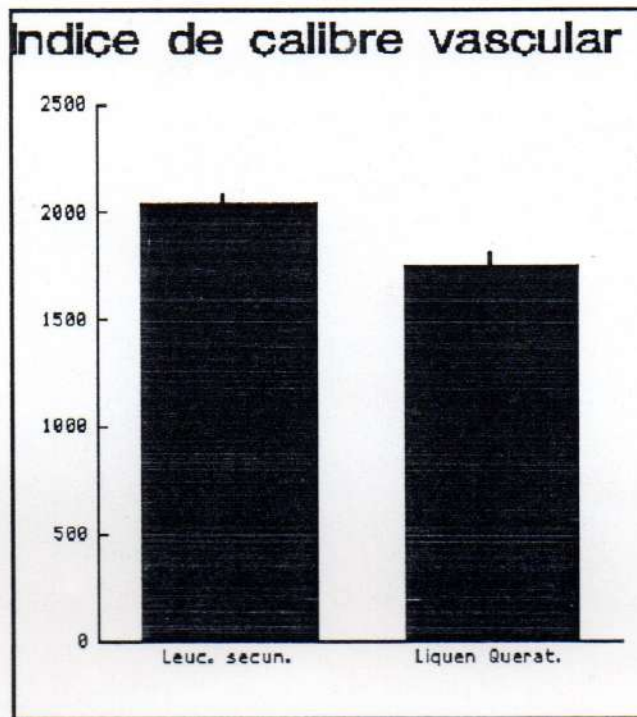
Los promedios considerados difieren significativamente.

Las medidas descriptivas fueron:

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias secundarias	2039.740 \pm 24.084	2039.740 \pm 13.905
Liquen Queratótico	1743.633 \pm 438.084	1743.633 \pm 126.716

El promedio de índice de calibre vascular en leucoplasias secundarias a liquen es significativamente mayor que en los líquenes queratóticos.

Gráfico 32



- Variable superficie de la pared vascular

No se rechaza la igualdad de varianzas poblacionales.

El test t arrojó el siguiente resultado:

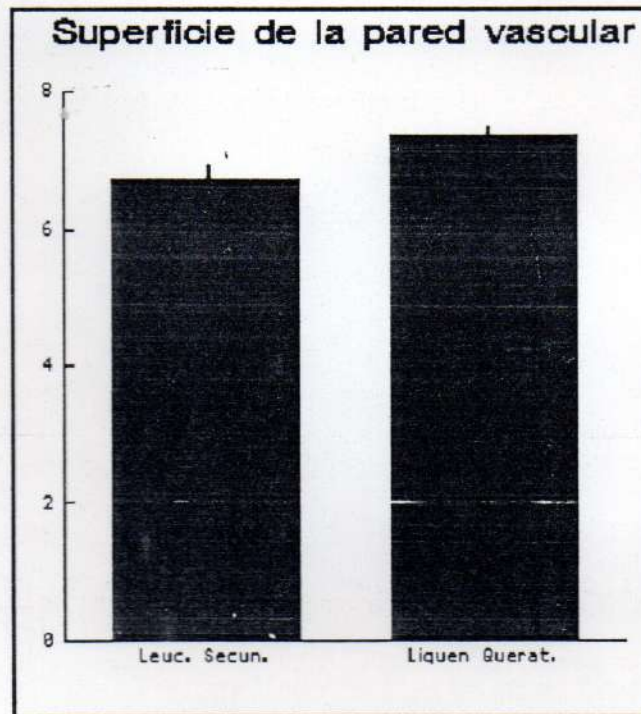
t	P
0.43	$P < 0.672$

No existen diferencias significativas entre los promedios considerados.

Las medidas descriptivas fueron:

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias secundarias	6.740 \pm 1.282	6.740 \pm 0.740
Liquen Queratótico	7.359 \pm 2.342	7.359 \pm 0.676

Gráfico 33



- Variable Perímetro sobre área vascular

Se rechaza la igualdad de varianzas poblacionales.

El test t dio el siguiente resultado:

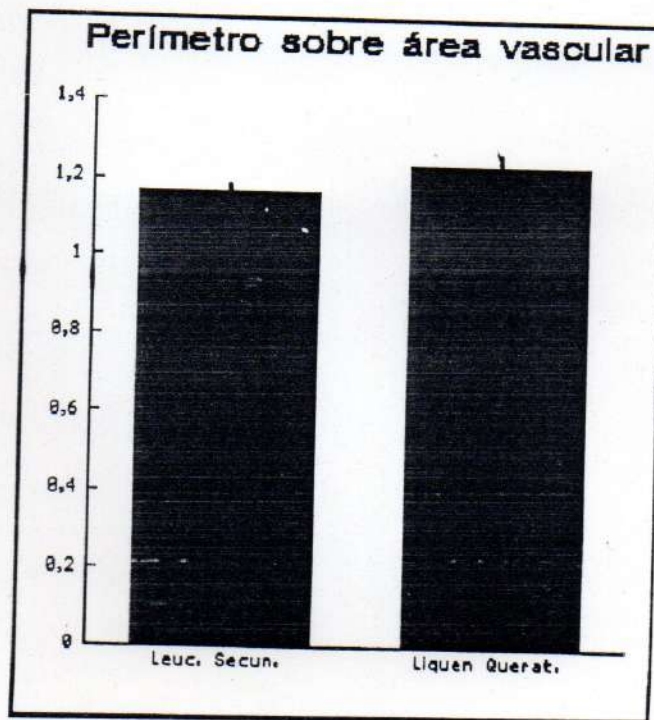
t	P
0.87	P < 0.399

No se detectan diferencias significativas entre los promedios considerados.

Las medidas descriptivas fueron:

	Media \pm D.S	Media \pm E.S
Leucoplasias secundarias	1.170 \pm 0.053	1.170 \pm 0.031
Liquen Queratótico	1.238 \pm 0.250	1.238 \pm 0.072

Gráfico 34



- Variable número de vasos por área total

No se rechaza la igualdad de varianzas poblacionales.

El test t arrojó el siguiente resultado:

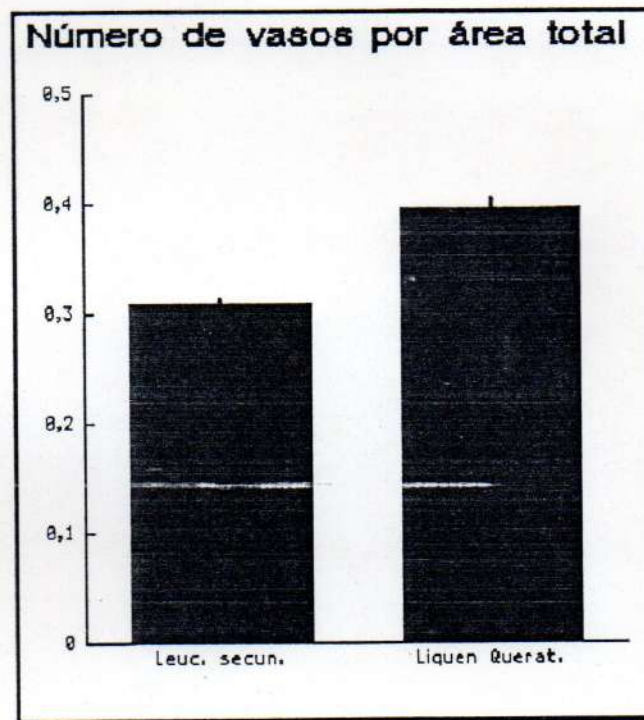
t	P
1.22	P < 0.245

No existen diferencias significativas entre los promedios considerados.

Las medidas descriptivas fueron:

	Media ± D.S	Media ± E.S
Leucoplasias secundarias	0.310 ± 0.026	0.310 ± 0.015
Liquen Queratótico	0.396 ± 0.118	0.396 ± 0.034

Gráfico 35



El presente Análisis Estadístico fue realizado en el Instituto de Estadística y Demografía de la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

Estadística
Nidia Blanch

Estadística
Silvia Joeques

Destacamos los puntos más importantes del análisis estadístico:

_ En el L.P. el volumen vascular, el índice de calibre vascular y el de superficie de pared vascular son significativamente mayores que en leucoplasias y mucosa normal. Por el contrario el índice de longitud de la pared sobre el área vascular es significativamente mayor en leucoplasias y en mucosa normal, siendo el número de vasos por área total (Nv) similar en todas las condiciones estudiadas.

Esto nos indica que existiendo el mismo número de cortes de paredes vasculares en las tres condiciones, en el L.P. los vasos se encuentran dilatados, ocupando una mayor área vascular.

_ Comparando los tres tipos de Liquefacción pudo observarse que el calibre vascular es significativamente mayor en el L.P. maculoso, que en el erosivo y en el queratótico; siendo el número de cortes de paredes vasculares menor en el L.P. maculoso.

_ Cuando se compararon las diferentes variables en leucoplasias simples y leucoplasias infectadas, pudo estudiarse que los índices de Volumen vascular (Vv) y de Calibre Vascular (ICv) estaban significativamente aumentados en las leucoplasias infectadas. La variable longitud sobre área vascular (l/av) fue significativamente mayor en leucoplasias simples, así mismo no hubo diferencias significativas en

superficie de la pared vascular (Sv) y en el número de vasos por área (Nv). Esto nos indica que existe la misma cantidad de cortes de paredes vasculares en ambas muestras, pero en las leucoplasias infectadas está aumentado el calibre vascular, como respuesta hística a la noxa.

_ Esto nos llevó a un cuarto análisis para tratar de establecer diferencias entre el L.P. y las leucoplasias infectadas, se observó que no existen diferencias significativas en el patrón vascular presentado por leucoplasias infectadas y por el Liquen Plano de la mucosa bucal.

- Las leucoplasias simples fueron relacionadas con el L.P. queratótico y se comprobó que en éste último los vasos tienen un calibre vascular significativamente mayor.

- Al relacionar las leucoplasias simples, con las leucoplasias secundarias a Liquen se observó que éstas últimas presentan un mayor Calibre Vascular.

- Finalmente se comparó el L. Queratótico con las leucoplasias secundarias a liquen observándose un aumento del calibre vascular en éstas últimas, no presentando diferencias significativas en el resto de los índices estudiados.



IV. DISCUSSION

IV. DISCUSION

La mucosa bucal es considerada una unidad epitelio-conjuntiva en la cual las modificaciones o cambios en uno de estos tejidos inducen alteraciones en el otro. Muy particularmente los cambios conjuntivos influyen sobre el epitelio suprayacente, por lo cual el estudio del corion y particularmente de la microvascularización ha adquirido importancia en los últimos años. (199-266-267-48-272)

Los resultados obtenidos en el presente trabajo denotan un incremento muy significativo del área vascular en los pacientes con Liquen Plano de la mucosa bucal respecto de la mucosa normal y de las leucoplasias simples u homogéneas, manteniéndose el número de paredes vasculares similar en las tres condiciones. Este aumento del área vascular se debe a un incremento en el calibre de los vasos.

La vasodilatación observada puede ser consecuente a la lesión del simpático perivascular descrita por Dechaume y Payen (55) y por Scheffer y Chevalley en 1971 (249); los primeros relatan disturbios, sin especificar cuales, en las arteriolas pre-terminales de los reguladores de los shunts capilares y de los capilares reticulares. El empleo terapéutico de la Prenylamina la cual actúa en el mesencéfalo y en las terminaciones del Sistema nervioso simpático regularizándolo, produjo en los pacientes resultados favorables (249).

Chomete y col en 1990 (48) estudiaron la vascularización en los microcánceres y en estados pre-cancerosos. Encontraron vasos delgados en la mucosa normal y en las leucoplasias lo cual es coincidente con nuestros hallazgos. No relatan el estado de los vasos en el L.P.; en cambio encuentran un aumento en el número de los vasos y un aspecto tortuoso de los mismos en la displasia epitelial y más aún en los carcinomas in-situ y microinfiltrantes.

Las modificaciones del patrón vascular halladas en el Liquef Plano bucal en nuestros estudios probablemente sean homologables a los encontrados en el L.P. cutáneo por diferentes autores a saber:

- congestión vascular en la zona central de las lesiones en los L.P. de evolución rápida (242).

- hipertrofia de los vasos papilares en las lesiones hipertróficas (242-26).

- daño vascular en el centro de las pápulas jóvenes (94).

- cambios vasculares proliferativos en pápulas viejas (94).

Cuando en el presente trabajo se compararon los índices en los tres tipos de L.P. se observó que el maculopapuloso tiene un índice de calibre vascular significativamente mayor que en el L.P. erosivo y el queratótico. La forma maculosa o maculopapulosa es generalmente la primera manifestación clínica de las lesiones de L.P. bucal y puede estar precedida por una

mancha roja eritematosa. (105-175).

En la literatura encontramos estudios que tratan de determinar cuáles son los primeros cambios histológicos que se producen en L.P., pero dichos autores han limitado sus observaciones al epitelio y la zona de la membrana basal. No obstante Dechaume y Payen en 1969 y Scheffer y Chevalley en 1971 hallaron lesiones del simpático perivascular en el corion profundo y piensan que ello puede contribuir a la génesis de las lesiones de L.P. (55-249). Esta hipótesis concuerda con la observación clínica en las áreas de brote de una mancha roja eritematosa sobre la cual pueden aparecer ampollas, erosiones o manchas blancas.

Si el primer cambio se produjese a nivel de la microvasculatura (faltan estudios que lo confirmen) y los vasos se muestran dilatados congestivos, se produciría rémora sanguínea y la circulación se enlentece, lo cual produciría una hipoxia de los tejidos vecinos. Es sabido que las causas más frecuentes de agresión celular son la hipoxia y las agresiones químicas (13-14). En el caso de hipoxia el primer punto de ataque es el sistema de respiración aeróbica celular. Así cuando el oxígeno intracelular decrece, hay una disminución en la fosforilación oxidativa, disminuye la producción de ATP la cual puede llegar a detenerse.

Como el ATP es la fuente de energía intracelular, se producirá el deterioro de otras funciones. Hay un aumento de

la glucólisis anaeróbica, con consumo aumentado de glucógeno y un descenso del pH citoplasmático, falla la bomba de sodio produciéndose un aumento de éste que se acompaña de edema intracelular, con dilatación del retículo Endoplásmico rugoso, pudiendo posteriormente desprenderse los ribosomas (13-14).

Si la hipoxia continúa, las fallas de las membranas se exteriorizan por la producción de ampollas. Si se restaura la oxigenación todas las fallas se corrigen, pero si la hipoxia continúa los daños serán irreparables, con liberación de enzimas, caída del pH que atacará las membranas de los lisosomas y liberará más enzimas creando así un círculo vicioso (13-14). Este mecanismo puede desarrollarse en cualquier tejido del organismo. Si ocurriese en la mucosa bucal las células en las cuales se sentiría primero el efecto nocivo de la hipoxia serán las basales del epitelio que son las más indiferenciadas.

Thyresson y Moberger en 1957 sugieren que el proceso patológico primario en el L.P. afecta las células basales y demuestra que los cuerpos coloides están formados por células epiteliales degeneradas (285). Por su parte Sarkany y Gaylarde en 1971 realizaron un estudio con microscopía electrónica y afirman que "el primer hecho detectable en lesiones de Liquefación Plano es la degeneración hidrópica de las células basales, la cual puede ocurrir en ausencia del infiltrado inflamatorio y sin ninguna interrupción de la membrana basal".

(247)

Black y Wilson (26) y Heyden y col. (120) encontraron una disminución en las enzimas respiratorias de la epidermis del L.P. Los primeros autores demostraron la actividad de la citocromo oxidasa, Succino-dehidrogenasa y NAD diaforasa, las cuales normalmente presentan su mayor actividad en las capas inferiores de la epidermis. También observaron que la mayor reducción de la actividad enzimática se dio en las zonas de L.P. Activo. A mayor aumento vieron que las células eran morfológicamente espinosas, que generalmente son de citoplasma más grande y los depósitos de succinodehidrogenasa y NADdiaforasa estaban limitados a la zona perinuclear, permaneciendo sin teñir el citoplasma periférico. Esta disminución de la actividad de las enzimas respiratorias es más marcada en las lesiones de L.P. activo que en aquellas estabilizadas o en involución. Se podría explicar este fenómeno por: -una disminución del turnover epitelial, por -anoxia local, o por -la destrucción de las células basales.

Estos autores también están de acuerdo en que el primer cambio en el L.P. ocurre en la epidermis inferior y que la destrucción de estas células, no parece estar asociada a la liberación de enzimas lisosomales (26).

Shklar y col. (257) tomaron lesiones tempranas de L.P. de la variedad queratótica (para otros autores ésta no es una forma temprana). Observaron como primeros cambios un ensan-

chamiento de los espacios intercelulares en la capa basal y en el estrato espinoso bajo. Cambios acantolíticos en la capa basal. Los desmosomas y las tonofibrillas están alterados. La membrana basal se vuelve ancha e irregular y con frecuencia se fragmenta permaneciendo las células basales relativamente intactas. (257).

Los cambios bioquímicos y/o estructurales desencadenados por la hipoxia a nivel de las células basales o la liberación de neuropéptidos por los nervios submucosos, a partir de trauma o stress psíquico, pueden ser los responsables de la expresión de antígenos clase I o II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad o también de un antígeno específico en el L.P. (LPSA) (211).

Ragaz y Ackerman en 1981 (231) al estudiar la evolución de las lesiones de L.P. encuentran la aparición de las células de Langerhans antes de que se produzca el infiltrado en el corion y que los cambios de las células basales sean evidentes.

Las células de Langerhans son procesadoras de antígenos y subsecuentemente pasan la información a otras células mononucleares (macrófagos y linfocitos). Algunos autores relatan un incremento significativo de estas células en el L.P. (221-28). Otros encontraron que las células de Langerhans se destacan porque están inmunológicamente activas y juegan un papel en el desarrollo de esta afección. (74).

Luego se produciría el infiltrado el cual está compuesto

en su mayoría por linfocitos T. Los CD4 helper-inducer están activados en lesiones tempranas de L.P. y los linfocitos CD8 efectores-citotóxicos son más frecuentes en áreas de destrucción de células basales (86).

Esto indicaría que en el L.P. hay un predominio de reacciones del tipo hipersensibilidad tardía en la primera fase y más tarde un predominio de las reacciones de citotoxicidad semejante a las que suceden en la última fase de las reacciones de rechazo de injertos.

Este mecanismo etiopatogénico inducido por la vasodilatación, desencadena una serie de alteraciones morfológicas y metabólicas características del liquen; unificaría a las teorías neurogénica, sicosomática e inmunológica que en la actualidad tienden a explicar la etiopatogenia del Liquen Plano.

Así mismo corrobora los resultados de este trabajo, donde el cambio vascular es un hecho constante en todos los tipos de liquen, siendo más pronunciado en el maculopapuloso que suele ser la forma inicial de esta afección manteniéndose dicho trastorno aún en una forma tardía o cicatrizal de esta entidad como la leucoplasia secundaria a liquen.

CONCLUSIONES

_ En el Liquen Plano de la mucosa bucal, los vasos se encuentran dilatados, ocupando una mayor área vascular que en la mucosa normal y en las leucoplasias simples u homogéneas.

_ En el L.P. maculopapuloso, la vasodilatación es mayor pero el número de cortes de las paredes vasculares es menor al encontrado en los L.P. erosivo y queratótico.

_ Las leucoplasias secundarias a L.P. presentan un patrón vascular muy similar a los observados en los distintos tipos de liquen, así como difiere de los patrones encontrados en las leucoplasias simples.

_ El L.P. queratótico y las leucoplasias simples, entidades que presentan similitud clínica e histológica, muestran un patrón vascular significativamente diferente, dato este que podría tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

_ La vasodilatación hallada en el L.P. y en las leucoplasias secundarias a Liquen, confirma la existencia de un trastorno vascular en estos pacientes, pudiendo la misma jugar un rol importante en su etiopatogenia.

V. RESUMEN



V. RESUMEN

El Liquen Plano de la mucosa bucal es una afección relativamente frecuente. Su etiopatogenia permanece aún desconocida, pudiendo en su evolución sufrir transformación carcinomatosa. Por ello reviste especial interés el estudio de parámetros que aporten nuevos conocimientos sobre la biología de esta afección.

En el presente trabajo se analizó el patrón vascular del L.P., empleando una metodología que permitió la utilización de parámetros cuantificables.

Se realizaron tomas biópsicas las cuales fueron estudiadas con la técnica enzimática de ATPasa y cuantificadas en un analizador electrónico de imágenes.

Al comparar los índices obtenidos se llegó a la conclusión de que en el L.P. de la mucosa bucal, hay un incremento muy significativo del área vascular, debida a un aumento del calibre de los vasos respecto a las leucoplasias y a la mucosa normal. Manteniéndose el número de cortes de paredes vasculares similar en las tres condiciones.

Cuando se compararon los diferentes índices en los tres tipos de líquenes: maculopapulosos, erosivos y queratóticos, se observó que los primeros presentan un incremento muy significativo del calibre vascular respecto a los erosivos y queratóticos.

Estos datos pueden significar otro aporte al conoci-

miento de la biología tisular de esta afección. A su vez jugaría un rol en su etiopatogenia y permiten histopatológicamente su diagnóstico diferencial.

SUMMARY

Lichen Planus of oral mucosa is a relatively frequent pathology. Its etiopathogeny is still unknown. Given that it may undergo malignant transformation, parameters which may contribute to the knowledge of the biology of this entity are particularly interesting.

We herein analyzed the vascular pattern of Lichen Planus employing a methodology which involves quantitative parameters.

Biopsy samples were processed for ATPase demonstration and morphometric evaluation on an electronic image analyser.

The results revealed a highly significant increase in vascular area in Lichen Planus associated to an increase in blood vessel caliber as compared to leukoplakia and normal mucosa. The number of vessel sections did not vary.

When maculo-papular, erosive and keratotic lichens were compared, a significant increase in blood vessel caliber in maculo-papular lichens as regards the other two groups was found.

These data would contribute to the knowledge of the biology of this lesion. Vascularization would be involved in the etiopathogeny of this entity and may be an aid in histopathological differential diagnosis.

VI- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Abell E and Ramnarain D. Epidermal antigens in lichenplanus. Br J Dermatol, 92:631-636, 1975.
- 2 Abulafia J. Erupciones liquenoides: concepto y clasificación. Arch Argent Dermat, T XXXIII:3-22, 1983.
- 3 Allen CM, Beck FM, Rossie KM, Kaul TJ. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 61:44-46, 1986.
- 4 Allen CM, Paulson R, Duncan R. A clinical, histologic and scanning electron microscopic study of the development of chronic candidiasis of the rat tongue. J Oral Pathol Med, 18:352-359, 1989.
- 5 Andreasen JO. Oral lichen planus I. A clinical evaluation of 115 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 25:31-42, 1968.
- 6 Andreasen JO. Oral lichen planus II a histologic evaluation ninety-seven cases. Oral Surg Oral Med Oral

Pathol, 25:158-166, 1968.

- 7 Arendt DM, Whitt JC, Vinton JR, Kiselica LD. White plaque of the dorsal tongue. J Am Dent Assoc, 119:737-739, 1989.
- 8 Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ and Shear M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. Community Dent Oral Epidemiol, 12:146-154, 1984.
- 9 Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus, a demographic study. Community Dent Oral Epidemiol, 15:52-56, 1987.
- 10 Ayala F, Matarasso S, De Rosa S, Bordone F, Vaia E, Balato N. The relationship between lichen ruber planus orale, Hepatopathies and hipersensitivity to the components of dental restorations. Minerva Stomatol, 39:129-132, 1990.
- 11 Baart de la Faille-Kuyper EH, Baart de la Faille H. An immunofluorescence study of lichen planus. Br J Dermatol, 90:365-371, 1974.

- 12 Bach JF, Lesavre P. Immunologia. Marrapese Editore DEMI, Roma, 1981.
- 13 Bagó informa. La microcirculación (1ra parte). Año XIV, 35.
- 14 Bagó informa. Inflamación 2da parte. Año XIV, 34.
- 15 Banoczy J, Roed-Petersen B, Pindborg JJ, Inovay J. Clinical and histologic studies on electrogalvanically induced oral white lesions. Oral Surg Oral Med al Pathol, 48:319-323, 1979.
- 16 Barnhill RL, Bader DL, Ryan TJ. A study of uniaxial tension on the superficial dermal microvasculature. J Invest Dermatol, 82:511-514, 1984.
- 17 Barret RA, Cheraskin E, Ringsdorf WM JR. Serum cholesterol as a predictor of capillaropathy. Angiology, 21:462-467, 1970.
- 18 Batholomew GA, Rodu B, Bell DS. Oral candidiasis in patients with diabetes mellitus: a thorough analysis. Diabetes Care, 10:607-612, 1987.

- 19 Baudet-Pommel M, Janin-Mercier A, Souteyrand P.
Sequential immunopathologic study of oral lichen planus
treated with tretinoin and etretinate. Oral Surg Oral
Med Oral Pathol, 71:197-202, 1991.
- 20 Benditt Ep, Bader S, Kaiborlam. Studies of the
mechanism of acute vascular reactions to injury. Arch
Pathol, 60:104-115, 1955.
- 21 Bermejo A, Bermejo MD, Roman P, Botella R, Bagan JV.
Lichen planus with simultaneous involvement of the oral
cavity and genitalia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol,
69:209-216, 1990.
- 22 Bhaskar SN. Patología bucal. 6ta edición Ed "El
Ateneo" Bs As. 1981.
- 23 Bhaskar SN,. Histología y embriología bucal de Orban.
9a edición Ed. "El Ateneo". Bs.As. cap 9,1983.
- 24 Bhonsle RB, Murti PR, Pindborg JJ, Daftary DK, Metha
FS. Focal vascular dilatations and petechiae in oral
submucous fibrosis. Scand J Dent Res, 89:270-274,1981.

- 25 Bisgaard H, Kristensen JK. Quantitation of microcirculatory blood flow changes in human utaneous tissue induced by inflammatory mediators. J Invest Dermatol, 83:184-187, 1984.
- 26 Black MM, Wilson-Jones E. The role of the epidermis in the histopathogenesis of lichen planus. Arch Dermatol, 105:81-86, 1972.
- 27 Black MM. The pathogenesis of lichen planus (comment). Br J Dermatol, 86:302-305, 1972.
- 28 Boisnic S, Frances C, Branchet MC, Szpirglas H, Le Charpentier Y. Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: Diagnostic and pathophysiologic aspects. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 70:462-465, 1990.
- 29 Bolewska J, Reibel J. T-lymphocytes, Langerhans cells and HLA-DR expression on keratinocytes in oral lesions associated with amalgam restorations J Oral Pathol Med, 18:525-528, 1989.
- 30 Bolewska J, Holmstrup P, Moller-Madsen B, Kenrad B, Danscher G. Amalgam associated mercury accumulations in

normal oral mucosa, oral mucosa lesions of lichen planus and contact lesions, associated with amalgam. J Oral Pathol Med, 19:39-42, 1990.

- 31 Borowski B, Margainaud JP. Le diagnostic precoce des cancers de la cavite buccale. Rev Odontostomatol (Paris), 19:291-297, 1990.
- 32 Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23.616 white americans over the age of 35 years. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 61:373-381, 1986.
- 33 Boyd AS, Nelder KH. Lichen Planus J Am Acad Dermatol; 25:593-619,1991.
- 34 Braathen LR, Thorsby E. Studies on human epidermal Langerhan's cells. I Alloactivating and antigenpresenting capacity. Scand J Immunol, 11:401-403, 1980.
- 35 Braverman IM, Yen Agnes BS. Microcirculation in psoriatic skin. J Invest Dermatol, 62:493-502, 1974.



- 36 Braverman IM, Sibley J. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*, 78:12-17, 1982.
- 37 Braverman IM, Keh-Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation IV. Valve - containing collecting veins at the dermal-subcutaneous junction. *J Invest Dermatol*, 81: 438-442, 1983.
- 38 Brocq L. Précis Atlas de Pratique Dermatologique. G Doined, Paris, 771-792, 1921.
- 39 Brody I. Electron microscopic demonstration of bacteria in the skin of patients with lichen ruber planus. *Nature*, 207:96-98, 1965.
- 40 Buckerfield JB, Edwards MB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophils in oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 47:539-544, 1979.
- 41 Bunge RP, Bunge MB. Evidence that contact with connective tissue matrix is required for normal interaction between Schwann cells and nerve fibers. *J Cell Biology*, 78:943-950, 1978.

- 42 Cabrini RL. Anatomía Patológica Bucal. 1ra.
Reimpresión Ed. Mundi Bs.As., 1988.
- 43 Camisa C, Allen CM, Bowen B, Olsen RG. Indirect
immunofluorescence of oral lichen planus. J Oral Pathol,
15:218-220, 1986.
- 44 Caruso F, Biondi E, Albanese S. Teorie sulla
etiopatogenesi del lichen ruber planus. Arch Stomatol,
XX:693-700, 1979.
- 45 Cawson RA. Chronic oral candidiasis and leukoplakia.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 22:582-91, 1966.
- 46 Cawson RA. Treatment of oral lichen planus with
betamethasone. Br Med J, 1:86-89, 1968.
- 47 Charbit Y, Monteil RA, Hitzig C, Sauget P, Benaiche N,
Jasmin JR. S-100 immunolabelling of Langerhans cells in
oral epithelium. J Oral Pathol, 15:419-22, 1986.
- 48 Chomette G, Auriol M, La Brousse F. Interet de l'etude de
la microvascularisation et de l'immunosurveillance
cellulaire dans les etats precancereux et microcancers

de la cavite buccale. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 91:262-265, 1990.

- 49 Chou MJ, Daniels TE. Langerhan's cells expressing HLA-DR, HLA-DQ and T6 antigens in normal oral mucosa and lichen planus J Oral Pathol Med, 18:573-576, 1989.
- 50 Christensen E, Holmstrup P, Wiberg-Jorgensen F, Neumann-Jensen B and Pindborg JJ. Arterial blood pressure in patients with oral lichen planus. J Oral Pathol, 6:139-142, 1977.
- 51 Christensen E, Holmstrup P, Wiberg-Jorgensen F, Neumann-Jensen B and Pinborg JJ. Glucose tolerance in patients with oral lichen planus. J Oral Pathol, 6:143-151, 1977.
- 52 Cocco P, Dessi S, Avataneo G, Picchirri G, Heinemann E. Glucose -6- phosphate dehidrogenase deficiency and cancerin a sardinian male population: a case- control study. Carcinogenesis, 10:813-816, 1989.
- 53 Colella G, Giudice M, Cuomo E, Marra A, Cangiano M. Lichen planus del cavo orale: possibilita di

- trasformazione maligna. Arch Stomatol (Napoli), 28:55-67, 1987.
- 54 Dante G, Fusco A, Coraggio F. Il lichen planus della mucosa orale aspetti eziopatogenetici. Minerva Stomatol, 38:801-806, 1989.
- 55 Dechaume M, Payen J. Les lésions anatomo-pathologiques du lichen plan buccal. (d'après 115 observations). Rev Stomatol, 70:47-52, 1969.
- 56 Dechaume M Estomatología. 1 Ed. Toray- "Masson SA", Barcelona España. 62-69, 1969.
- 57 Difiore MSH. Diagnóstico Histológico. 9 Ed. "El Ateneo" Bs. As. Arg. cap. 6, 1986.
- 58 Docimo R, Palomba F. Considerazioni etiopatogenetiche sul lichen planus della mucosa orale. Arch Stomatol, XXV:295-303, 1984.
- 59 Drinnan AJ, Fischman SL. Controversies in oral medicine.

Dent Clin North Am, 34:159-169, jan 1990.

- 60 Dusek JJ, Frick WG,. Lichen planus: oral manifestations and suggested treatments. J Oral and Maxillofac Surg, 40:240-244, 1982.
- 61 Dvorak AM, Mihm MC Jr, Dvorak HF. Morphology of delayed-type hypersensitivity reactions in man. Lab Invest, 34:179-191, 1976.
- 62 Dvorak HF, Mihm MC Jr, Dvorak AM, Johnson RA, Manseau EJ, Morgan E and Colvin RB. Morphology of delayed type hipersensitivity reactions in man. I quantitative description of the inflammatory response. Lab Invest, 31:111-130, 1974.
- 63 Dvorak HF, Mihm MC Jr, Dvorak AM, Barnes BA, Manseau EJ and Galli EJ. Rejection of first-set skin allografts in man. J Exp Med, 150:322-337, 1979.
- 64 Dvorak HF, Mihm MC Jr, Dvorak AM, Barnes BA, Galli SJ. The microvasculature is the critical target of the immune response in vascularized skin allograft rejection. J Invest Dermatol, 74:280-284, 1980.

- 65 Eady RAJ, Cowen T, Marshall TF, Plummer V and Greaves MW. Mast cell population density, blood vessel density and histamine content in normal human skin. *Br J Dermatol*, 100:623-633, 1979.
- 66 Eisenberg R, Murphy GF, Krutchkoff DJ, Conn F, Mass B. Involucrin as a diagnostic marker in oral lichenoid lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 64:313-319, 1987.
- 67 El-Khodary NM, Shaaban NA, Abdel-Hakim AM. Effect of complete denture impression technique on the oral mucosa. *J Prosthet Dent*, 53:543-549, 1985.
- 68 El-Labban NG and Kramer IRK. Light and electron microscopic study of liquefaction degeneration in oral lichen planus. *Arch Oral Biol*, 20:653-657. 1975
- 69 El-Labban N, Lucas RB, Kramer IRH. The mitotic values for the epithelium in oral keratoses and lichen planus. *Br J Cancer*, 25:411-416, 1971.
- 70 Ellis FA. Histopathology of lichen planus based on analysis of one hundred biopsy specimens. *J Invest Dermatol*, 48:143-148, 1967.

- 71 Epstein JB, Komiyama K, Duncan D. Oral topical steroids and secondary oral candidiasis. *J Oral Med*, 41:223-227, 1986.
- 72 Fabbri P. Ricerche immunopatologiche e sull' attività fibrinolítica cutanea e plasmática nel lichen planus. *Giorn It Dermat Vener*, 117:341, 1982.
- 73 Farthing PM, Cruchley AT. Expression of MHC class II antigens (HLA-DR, DP and DQ) by keratinocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 18:305-309, 1989.
- 74 Farthing PM, Matear P, Cruchley AT. The activation of Langerhan's cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 19:81-85, 1990.
- 75 Fellner MJ. Lichen planus. Review. *Intern J Dermat*, 19:71-75, 1980.
- 76 Ferraris ME. y col. *Histología y embriología bucodental*. 2da Edición Cba Argentina ED Asoc Coop Fac Odont, cap 9, 1990.
- 77 Figures KH, Dinsdale RC, Dixon RA. ACTH and resistance of small blood vessels to trauma: use of mucosal

- petechiometry. Br J Oral Surg, 18:95-99, 1980.
- 78 Firth NA, Reade PC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 67:41-44, 1989.
- 79 Firth NA, Reade PC. Comparison of eosinophil densities in oral mucosal lichen planus and drug reactions. J Oral Pathol Med, 19:86-88, 1990.
- 80 Firth NA, Rich AM, Radden BG, Reade PC. Assessment of the value of immunofluorescence microscopy in the diagnosis of oral mucosal lichen planus. J Oral Pathol Med, 19:295-297, 1990.
- 81 Flotte TJ, Murphy GF and Bhan AK. Demonstration of T200 on human Langerhan's cell surface membrane. J Invest Dermatol, 82:535-541, 1984.
- 82 Forman D, Al-Dabbagh S, Doll R. Nitrates, nitrites and gastric cancer in Great Britain. Nature, 313:620-622, 1985.
- 83 Fowler CB, Rees TD, Smith BR. Squamous cell carcinoma on

the dorsum of the tongue arising in a long-standing lesion of erosive lichen planus. J Am Dent Assoc, 115:707-710, 1987.

- 84 Fujii H, Ohashi M, Nagura H. Immunohistochemical analysis of oral lichen planus-like eruption in graft-versus-host-disease after allogeneic bone marrow transplantation. Am J Clin Pathol, 89:177-186, 1988.
- 85 Fulling HJ. Cancer development in oral lichen planus, a follow-up study of 327 patients. Arch Dermatol, 108:667-669, 1973.
- 86 Gabriel SA, Jenson AB, Hartmann D, Bottomley WK. Lichen planus: possible mechanisms of pathogenesis. J Oral Med, 40:56-59, 1985.
- 87 Gagliardi G, Bucci E, Martina R, Defazio P. Contributo clinico alla conoscenza della leucoplachia del lichen ruber planus e del papilloma quali espressioni di lesioni potezialmente cancerose. Arch Stomatol, XVIII:83-94, 1977.
- 88 Gallini G, Merlini C. Le pecancerosi del cavo orale: considerazioni cliniche il lichen planus orale. Riv Ital

Stomatol, 6:463-473, 1981.

- 89 Gandolfo S, Gatto V, Camoletto D, Cardesi E, Galliano D. Ruolo della immunofluorescenza diretta nelle diagnosi del lichen planus orale. *Minerva Stomatol*, 38:509-514, 1989.
- 90 Garcovich A. Il ruolo del sistema nervoso periferico nella patogenesi del lichen ruber planus. *Giorn It Dermat Vener*, 117:327, 1982.
- 91 Gazelius B, Sidhagen B, Fredhohn BB. Adenosine and adenosine analogues increase blood flow in oral mucosa. *Acta Physiol Scand*, 120:333-336, 1984.
- 92 Gellin ME, Bautista A, Haley JV, Mabry CC. Vascular changes in the mandibular alveolar mucosae of diabetic children. *Pediatrics*, 46:789-793, 1970.
- 93 Giannotti B, De Panfilis G, Manara GC, Allegra F. Macrophage & lymphocyte interaction in lichen planus. An electron microscopic and immunocytochemical study. *Arch Dermatol*, 273:35-38, 1983.
- 94 Glickman FS, Rapp Y, Frank L. Capillary microscopy in inflammatory dermatoses. *Arch Dermatol*, 90:500-505,



1964.

- 95 Gombos F, Serpico R. Il lichen planus della mucosa orale. Arch Stomatol, XXV:175-190, 1984.
- 96 Gomori G. Distribution of acid phosphatase in the tissues under normal and under pathologic conditions. Arch Pathol, 32:189-199, 1941.
- 97 Goodman CH, Squier CA. Blood flow in the oral mucosa of normal and atherosclerotic rhesus monkeys. J Oral Pathol, 17:34-38, 1988.
- 98 Gougerot (H) Lichen lingual pointillé papillaire (lichen plan du sommet des papilles). Arch Derm Syph Clin Hôp St Louis, 4:128-130, 1932.
- 99 Gougerot H, Blum P, Bralez J, (Histologie: Dreyfus A). Forme nouvelle de lichen buccal atypique: le forme xerostomique precedant de 2 ans un lichen typique. Arch Derm Syph Clin Hôp St Louis, 62-65, 1935.
- 100 Gougerot MH, Blum P, Brales J, Histol Eliascheff O. Forme nouvelle de lichen bucal atypique:forme xérostomique précédant de deux ans un lichen typique. Bull Soc Franc

Derm Syph, 42:431-433, 1935.

- 101 Graham-Brown RA, Sarkany I, Sherlock S. Lichen planus and primary biliary cirrosis. Br J Dermatol, 106:699-703, 1982.
- 102 Greaves M, Roberson I. Receptors for histamine in human skin blood vessels: a review comment. Br J Dermatol, 97:225-228, 1977.
- 103 Greenfield ADM, Whitney RJ, Mowbray JF. Methods for the investigation of peripheral blood flow. Br Med Bull, 19:101-109, 1963.
- 104 Greer RO Jr. Trombosed oral varix. J Oral Surg, 32:688-689, 1974.
- 105 Grinspan D. Enfermedades de la boca. Tomo II 1ra Edición. Bs.As., Ed Mundi, 1973.
- 106 Grinspan D. Enfermedades de la boca. Tomo IV, 1ª Edición. Bs As., Ed Mundi, 1982.
- 107 Grinspan D. Enfermedades de la boca. Tomo III, 1ª Edición Bs. As., Ed. Mundi. 1976

- 108 Grinspan D, Diaz J, Villapol LO, Scheiderman J, Berdichesky R, Palese D & Faerman J. Lichen ruber planus de la muqueuse buccale. Son association á un diabéte. Bull Soc Franc Dermat Syphil, 73:898-899, 1966.
- 109 Grinspan D, Diaz J, Villapol LO et AL. Liquen Rojo Plano erosivo de la mucosa bucal. Su asociaci3n con diabetes. Actas Finales del V Congreso Ibero Latinoamer de Dermat.: 1243-1244, 1963.
- 110 Halevy S, Feverman EJ. Urolithiasis in lichen planus. Arch Dermatol, 119:364-366, 1983.
- 111 Hampf BG, Malmstr3m MJ, Aalberg VA, Hannula JA, Vikkula J. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 63:429-432, 1987.
- 112 Hanioka T, Shizukuishi S, Tsunemitsu A. Hemoglobin concentration and oxygen saturation of clinically healthy and inflammed gingiva in human subjects. J Periodont Res, 25:93-98, 1990.
- 113 Hashimoto K, Tye MJ, Lever WF. Inhibition of the activities of glutamic, malic and lactic dehidrogenases

by glucocorticoids in normal and psoriatic epidermis. J
Int Dent, 42:61-66, 1964.

114 Hashimoto K. Langerhan's cell granule. Arch Dermatol,
104:148-160, 1971.

115 Hatchuel DA, Peters E, Lemmer J, Hille JJ, MC Gaw WT.
Candidal infection in oral lichen planus. Oral Surg Oral
Med Oral Pathol, 70:172-175, 1990.

116 Hedberg N, Hunter N. A semi-quantitative assessment of
the histopathology of oral lichen planus. J Oral Pathol,
15:268-272, 1986.

117 Hedberg NM, Hunter N. The expression of HLA-DR on
keratinocytes in oral lichen planus. J Oral Pathol,
16:31-35, 1987.

118 Heritier M. Embryologie de l'organe dentaire et de la
denture (or ganogenese et morphogenese). Encycl Med Chir
Paris Stomatol, 22001, A20, 5, 1982.

119 Hersle K, Mobacken H, Sloberg K, Thilander H. Severe
oral lichen planus:treatment with an aromatic retinoid
(etrenitate). Br J Dermatol, 106:77-80, 1982.

- 120 Heyden G, Arwill T and Gisslen H. Histochemical studies on lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 37:239-248, 1974.
- 121 Holmstrup P, Dabelsteen E. Changes in carbohydrate expression of lichen planus affected oral epithelial cell membranes. J Invest Dermatol, 73:364-367, 1979.
- 122 Holmstrup P, Stoltze K, Bretlau P and Dabelsteen E. human buccal mucosa transplants in nude mice. Scand J Dent Res, 89:87-96, 1981.
- 123 Holmstrup P, Dabelsteen E, Stoltze k and Worsaae N. Epithelial out growths from human buccal mucosa transplants in nude mice. Scand J Dent Res, 89:417-423, 1981.
- 124 Holmstrup P, Dabelsteen E, Reibel J, Harder F. Normal keratinized mucosa transplants in nude mice. Acta Odont Scand, 39:187-193, 1981.
- 125 Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. J Oral Pathol, 17:219-255, 1988.

- 126 Holmstrup P, Schiotz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 69:585-590, 1990.
- 127 Howell FV, Rick GM. Oral lichen planus and diabetes, a potential syndrome. *J Calif Dent Assoc*, 1:58-59, 1973.
- 128 Howell JB, Freeman RG. Prominent inferior labial artery. *Arch Dermatol*, 107:386-387, 1973.
- 129 Hsia C-C, Sun T-T, Wang Y-Y, Anderson LM, Amstrong D, and Good RA. Enhancement of formation of the esophageal carcinogen benzylmethylnitrosamine from its precursors by candida albicans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 78:1878-1881, 1981.
- 130 Hume Wj, Rosen ES. Stereophotomicroscopic appearance of capillaries in labial mucosa of patients with diabetes mellitus. *Br Dent J* 162:388-390, 1987.
- 131 Ishii T. Immunohistochemical demonstration of T cell subsets and accesory cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol* 16:356-361, 1987.
- 132 Itoiz ME, Litwack P, Kennedy JE y Zander HA: Experiment

- al ischemia in monkeys. Histochemical analysis of gingival epithelium. J Dent Res 48:895-900, 1969.
- 133 Itoiz ME, Lanfranchi HE, Gimenez-Conti IB and Conti CJ. Immunohistochemical demonstration of keratins in oral mucosa lesions. Acta Odont Latinoam, 1:47-49, 1984.
- 134 Itoiz ME, Conti CJ, Gimenez IB, Lanfranchi HE, Fernandez-Alonso GI, Klein-Szanto AJP. Immunodetection of involucrin in lesions of the oral mucosa. J Oral Pathol, 15:205-208, 1986.
- 135 Jacob FM, Helmbold TR. Bacteriologic studies on lichen planus; preliminary report. Arch Derm Syphilol, 27:472-477, 1933.
- 136 James J, Ferguson MN, Forsyth A, Tulloch N, Lamcy PJ. Oral lichenoid reactions related to mercury sensitivity. Br J Oral Maxillofac Surg, 25:474-480, 1987.
- 137 Johnson FR and Fry Lionel MD. Ultrastructural observations on lichen planus. Arch Dermatol, 95:596-607, 1967.
- 138 Johnson GK, Squier CA, Johnson WT, Todd GL. Blood flow

and epithelial thickness in different regions of feline oral mucosa and skin. *J Oral Pathol*, 16:317-321, 1987.

- 139 Jolly M, Nobile S. Vitamin status of patients with oral lichen planus. *Aust Dent J*, 22:446-449, 1977.
- 140 Jolly M. Lichen planus and its association with diabetes mellitus. *Med J Aust*, 1:990-992, 1972.
- 141 Jontell M, Scheynius A, Ohman S-C, Magnusson B. Expression of class II transplantation antigens by epithelial cells in oral candidosis, oral lichen planus and gingivitis. *J Oral Pathol*, 15:484-488, 1986.
- 142 Jontell M, Hansson H-A, Nygren H. Mast cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol*, 15:273-275, 1986.
- 143 Jontell M, Stahlblad P-A, Rosdahl I, Lindblom B. HLA-DR3 antigens in erosive oral lichen planus, cutaneous lichen planus, and lichenoid reactions. *Acta Odontol Scand*, 45:309-312, 1987.
- 144 Jontell M, Watts S, Wallström M, Levin L, Sloborg K. Human papilloma virus in erosive oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 19:273-277, 1990.

- 145 Jungel P, Malmström M, Wartiovaara J, Konttinen Y, Sane J. Ultrastructure of oral leukoplakia and lichen planus. I. basal region and inflammatory cells. J Oral Pathol, 16:170-178, 1987.
- 146 Jungell P, Malmström M, Wartiovaara J, Konttinen Y. Ultrastructure of oral leukoplakia and lichen planus. II. A correlated scanning and transmission electron microscopic study of epithelial surface cells. J Oral Pathol, 16:287-293, 1987.
- 147 Jungell P, Konttinen YT, Malmström M. Basement membrane changes in oral lichen planus. Proc Finn Dent Soc, 85:119-124, 1989.
- 148 Jungell P, Konttinen YT, Nortamo P, Malmström M. Immunoelectron microscopic study of distribution of T cell subsets in oral lichen planus. Scand J Dent Res, 97:361-367, 1989.
- 149 Kaplan B, Barnes L. Oral lichen planus and squamous carcinoma: case report and update of the literature. Arch Otolaryngol, 111:543-547, 1985.
- 150 Karjalainen TK, Tomich CE. A histopathologic study of

oral mucosal lupus erythematosus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 67:547-554, 1989.

- 151 Katz RW, Brahim JS, Travis WD. Oral squamous cell carcinoma arising in a patient with long standing lichen planus, a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 70:282-285, 1990.
- 152 Keene JJ Jr. An alteration in human diabetic arterioles. J Dent Res, 51:569-572, 1972.
- 153 Kezler A and Cabrini RL. Histometric study of leukoplakia, lichen planus and carcinoma in situ of oral mucosa. J Oral Pathol, 12:330-335, 1983.
- 154 Kilpi A. Characterization of mononuclear cells of inflammatory infiltrates in oral tissues. A histochemical and immunohistochemical study of labial salivary glands in Sjögren's syndrome and of oral lesions in systemic lupus erythematosus and in lichen planus. Proc Finn Dent Soc, 84:1-93, 1988.
- 155 Kilpi AM. Activation marker analysis of mononuclear cell infiltrates of oral lichen planus in situ. Scand J Dent Res, 95:174-180, 1987.



- 156 Kishi Y, Tarahashi K, Trowbridge H. Vascular network in papillae of dog oral mucosa using corrosive resin casts with scanning electron microscopy. Anat Rec, 226:447-449, 1990.
- 157 Klareskog L, Tjernlund VM, Forsum V & Petersson PA. Epidermal Langerhan's cells express Ia antigens. Nature, 268:248-250, 1977.
- 158 Klemp PER, MD. Local regulation of cutaneous blood flow in psoriasis. J Invest Dermatol, 83:421-425, 1984.
- 159 Kloberdanz B, Vaughn RL, Bennett CR. Stress-induced hypertensive reaction in a patient receiving Monoamine Oxidase Inhibitors: Report of a case. J Oral Maxillofac Surg, 44:830-832, 1986.
- 160 Kon S, Novaes AB, Ruben MP, Goldman HM. Visualization of microvascularization of the healing periodontal wound, II curettage. J Periodont, 40:96-105, 1969.
- 161 Konter U, Kellner I, Hoffmeister B, Sterry W. Induction and upregulation of adhesion receptors in oral and dermal lichen planus. J Oral Pathol Med, 19:459-463, 1990.

- 162 Korkij W, Chuang T, Soltani K. Liver abnormalities in patients with lichen planus. *J Am Acad Dermatol*, 11:609-615, 1984.
- 163 Kovesi G, Banoczy J. Follow up studies in oral lichen planus. *Int J Oral Surg*, 2:13-17, 1973.
- 164 Kramer IRH, Lucas RB, El-Labban N and Lister L. A computer-aided study on the tissue changes in oral keratoses and lichen planus and an analysis of case groupings by subjective and objective criteria. *Br J Cancer*, XXIV:407-423, 1970.
- 165 Krogh P, Hald B and Holmstrup P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting candida albicans and other yeasts in production of N-Nitrosobenzylmethyamine. *Carcinogenesis*, 8:1543-1548, 1987.
- 166 Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, Vedtofte P, Pindborg JJ. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 63:48-54, 1987.
- 167 Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S. Oral lichen

- planus: the evidence regarding potential malignant transformation. J Oral Pathol, 7:1-7, 1978.
- 168 Kubilus J. Modulation of differentiation by retinoids. J Invest Dermatol, 81 supp:55s-58s, 1983.
- 169 Kuffer R. Lichen plan de la muqueuse buccale. Encyclopedie Medico-Cirurgicale Stomatologie Paris, 22045, 4, 1973.
- 170 Kwon HJ, Rhee JG, Song CW, Waite DE, Effects of temperature on blood flow in facial tissues. J Oral Maxillofac Surg, 44:790-793, 1986.
- 171 Lachapelle JM, and De La Brassinne M. The proliferation of cells in the dermal infiltrate of lichen planus lesions. Br J Dermatol, 89:137-141, 1973.
- 172 Lacy MF, Reade PC and Hay KD. Lichen planus: a theory of pathogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 56:521-526, 1983.
- 173 Lamey PJ, Gibson J, Miller S. Grinspan's syndrome a drug-induced phenomenon?. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 70:184-185, 1990.

- 174 Lange GD, Folke LE. The influence of dental plaques on the microvasculature of the oral mucous membrane. *J Periodontol*, 46:402-408, 1975.
- 175 Laufer J et Kuffer R. Le lichen plan buccal (Rapport présentè au XXI Congrès Francais de Stomatologie). Masson et Cie Editeur. Paris, 1970.
- 176 Lauk S, Zietman A, Skates A, Fabian R and Suit HD. Comparative morphometric study of tumor vasculature in human squamous cell carcinomas and their xenotransplants in athymic nude mice. *Cancer Research*, 15,49:4557-4561, 1989.
- 177 Leeson CR, Leeson TS. *Histología*. 3ra Edición Mexico, Ed. Interamericana, cap 14, 1977.
- 178 Lenhoff C. Spirochaetes in aetiologically obscure diseases. *Acta Derm Venerel (Stockh)*, 28:295-297, 1948.
- 179 Lin SC, Sun A. HLA-DR and DQ antigens in chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 19:298-300, 1990.
- 180 Lind, Petter O. Oral lichenoid reations to composite

- restorations. Preliminary Report. Acta Odont Scand, 46:63-65, 1988.
- 181 Lindberg K, Rheinwald JG. Suprabasal 40 kd keratin (k 19) expression as an immunohistologic marker of premalignancy in oral epithelium. Am J Pathol, 134:89-98, 1989.
- 182 Lombard JH, Duling BR. Multiple mechanisms of reactive hyperemia in arterioles of the hamster cheek pouch. Am J Physiol, 241(5)H:748-755, 1981.
- 183 Lovas JG, Harsanyi BB, Elgeneidy AK. Oral lichenoid dysplasia: a clinicopathologic analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 68:57-63, 1989.
- 184 Lundström IME, Anneroth GB, Holmberg K. Candida in patients with oral lichen planus. Arch Dermatol Res, 267:317-319, 1980.
- 185 Lynch FW. An apparent association of lichen planus with vascular hypertension. J Invest Dermatol, 13:43-45, 1949.
- 186 Maitland NJ et AL. Detection of human papillomavirus DNA

- in biopses of human oral tissue. Br J Cancer, 56:254-250, 1987.
- 187 Malmström M, Konttinen YT, Jungell P, Bergroth V, Segerberg-Konttinen M, Nordström D. Lymphocyte activation in oral lichen planus in-situ. Am J Clin Pathol, 89:329-334,1988.
- 188 Malmström M, Konttinen YT, Jungell P. Lymphocyte activation in oral lichen planus. Review Article. Proc Finn Dent Soc, 85:109-117, 1989.
- 189 Marder MZ, Deesen KC. Transformation of oral lichen planus to squamous cell carcinoma: a literature review and report of case. J Am Dent Assoc, 105:55-60, 1982.
- 190 Mark G, Waine CJ, Carroll BF. Histopathology and histochemistry of psoriasis. Arch Pathol, 84:443-450, 1967.
- 191 Mark G, Waine CJ. Histopathology and histochemistry of psoriasis. I. The active lesion and clinically normal skin. Arch Dermatol, 95:402-407, 1967.
- 192 Marks R, Black M and Wilson Jones E. Epidermal cell

- kinetics in lichen planus. Br J Dermatol, 88:37-45, 1973.
- 193 Mashberg A, Morrissey JB, Garfinkel L. A study of the appearance of early asymptomatic oral squamous cell carcinoma. Cancer, 32:1436-1445, 1973.
- 194 Masouredis CM, Green TL, Greenspan JS. Evaluation of the Ca 1 monoclonal antibody in distinguishing oral squamous cell carcinoma from non-malignant or premalignant oral lesions. J Oral Pathol, 16:307-309, 1987.
- 195 Mattews RW, Pinkney RC, Scully C. The management of intransigent desquamative gingivitis with Dapsone. Ann-Dent, 48:41-43, 1989.
- 196 Matthews JB, Scully CM and Potts AJC. Oral lichen planus: an immunoperoxidase study using monoclonal antibodies to lymphocyte subsets. Br J Dermat, III:587-595, 1984.
- 197 Medak H, Burlakow P, Mc Grew EA, Cohen L, Tiecke R. Cytopathologic study as an aid to the diagnosis of vesicular dermatoses. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 32:204-220, 1971.

- 198 Mehta HB, Popovich BK, Dillmann WH. Ischemia induces changes in the level of m RNA coding for stress Protein 71 and Creatine Kinase M. *Circ Res*, 63:512-517, 1988.
- 199 Meyer J, Stohle MR and Stablein MJ. Correlation of changes in capillary supply and epithelial dimensions in the hyperplastic buccal mucosa of zinc-deficient rats. *J Oral Pathol*, 10:49-59, 1981.
- 200 Mier PD, Cotton DWK, Hurk JMA vanden, Jonckhneer-Vanneste MMH. Lysosomal hidrolases of the epidermis. 5. Variation with depth in the cow snout. *Br J Dermatol*, 94:535-537, 1976.
- 201 Migliorati CA, Migliorati EKJ, Silverman SJR, Greenspan D, Greenspan JS. Phenotypic identification of mononuclear cells in oral premalignant lesions and cancer by monoclonal antibodies. *J Oral Pathol*, 15:352-358, 1986.
- 202 Moore D, Nally FF. A method of differential diagnosis of some bullous lesions. *J Oral Med*, 23:83-86, 1974.
- 203 Murti PR, Daftary DK, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pinborg JJ. Malignant potential if oral lichen

- planus: observations in 722 patients from India. J Oral Pathol, 15:71-77, 1986.
- 204 Newton AV. Collagen elastic tissue and resorcin fuchsin. Nature, 209:1146-1147, 1966.
- 205 Nigam PK, Singh G, Agrawal JK. Plasma insulin response to oral glycaemic stimulus in lichen planus. Br J Dermatol, 119:128-129, 1988.
- 206 Nobuto T, Yanagihara K, Teranishi Y, Minamibayashi S, Imai H. Periosteal microvasculature in the dog alveolar process. J Periodontol, 60:709-715, 1989.
- 207 Nobuto T, Tanda H, Yanagihara K, Nishikawa Y, Imai H, Yamaoka A. The relationship between connective tissue and its microvasculature in the healthy dog gingiva. J Periodont Res, 24:45-52, 1989.
- 208 Novaes AB, Kon S, Ruben MP, Goldman HM. Visualization of the microvascularization of the healing periodontal wound. III gingivectomy. J Periodont Periodontics, 40:53-64, 1969.
- 209 Oberle LK, Fukuyama K, Daniels TE and Greenspan JS.

- Immuno-histochemistry of keratin in normal and diseased human oral epithelium. Archs Oral Biol, 24:321-326, 1979.
- 210 Ogden GR, Cowpe JG. Quantitative cytophotometric analysis as an aid to the detection of recurrent oral cancer. Br J Oral Maxillofac Surg, 27:224-228, 1989.
- 211 Olson RG, Du Plessis D, Barron C, Schulz EJ, Gillet W. Lichen planus dermatopathy. Demonstration of lichen planus specific epidermal antigen in affected patients. J Clin Lab Immunol, 10:103-105, 1983.
- 212 Ormea F. Ricerche sulla compartecipazione del sistema nervoso vegetativo cutaneo e dei gangli simpatici alla patogenesi del lichen ruber planus. Minerva Dermat, 30:112-120, 1955.
- 213 Palattella PA, Zenpa M, Ruggeri B, Mangani F. Nuove acquisizioni nello studio della permeabilita della mucosa orale. Riv Ital Stomatol, 52:847-862, 1983.
- 214 Panconese E. Premesse in tema di eziopatogenesi del lichen planus. Giorn It Dermat Vener, 117:323-325, 1982.



- 215 Pautrier LM. Résultats négatifs de 21 essais d'inoculation du lichen plan à l'homme. Bull Soc Fran Derm Syph, 34:618-627,1927
- 216 Pautrier LM. Résultats négatifs d'inoculations de papules de lichen plan broyées et de liquide céphalorachidien de malades en poussées de lichen plan dans le ceveau et dans le canal rachidien de lapins et de singes. Bull Soc Fran Derm Syph, 40:1546-1550, 1933.
- 217 Peck GL. Retinoids in dermatology, an interim report. Arch Dermatol, 116:283-284, 1980.
- 218 Peng T, Nisengard RJ, Levine MJ, Buffalo NY. Gingival basement membrane antigens in desquamative lesions of the gingiva. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 61:584-589, 1986.
- 219 Perez Caffarena M. Displasia epitelial en el liquen plano bucal. An Fac Odont Montevideo, 24:19-26, 1987.
- 220 Pindborg JJ, Joist O, Renstrup G, Roed-Petersen B. Studies in oral leukoplakia: a preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients.

J Am Dent Assoc, 76:767-771, 1968.

- 221 Pitigala-Arachchi A, Crane IJ, Scully C, Prime SS. Epithelial dendritic cells in pathological human oral tissues. J Oral Pathol Med, 18:11-16, 1989.
- 222 Plemons JM, Rees TD, Zachariah NY. Absorption of a topical steroid and evaluation of adrenal suppression in patients with erosive lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 69:688-693, 1990.
- 223 Pogrel MA, Weldon LL. Carcinoma arising in erosive lichen planus in the midline of the dorsum of the tongue. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 55:62-66, 1983.
- 224 Porter SR, Scully C, Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 66:41-44, 1988.
- 225 Potts AJ, Hamburger J, Scully C. The medication of patients with oral lichen planus and the association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 64:541-543, 1987.

- 226 Prabha B, Pillai MR, Abraham T. Immunology of premalignant and malignant conditions of the oral cavity II, circulating immune complexes. *J Oral Pathol*, 16:389-391, 1987.
- 227 Prati C, D'Arcangelo V. Agenti microbici del cavo orale: quale relazione con le lesioni neoplastiche orali? *Minerva Stomatol*, 35:723-726, 1986.
- 228 Prime SS, Rosser TJ, Davies LS, Scully C. Loss of epithelial cell surface carbohydrates during experimental oral carcinogenesis in the rat. *Br J Cancer*, 55:633-638, 1987.
- 229 Procor KG, Shatkin S, Kaminski PM, Falck JR and Capdevilla JH. Modulation of arteriolar blood flow by inhibitors of possible role for a novel class of vasodilator metabolites. *Circulation*, 77:1185-1196, 1988.
- 230 Puiatti A, Merlino A, Malvano L. Isotretinoina 0.1% in lipogel esperienza terapeutica nel lichen planus delle mucose. *Giorn Ital Dermatol Venerol*, 123:125-128, 1988.
- 231 Ragaz A, Ackerman AB. Evolution, maturation and

- regression of lesions of lichen planus, new observations and correlations of clinical and histological findings. Am J Dermatopath, 3:5-8, 1981.
- 232 Randell S, Cohen L. Erosive lichen planus. Management of oral lesions with intralesional corticosteroid injections. J Oral Med, 23:88-91, 1975.
- 233 Reborah A, Rongioletti F. Lichen planus and chronic active hepatitis a retrospective survey. Acta Derm Venereol (Stockh), 64:52-56, 1984.
- 234 Regezi JA, Deegan MJ, Hayward JR. Lichen planus: immunologic and morphologic identification of the submucosal infiltrate. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 46:44-52, 1978.
- 235 Regezi JA, Ellis CN, Stewart JCB, Giustina TA. Histologic changes associated with the topical use of isotretinoin on oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 61:479-484, 1986.
- 236 Reinhardt L, Wilkin JK, Tausend R, Houston TX. Vascular Abnormalities in lichen aureus. J Am Acad Dermatol, 8:417-420, 1983.

- 237 Roed-Petersen B, Renstrup G, Pindborg JJ. Candida in oral leukoplakias. *Scand J Dent Res*, 82:584-587, 1970.
- 238 Ronbeck BA, Lind PO, Thrane PS. Desquamative gingivitis: preliminary observations with tetracycline treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 69:694-697, 1990.
- 239 Rotoli M, Capizzi R, Tulli A. Associazione lichen erosivo delle mucose, epatopatia cronica di incerta classificazione, pemfigoide bolloso. *Giorn Ital Dermatol Venerol*, 121:310-314, 1986.
- 240 Rowden G, Lewis MG, Sullivan AK. Ia antigen expression on human epidermal Langerhan's cells. *Nature*, 268:247-248, 1977.
- 241 Ryan TJ. The direction of growth of epithelium. *Br J Dermatol*, 78:403-415, 1966.
- 242 Ryan TJ. Lichen planus, Wickham's striae and blood vessels. *Br J Dermatol*, 85:497-498, 1971.
- 243 Saito K, Tamura A, Narimatsu H, Tadokuma T, Nagashima M. Cloned auto-Ia reactive T cells elicit Lichen Planus-like lesion in the skin of syngeneic mice. *J Oral Immunol*,

137:2485-2495, 1986.

- 244 Salem G. Oral Lichen planus among 4277 patients from Gizan Saudi Arabia. Community Dent Oral Epidemiol, 17:322-324, 1989.
- 245 Sallay K, Kovesi G, Dori F. Circulating immune complex studies on patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 68:567-570, 1989.
- 246 Santamaria M, Perales I, Allegue F, Martin Gonzalez M. Erosive lichen planus with oral and plantar involvement. Rev Eur Odontoestomatol, 2:117-120, 1990.
- 247 Sarkany I. Gaylarde P.M. Ultrastructural and light microscopic changes of the epidermodermal junction. Trans. St Johns Hosp. Derm. Soc. 57:139-142, 1971.
- 248 Satinover IA, Hoffman WE, Metetich DJ, Gans BJ, Albrecht RF. A comparison of the cardiovascular and orofacial blood flow changes resulting from hypotension induced by sodium nitroprusside and adenosine triphosphate in the rat. J Oral Maxillofac Surg, 41:500-507, 1983.
- 249 Scheffer P et Chevalley J. Linchen buccal et

- vascularisation terminale. Rev Stomat Chir Maxillofac, 72:242-243, 1971.
- 250 Schiodt M, Holmstrup P, Dabelsteen E, Ullman S. Deposits of immunoglobulins, complement and fibrinogen in oral lupus erythematosus lichen planus, and leukoplakia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 51:603-608, 1981.
- 251 Scully C and El-Kom M. Lichen planus:review and update on pathogenesis. J Oral Pathol, 14:431-458, 1985.
- 252 Scully C and Boyle P. B2 Microglobulin in lichen planus. J Dent Res, 61:758-760, 1982.
- 253 Scully C, Cox MF, Prime SS, Maitland. Papillomaviruses: The current status in relation to oral disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 65:526-532, 1988.
- 254 Scully C, Potts AJ, Homburgery J, Weisenfeld D, Mc Kee JI, El Kom M. Lichen planus and liver disease: how strong is the association. J Oral Pathol, 14:224-226, 1985.
- 255 Sehgal VN, Abraham GJS, Malik GB. Griseofulvin therapy in lichen planus: a double-blind controlled trial. Br J

Derm, 87:283-285, 1972.

- 256 Shank RC. Toxicology of N-nitroso compounds. Toxicol Appl Pharmacol, 31:361-362, 1975.
- 257 Shklar G, Flynn E, Szabo G.
Basament membrane alterations in oral lichen planus. J of Invest Dermat. 70:45-50. 1978
- 258 Shklar G and Meyer I. The histopatology and histochemistry of dermatologic lesions in the mouth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 14:1069-1084, 1961.
- 259 Shklar G, Mc Carthy PL. The oral lesions of lichen planus, observations on 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 14:164-181, 1961.
- 260 Shklar G. Lichen planus as an oral ulcerative disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 33:376-388, 1972.
- 261 Shklar G. Lactic dehydrogenase activity in oral lichen planus lesions. J Invest Dermatol, 45:220-222, 1965.
- 262 Shuttleworth D, Graham-Brown RAC and Campbell AC. The autoimmune background in lichen planus. Br J Dermatol,

115:199-203, 1986.

- 263 Silberberg I. Apposition of mononuclear cells to Langerhan's cells in contact allergic reactions, an ultrastructural study. *Acta Dermatovenerol (Stockholm)*, 53:1-12, 1973.
- 264 Sklavounou AD, Laskaris G. Angelopoulos AP. Serum immunoglobulins and complement (C'3) in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 55:47-51, 1983.
- 265 Sklavounou A, Laskaris g. Frecuency of desquamative gingivitis in skin diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 56:141-144, 1983.
- 266 Slavkin HC, Bringas PJR. Epithelial-mesenchyme interactions during odontogenesis. *Dev Biol*, 50:428-442, 1976.
- 267 Slavkin HC, Bringas P, le Baron R, Cameron J Bavetta LA. The fine structure of the extracellular matrix during epithelio-mesenchymal interactions in the rabbit embryonic incisor. *Anat Rec*, 165:237-256, 1969.
- 268 Sloberg K, Hersle K, Mobacken H, Thilander H. Topical

tretinoin therapy and oral lichen planus. Arch Dermatol, 115:716-718, 1979.

- 269 Sloberg K, Hersle K, Mobacken H and Thilander H. Severe oral lichen planus: remission and maintenance with vitamin A analogues. J Oral Pathol, 12:473-477, 1983.
- 270 Sloberg K, Jhonsson R and Jontell M. Assessment of Langerhan's cells in oral lichen planus using monoclonal antibodies. J Oral Pathol, 13:516-524, 1984.
- 271 Sreilein JW. Circuits and signals of the skin-associated lymphoid tissues (SALT). J Invest Dermatol, 85:10-13, 1985.
- 272 Stablein M and Meyer J. and Waterhouse JP. Epithelial dimensions and capillary supply in the oral mucosa of the rat. Archs Oral Biol, 27:243-253, 1982.
- 273 Stablein M and Meyer J. Age-related changes in the epithelial dimensions and capillaries of the oral mucosa of the rat. Archs Oral Biol, 31:609-616, 1986.
- 274 Steffensen B, Lopatin DE, Caffesse RG, Hanks CT. Blood group substances as differentiation markers in human



- dento-gingival epithelium. *J Periodont Res*, 22:451-455, 1987.
- 275 Strauss RA, Fattore L, Soltani K. The association of mucocutaneous lichen planus and chronic liver disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 68:406-410, 1989.
- 276 Takeuchi Y, Tohnai I, Kaneda T, Nagura H. Immunohistochemical analysis of cells in mucosal lesions of oral lichen planus. *J Oral Pathol*, 17:367-373, 1988.
- 277 Tamaki K and Katz S. Ontogeny of Langerhan's cells. *J Invest Dermatol*, 75:12-15, 1980.
- 278 Tataka RJ, Krishnan N, Rao RS, Fakhri AR and Gangal SG. Lymphokine-activated killer-cell function of lymphocytes from peripheral blood, regional lymph nodes and tumor tissues of patients with oral cancer. *Int J Cancer*, 43:560-566, 1989.
- 279 Tatemoto Y, Saka M, Tanimura T, Mori M. Immunohistochemical observations on binding of monoclonal antibody to epithelial membrane antigen in epithelial tumors of the oral cavity and skin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 64:721-726, 1987.

- 280 Ten Cate AR. Histología oral. 2da ed Ed. Médica Panamericana Bs As, cap 18 1986.
- 281 Tenovuo J. The biochemistry of nitrates, nitrites, nitrosamines and other potential carcinogens in human saliva. J Oral Pathol, 15:303-307, 1986.
- 282 Tesfamarian B, Cohen RA. Inhibition of adrenergic vasoconstriction by endothelial cell shear stress. Circ Res, 63:720-725, 1988.
- 283 Thomopoulou-Doukoudakis A, Squier CA and Hill MW. Distribution of ABO blood group substances in various types of oral lichen planus. J Oral Pathol, 12:47-56, 1983.
- 284 Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus, a prospective follow-up study of 611 patients. J Oral Pathol, 17:213-218, 1988.
- 285 Thyresson N. Moberger G. Cytologic studies in Lichen ruber planus. Acta Dermatovener 37:191-204, 1957.
- 286 Tomich CE. Oral focal mucinosis. Oral Surg Oral Med Oral

- Pathol, 38:714-724, 1974.
- 287 Toto PD, Nadimi HT. An immunohistochemical study of oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 63:60-67, 1987.
- 288 Tur E, Tur M, Maibach HI, Guy RH. Basal perfusion of the cutaneous microcirculation: measurements as a function of anatomic position. J Invest Dermatol, 81:442-446, 1983.
- 289 Uehara M, Ofuji S. Delayed blanch reaction in atopic dermatitis (letter). Arch Dermatol, 114:1098-1099, 1978.
- 290 Urbizo Velez J. Liquen Plano: análisis del contenido de glucógeno epitelial en lesiones de la mucosa bucal. Rev Cub Est, 21:145-151, 1984.
- 291 Urbizo Velez J et AL. Estudio comparativo del grosor epitelial en las lesiones cutáneas y mucosas del liquen plano. Rev Cub Estomatol, 22:219-222, 1985.
- 292 Vallejo Irastorza G, Lopez Cedrun JL, Marinez-Conde R, Aguirre Urizar JM. Oral lichenoid reaction secondary to gold salt therapy. Av Odontoestomatol, 6:131-133, 1990.

- 293 Van Der Waal I, Banoczy J, Axell T, Gupta PC, Hansen L, Holmstrup P, Mehta FS, Shear M, Silverman S. Diagnostic and therapeutic problems of oral precancerous lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 15:790-798, 1986.
- 294 Vincent SD, Fotos PG, Baker KA, Williams TP. Oral lichen planus: the clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 70:165-171, 1990.
- 295 Viziám CB, Matoltsy AG and Mescon H. Epithelialization of small wounds. *J Invest Dermatol*, 43:499-507, 1964.
- 296 Volc-Platzer B, Groh V, Wolff K. Differential expression of class II alloantigens by keratinocytes in disease. *J Invest Dermatol*, 89:64-68, 1987.
- 297 Wachstein M, Meisel E. Histochemistry of hepatic phosphatases at a physiologic PH. *Am J Clin Pathol*, 27:13-23, 1957.
- 298 Walker DM. The inflammatory infiltrate in lichen planus lesions. *J Oral Pathol*, 5:277-286, 1976.
- 299 Walker DM. Identification of subpopulations of

lymphocytes and macrophages in the infiltrate of lichen planus lesions of skin and oral mucosa. Br J Dermatol, 94:529-534, 1976.

- 300 Wallace JA, Helwig EB, Harman LE. Oxidative enzyme activity in the skin of patients with psoriasis. J Invest Dermatol, 44:189-195, 1965.
- 301 Walsh LJ, Savage NW, Ishii, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. J Oral Pathol Med, 19:389-396, 1990.
- 302 Walsh LJ, Ishii T, Savage NW, Gemmell E, Seymour GJ. Immunohistologic analysis of epithelial cell populations in oral lichen planus. J Oral Pathol Med, 19:177-181, 1990.
- 303 Walsh LJ, Tseng PW, Savage NW, Seymour GJ. Expression of CDW 29 and CD 45 R antigens on epithelial cells in oral lichen planus. J Oral Pathol med, 18:360-365, 1989.
- 304 Walsh LJ, Seymour GJ, Powel RN. The regulation of Langerhan's cell T6, DR and DQ antigen expression:an hypothesis. J Oral Pathol, 17:43-46, 1988.

- 305 Watanabe T, Ohishi M, Tanaka K, Sato H. Analysis of HLA antigens in Japanese with oral lichen planus. J Oral Pathol, 15:529-533, 1986.
- 306 Weiss L, Greep Roy O. Histología. 4ta Ed."El Ateneo", Bs.As. cap 16 y 18 1982.
- 307 Wilson H. Hypertrophic lichen planus with epithelioma. Br J Dermat, 65:379-380, 1953.
- 308 World Health Organization Collaborating Center of Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 46:518-539, 1978.
- 309 Wu MS, Yee DJ and Sullivan ME. Effect of a skin moisturizer on the water distribution in human stratum corneum. J Invest Dermatol, 81:446-448, 1983.
- 310 Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Osaki T. Cellular immunosuppression in oral lichen planus. J Oral Pathol Med, 19:464-470, 1990.
- 311 Yen Agnes BS, Braverman Irwin M. Ultrastructure of the human dermal microcirculation:the horizontal plexus of

the papillary dermis. J Invest Dermatol, 66:131-142, 1976.

- 312 Zegarelli, David J, Lichen Planus: a simple and reliable biopsy technique. J Oral Med, 36:18-20, 1981.
- 313 Zegarelli DJ. Multimodality steroid therapy of erosive and ulcerative oral lichen planus. J Oral Med, 38:127-130, 1983.
- 314 Zegarelli DJ, Zegarelli EC, Schmidt, Zegarelli Ev. Hyaline bodies: some observations on their ultrastructure. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 42:643-653, 1976.
- 315 Zhang X, Langford A, Genderblom H, Reichart P. Ultrastructural findings in clinically uninvolved oral mucosa of patients with HIV infection. J Oral Pathol Med, 18:35-41, 1989.