

## Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **51**  
Volume

Número **1**  
Number




Enero-Marzo **2004**  
January-March

*Artículo:*

### Identificación y distribución de células de Langerhans en liquen plano y pénfigo vulgar

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**

# Identificación y distribución de células de Langerhans en liquen plano y pénfigo vulgar

**Palabras clave:** Células de Langerhans, S-100, liquen plano, pénfigo vulgar.

**Key words:** Langerhans cells, S-100, lichen planus, pemphigus vulgaris.

Recibido 15/08/2003  
Aceptado 28/08/2003

Elba Rosa Leyva Huerta,\* Elisa Vega Memije,\*\* Celedonio Gómez Ruiz,\*\*\* Ivonne Díaz Sierra,\* Patricia Gutiérrez Nova\*

\* Departamento de Patología Oral, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

\*\* Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud (SS).

\*\*\* Laboratorio de Inmunohistoquímica, Instituto Nacional de Cancerología, SS.

Correspondencia:

Dra. Elba Rosa Leyva Huerta

Facultad de Odontología

División de Estudios de Postgrado e Investigación

Circuito Institutos s/n, Ciudad Universitaria

México, D.F. C.P. 04510

Tels: 56-22-55-60 o 56-44-06-15 Fax: 55-50-34-97

E-mail: docelbaleyva@hotmail.com

42

## Resumen

Las células de Langerhans generalmente se localizan en el estrato espinoso y rara vez en lámina propia, se pueden diferenciar por su morfología y localización. El objetivo de este estudio fue evaluar su inmunoeexpresión y distribución por medio de S-100 en liquen plano y pénfigo vulgar. Veinte casos de liquen plano y 10 de pénfigo vulgar fueron teñidos con S-100 (Protein monoclonal, mouse IgG). El promedio total de células S-100 positivas en liquen plano fue de  $5.15 \pm 1.79$  células en epitelio y  $2.82 \pm 6.05$  en lámina propia. Se aplicó la correlación de Spearman y se obtuvo  $\rho = 1.02$  ( $p \leq 0.05$ ). El promedio de células en epitelio del pénfigo vulgar fue de  $1.76 \pm 1.43$  y de  $1.78 \pm 2.41$  en lámina propia,  $\rho = 0.8636$  ( $p \leq 0.025$ ). El liquen plano tuvo mayor número de células S-100 positivas que el pénfigo. Las lesiones se comportaron de manera inversa; en el liquen plano la expresión fue severa en epitelio y en el pénfigo en lámina propia, lo cual puede deberse a la acantólisis del epitelio en el pénfigo.

## Summary

Langerhans cells are generally located in squamous layer and seldom in lamina propria; they can be distinguished by their morphology and location. The aim of the present study was to assess their immunoeexpression and distribution using S-100 protein in lichen planus and in pemphigus vulgaris. Twenty cases of lichen planus and 10 cases of pemphigus vulgaris were stained with S-100 (Protein Monoclonal, mouse IgG). The total average of S-100 positive cells in lichen planus was  $5.15 \pm 1.79$  cells in epithelium and  $2.82 \pm 6.05$  in lamina propria. Spearman correlation was applied obtaining  $\rho = 1.02$  ( $p \leq 0.05$ ). The average of cells in epithelium in pemphigus was  $1.76 \pm 1.43$  and  $1.78 \pm 2.41$  in lamina propria,  $\rho = 0.8636$  ( $p \leq 0.025$ ). Lichen planus showed a greater number of S-100 positive cells than pemphigus, lesions behaved in an inverse way, the expression in lichen planus was severe in epithelium and in pemphigus the expression was severe in lamina propria; this can be due to epithelium acantholysis in pemphigus.

## Introducción

Las células de Langerhans son células inmuno-competentes localizadas en el estrato espinoso de piel y mucosas en un número aproximado de 14 a 30 por mm<sup>2</sup> en mucosa<sup>1,2</sup> y de 618 a 738 por mm<sup>2</sup> en piel.<sup>3</sup> Actúan como células presentadoras de antígenos, su acción la ejercen al captar un antígeno o hapteno por medio del CMH tipo II.<sup>4</sup> Las técnicas inmunohistoquímicas utilizadas para la detección de ellas son: impregnación áurica, L-dihidroxifenilalanina, OKT-6, HLA-DR y S-100, entre otras.<sup>1,5-7</sup>

La S-100 es una proteína de doble cadena que pertenece a las proteínas de bajo peso molecular. Existen 13 tipos diferentes; humanas son S-100<sup>a</sup>, calciclina y S-100<sup>b</sup>, que son similares en su secuencia de aminoácidos, pero difieren en su respuesta al calcio, magnesio, potasio e hidrógeno.<sup>7</sup> Se encuentra presente en las células de tejidos provenientes de la cresta neural, principalmente en estructuras de cabeza y cuello como: epitelio bucal, piel, tejido linfoide, nervioso y glándulas salivales.<sup>7,8</sup> La función de la proteína S-100 aún no es bien comprendida, pero se considera que interviene en la regulación del mecanismo del calcio, donde regula enzimas que requieren calcio para su activación, como la adenilato ciclasa en el músculo estriado. La observación de S-100 en el nucleoplasma hace pensar que está involucrada en el control del ciclo celular. La subunidad beta de la proteína S-100 se encuentra codificada en el cromosoma 21, lo que explica por qué está presente en la respuesta inmune, en la regulación del pH y el balance de electrolitos.<sup>7,8</sup>

S-100 es positiva en las células presentadoras de antígenos.<sup>7</sup> Se expresa en las células de Langerhans y melanocitos de piel y mucosa. Las células de Langerhans generalmente se localizan en el estrato espinoso y rara vez en lámina propia; se pueden diferenciar por su morfología y localización.<sup>9</sup>

La patogénesis del liquen plano se ha comparado con reacciones de hipersensibilidad en piel

debido a que las reacciones inmunes son similares.<sup>10-12</sup> Se caracteriza por un infiltrado linfocitario en el tejido conectivo, predominando las células T y ejerciendo acción citotóxica para los queratinocitos.<sup>13,14</sup> La liberación de antígenos en el estrato y la membrana basal puede estimular la respuesta inmune celular. A favor de esta teoría hay una serie de datos que indican la presencia de linfocitos T y células de Langerhans, fundamentales para el desarrollo y evolución de esta lesión.<sup>10,11</sup> El patrón histológico consiste en hiperqueratosis o hiperortoqueratosis focal, acantosis de la capa espinosa, licuefacción o degeneración de los queratinocitos basales por destrucción intensa de la lámina densa entre el epitelio y tejido conectivo por degeneración de los hemidesmosomas y desmosomas causado por la infiltración severa de linfocitos T, que provoca la formación de los cuerpos coloides de Civatte.<sup>13,15</sup>

El pénfigo vulgar se caracteriza histológicamente por la separación entre la capa basal adherida a la lámina propia y el epitelio suprabasal, acantólisis de células espinosas que adquieren forma esférica por la ruptura de desmosomas y retracción de los tonofilamentos, éstas son de núcleo grande e hipercromático denominadas células de Tzanck; hiperplasia epitelial y abscesos intraepiteliales. El infiltrado inflamatorio está formado por neutrófilos y a veces eosinófilos; los capilares tienen una apariencia tortuosa.<sup>12,16,17</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar la inmunexpresión y distribución de las células de Langerhans por medio de S-100 en el liquen plano y pénfigo vulgar.

## Material y métodos

**Técnica histológica.** Fueron seleccionados 30 casos: 20 diagnosticados histológicamente como liquen plano y 10 como pénfigo vulgar del archivo del laboratorio de patología clínica y experimental de la División de Estudios de Postgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la Univer-

sidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y del Departamento de Dermatología del Hospital Dr. Manuel Gea González de la Secretaría de Salud. Los tejidos se revisaron al microscopio para confirmar el diagnóstico histopatológico, se utilizaron únicamente los bloques de tejido incluidos en parafina que presentaron lesión.

**Técnica inmunohistoquímica.** Se utilizaron dos cortes histológicos; se desparafinaron en xilol y se pasaron por alcoholes de diferentes concentraciones para hidratar. Se lavaron con agua destilada desionizada. Posteriormente, se colocaron en buffer de citrato pH = 6 a una molaridad de 0.1 y se llevaron a un horno de microondas de alto poder durante 10 minutos para recuperación antigénica. Se lavaron con PBS por cinco minutos y se procedió al bloqueo con peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 3%; se incubaron de tres a cinco minutos a temperatura ambiente. Nuevamente se lavaron y colocaron en PBS. Se bloquearon sitios inespecíficos o cargados con suero normal durante 20 minutos, el cual se preparó usando 10 mL de PBS por tres gotas de suero normal de caballo; se agitó y se usó. Se incubaron los tejidos con el anticuerpo primario (s-100 protein monoclonal, mouse IgG) durante 40 minutos en cámara húmeda; se decantó y colocó el anticuerpo primario, así como el control negativo. Se preparó el anticuerpo secundario (ABC Elite, PK-6102 Mouse IgG VECTOR) con 10 mL de PBS, tres gotas de suero bloqueador y una gota del anticuerpo biotilado (para preparar el ABC se colocaron 5 mL de PBS agregando dos gotas del reactivo A y dos gotas del reactivo B, mezclando vigorosamente). Una vez concluidos los 40 minutos de incubación con el anticuerpo primario, se lavaron las laminillas con PBS y se montaron en coverplates con PBS. Se colocaron en Racks y se les agregaron dos a tres gotas del anticuerpo secundario, dejando incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se enjuagaron con PBS, dejándolas cinco minutos. Se colocaron dos a tres gotas del ABC y se incubaron durante 15 minutos a temperatura am-

biente. Se lavaron nuevamente con PBS y se preparó el cromógeno Peroxidase Substrate Kit Dab, SK 4100 VECTOR). Se agitó el cromógeno y se agregaron dos gotas a cada coverplate, incubándolos durante cinco minutos. Se lavaron, se contratiñeron con hematoxilina, se deshidrataron y se montaron.

**Cuantificación de células de Langerhans.** Los tejidos fueron revisados en microscopio de campo claro. La inmunoexpresión de S-100 fue evaluada de acuerdo al número de células contadas en 20 campos x 400 aumentos. La observación y cuantificación de células de Langerhans se realizó a doble ciego, previa estandarización de criterios, con base en los siguientes puntos: células dendríticas con núcleo marrón oscuro, localizadas en el estrato espinoso y en lámina propia, las células de forma cuboidal teñidas en el estrato basal fueron consideradas como melanocitos.

**Análisis estadístico.** De los datos obtenidos se obtuvo: promedio, desviación estándar, coeficiente de correlación de Spearman.

## Resultados

El total de los casos fueron 30, 20 con liquen plano y 10 con pénfigos vulgares. Entre los pacientes con liquen plano las edades oscilaron de 28 a 75 años (promedio de 52.10 años  $\pm$  14.45), 84.21% de los casos correspondieron a mujeres y 15.79% a hombres. En los sujetos con pénfigo vulgar el rango de edad fue de 25 a 74 años (promedio de 45.7 años  $\pm$  14.99), 70% fueron mujeres y 30% hombres.

**Hematoxilina y eosina.** De los 20 casos diagnosticados como liquen plano encontramos que el patrón histológico que predominó fue: epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado, y espongirosis del estrato espinoso, capas celulares poco definidas, licuefacción de la capa basal con zonas en las que fue difícil diferenciar entre el epitelio y el tejido conectivo (*figura 1A*), clavos epiteliales profundos, infiltrado linfocitario en banda, zonas de

separación entre el epitelio y la lámina propia (dos casos presentaron vesícula subepitelial).

De los casos revisados de pénfigo vulgar, ocho pertenecieron a piel y dos a mucosa bucal. En piel, encontramos epitelio escamoso estratificado queratinizado, se observó separación del estrato espinoso de la capa basal; vesículas intraepiteliales, acantólisis, linfocitos y neutrófilos; la lámina propia estaba ocupada por infiltrado inflamatorio. En mucosa bucal, observamos epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, capa basal adherida a la lámina propia, los demás estratos estaban separados de esta capa, presencia de vesícula con células acantolíticas e infiltrado inflamatorio severo (*figura 2A*).

**S-100.** En mucosa bucal normal, obtuvimos un promedio de 1.7 células positivas en epitelio y 1.5 en lámina propia; y en piel, 8.33 en epitelio y 1.78 en lámina propia. En liquen plano, las células de Langerhans fueron identificadas fácilmente en el estrato espinoso, siendo observadas también en lámina propia; estas células variaron en cuanto a su forma, intensidad de la inmunoexpresión y número. En la *figura 1B* mostramos la disposición y forma de ellas.

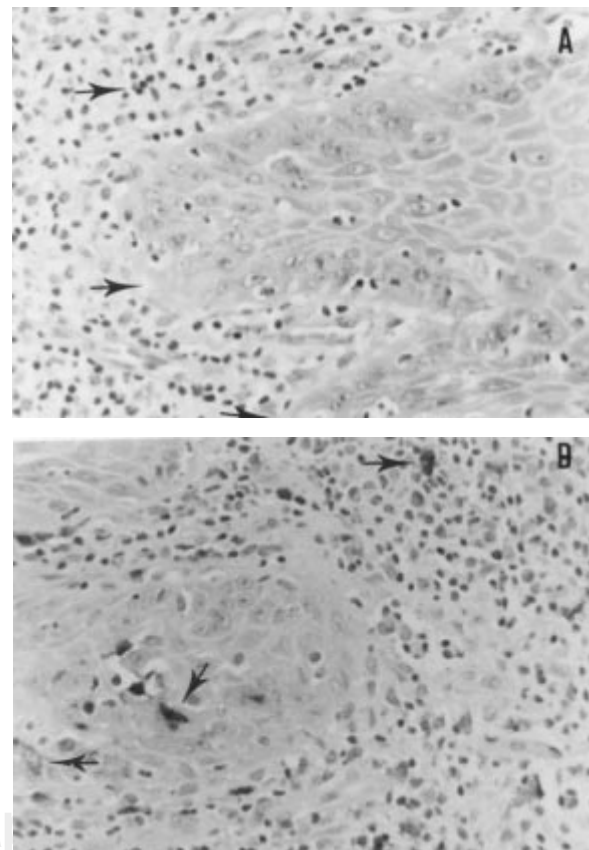
En los casos de pénfigo vulgar identificamos células positivas, pero fue menor la cantidad de ellas en el estrato espinoso y mayor en número en la lámina propia. Las células de Langerhans, como se puede apreciar, no son tan abundantes como en liquen plano. En la *figura 2B* se observan escasas células positivas.

El promedio de la cuantificación de las células positivas en el epitelio y lámina propia de ambas lesiones se muestran en los *cuadros I y II*. El promedio total de células S-100 positivas en liquen plano fue de  $5.15 \pm 1.79$  células en epitelio y  $2.82 \pm 6.05$  en lámina propia. Se aplicó la correlación de Spearman y se obtuvo una  $\rho = 1.02$  ( $p \leq 0.05$ ). El promedio de células en epitelio del pénfigo vulgar fue de  $1.76 \pm 1.43$  y de  $1.78 \pm 2.41$  en lámina propia,  $\rho = 0.8636$  ( $p \leq 0.025$ ).

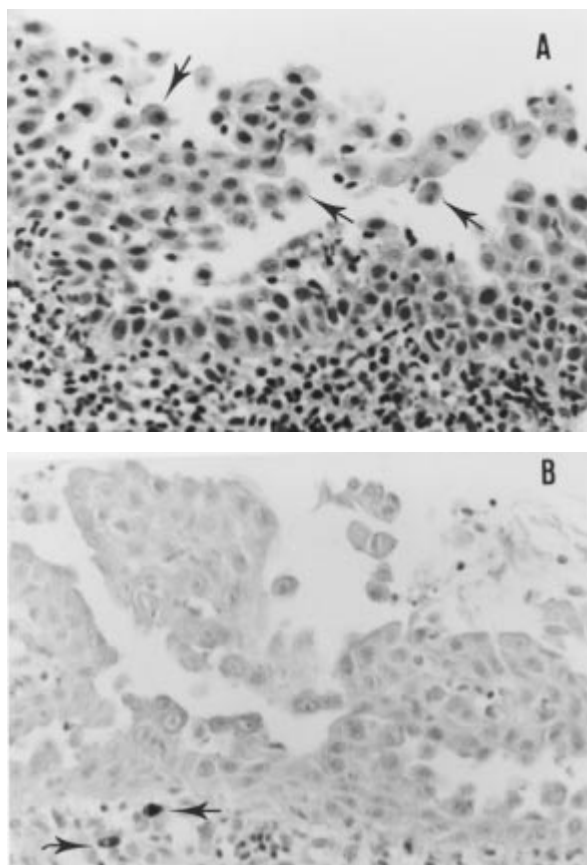
El liquen plano tuvo mayor número de células positivas que el pénfigo vulgar, las lesiones se comportaron de manera inversa a S-100; liquen plano se expresó intensamente en epitelio y pénfigo vulgar en lámina propia.

## Discusión

Manara y colaboradores<sup>2</sup> describen a las células de Langerhans como reguladoras de reacciones inmunes y de la respuesta inflamatoria en piel y mucosas. Di Franco y su grupo<sup>1</sup> observaron que, en reacciones de hipersensibilidad, existe un decremento leve del número de células de Langerhans; el liquen pla-



**Figura 1.** Liquen plano. **A:** Infiltrado inflamatorio linfocitario abundante y licuefacción (H y E, x400). **B:** Células de Langerhans características con sus prolongaciones dendríticas en el estrato espinoso (S-100, x400).



**Figura 2.** Pénfigo vulgar. **A:** Vesícula característica, el estrato basal adherido a la lámina propia y el suprabasal desprendido. Células acantolíticas resultado del desprendimiento del epitelio (H y E x 400). **B:** Células positivas en lámina propia y en epitelio (S-100, x400).

no ha sido considerado por algunos autores como una reacción de hipersensibilidad tipo IV. Barret y asociados<sup>7</sup> estudiaron diferentes lesiones, entre ellas liquen plano; encontraron en éste un número incrementado de células de Langerhans comparado con el del tejido normal a excepción de las áreas de licuefacción basal severa. Hietanen<sup>13</sup> sugiere que la hiperplasia de las células de Langerhans es fundamental para la formación y evolución del liquen plano. Daniels y colaboradores<sup>18</sup> estudiaron la relación del tabaco y lesiones en boca; encontraron de 14 a 30 células de Langerhans por mm<sup>2</sup> en epitelio bucal normal y de seis a 10 células por mm<sup>2</sup> en lesiones

producidas por tabaco; respecto a liquen plano mencionan que se encuentran incrementadas, pero no proporcionan datos numéricos. En mucosa normal, nosotros encontramos un promedio de 1.7 células en epitelio y 1.5 en lámina propia; y en piel, 8.33 en epitelio y 1.78 en lámina propia. En liquen plano, 5.15 células en epitelio y 2.82 células en lámina propia, con una correlación de Spearman entre ambas de 1.02, siendo ésta inversa porque al aumentar las células en epitelio disminuyeron en lámina propia; en los casos de pénfigo vulgar encontramos un promedio de 1.76 células en epitelio y 1.78 en lámina propia.

Taweekaisupapong y colaboradores<sup>3</sup> realizaron un estudio comparativo entre piel normal y piel con alguna alteración; encontraron que el número de células disminuía en 40% en estado de enfermedad. Mencionan que se han encontrado cifras bajas de células de Langerhans en pacientes con alteraciones inmunológicas como el SIDA y en casos de sarcoidosis; es probable que, por ser el pénfigo vulgar una lesión de tipo autoinmune, el número de células encontradas por nosotros haya sido bajo.

Porter y su grupo<sup>19</sup> mencionan que, en liquen plano, el número de células de Langerhans es normal o incrementado, que su forma es más dendrítica y se observan ubicadas cerca de la capa basal del epitelio. Con base en nuestros resultados, nosotros consideramos que las células de Langerhans eran notoriamente más dendríticas en el liquen plano que en pénfigo vulgar y los grupos control.

En el pénfigo vulgar, el número de células de Langerhans está disminuido; la razón puede ser la lesión histológica de desprendimiento del epitelio suprabasal por la pérdida desmosomal. Eversole<sup>11</sup> describe que la E-caderina y la desmogleína II, ambas componentes de los hemidesmosomas, actúan como epítipo de los anticuerpos presentes en el pénfigo vulgar, por lo que consideramos que la consecuente separación del epitelio provoca la migración de las células de Langerhans hacia la lámina propia, zona en la cual se encontraron mayor número de células de este tipo.

**Cuadro 1.** Promedio de células positivas en liquen plano.

Caso	Epitelio			Lámina propia		
	Rango	Promedio	DE	Rango	Promedio	DE
1	1 – 8	1.95	± 0.46	1 – 5	1.0	± 0.32
2	1 – 17	8.55	± 1.04	0 – 1	0.3	± 1.27
3	1 – 7	3.25	± 0.45	1 – 6	0.875	± 4.19
4	3 – 16	10.25	± 3.70	3 – 25	9.55	± 7.54
5	1 – 6	2.7	± 0.96	2 – 6	0.72	± 0.65
6	1 – 9	4.75	± 2.02	1 – 5	2.25	± 0.81
7	0 – 1	0.1	± 0.50	1 – 4	1.9	± 0.31
8	1 – 3	1.15	± 0.46	2 – 6	2.6	± 0.42
9	1 – 9	4.25	± 0.51	1 – 4	0.55	± 0.26
10	1 – 14	4.9	± 1.77	3 – 20	8.4	± 4.8
11	1 – 19	5.3	± 1.02	1 – 9	5.3	± 0.60
12	1 – 17	7.0	± 1.73	0 – 1	0.05	± 0.25
13	1 – 5	2.2	± 4.17	1 – 7	5.1	± 0.69
14	1 – 16	8.15	± 0.91	9 – 1	3.25	± 0.65
15	5 – 23	14.0	± 5.58	1 – 13	2.85	± 4.41
16	1 – 13	3.6	± 3.16	17 – 1	2.35	± 0.85
17	2 – 16	6.65	± 0.95	9 – 1	2.35	± 4.44
18	1 – 5	1.35	± 0.35	9 – 1	2.5	± 0.50
19	1 – 9	4.05	± 0.76	9 – 1	3.55	± 0.68
20	1 – 14	4.05	± 0.83	7 – 1	2.85	± 0.31

DE = Desviación estándar.

**Cuadro 2.** Promedio de células positivas en pénfigo vulgar.

Caso	Epitelio			Lámina propia		
	Rango	Promedio	DE	Rango	Promedio	DE
1	6 – 1	1.2	± 0.43	8 – 1	3.95	± 0.77
2	4 – 1	0.6	± 0.25	6 – 1	2.25	± 0.40
3	9 – 1	2.2	± 0.63	6 – 1	1.45	± 0.46
4	4 – 1	2.4	± 0.54	12 – 2	5.2	± 0.84
5	8 – 1	1.25	± 0.48	1 – 0	0.1	± 0.07
6	2 – 1	0.47	± 0.19	3 – 1	0.73	± 0.28
7	6 – 1	1.75	± 0.45	0	0.0	± 0.0
8	15 – 2	4.7	± 0.70	5 – 1	1.8	± 0.33
9	6 – 2	2.65	± 0.55	3 – 1	0.9	± 0.22
10	3 – 1	0.45	± 0.18	6 – 1	1.45	± 0.38

DE = Desviación estándar.

## Conclusiones

El liquen plano presentó mayor número de células de Langerhans en epitelio y lámina propia que el

epitelio normal y el pénfigo vulgar. Es probable que al encontrarse incrementadas las células de Langerhans en el liquen plano, tanto en epitelio como en lámina propia, donde no es común ob-

servarlas, tengan un papel importante en la patogénesis del mismo. La causa por la cual el número de células de Langerhans estaba disminuido en pénfigo vulgar puede deberse a la acantólisis del epitelio, a que se trata de una lesión autoinmune o a un estado de migración, dado que el número de células encontradas en la lámina propia fue levemente mayor que en el epitelio de esta lesión.

## Referencias

1. Di Franco C, Toto DP, Rowden G, Gargiulo WA, Keene JJ et al. Identification of Langerhans cells in human gingival epithelium. *J Periodontol* 1985; 56: 1; 48-54.
2. Manara GC, Pasquinelli G, Badiali-De Giorgi L, Ferrari C, Garatti SA, Fasanos D et al. Human epidermal Langerhans cells immunohistochemical and immunoelectron microscopical demonstration. *Br J Dermatol* 1996; 134: 22-27.
3. Taweechaisupamong S, Angsubhakron S et al. A comparative study of human epidermal Langerhans cell densities in 10 anatomical sites in healthy and disease skin. *Br J Dermatol* 1996; 134: 187-188.
4. Roitt I. *Inmunología*. Fundamentos. 4a ed. Madrid, España: Editorial Hartcourt Brace, 1997.
5. Ten C. *Histología oral. Desarrollo, estructura y función*. 2a ed. Buenos Aires, Argentina: Panamericana, 1986.
6. Ross M. *Histología*. 3a ed. México: Panamericana, 1997.
7. Barrett AW, Scully C. S-100 protein in oral biology and pathology. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 433-40.
8. Trwue D, Lawrence. *Atlas of diagnostic immunohistopathology*. New York: JB Lippincot, 1990.
9. Proksch E, Brasch J, Sterry W. Integrity of the permeability barrier regulates epidermal Langerhans cell density. *Br J Dermatol* 1996; 134: 630-638.
10. Ingafou M, Lodi G et al. Oral lichen planus is not associated with IgG circulating antibodies to epithelial antigens. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod* 1997; 84: 175-178.
11. Eversole LR. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative and bullous diseases. *Oral Surg, Oral Med and Oral Pathol* 1994; 77: 555-571.
12. Walton LJ, Thornhill MH, Farthing PM. VCAM-1 and ICAM-1 are expressed by Langerhans cells, macrophages and endothelial cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 262-8.
13. Hietanen J, Paasonen MR, Kuhlefelt M, Malstrom M. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent of subsequent development of malignancy. *Oral Oncol* 1999; 35(3): 278-282.
14. Karagouni EE, Dotsika EN, Sklavounou A. Alteration in peripheal blood mononuclear cell function and serum cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 28-35.
15. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L. Oral lichen planus: Different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *Int J Dermatol* 2000; 39: 134-139.
16. Beer K, Albertini J, Soltani K, Medenica M. Corps ronds In: oral pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1994; 33(5): 190-191.
17. Sciubba JJ. Autoimmune aspects of pemphigus vulgaris and mucosal pemphigoid. *Adv Dent Res* 1996; 10 (1): 52-6.
18. Daniels TE, Chou L, Greenspan JS, Hauck WW, Greene JC, et al. Reduction of Langerhans cells in smokeless tobacco-associated oral mucosal lesions. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 100-104.
19. Porter SR, Kirby Alun, Olsen I, Barret W. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus. *Oral Surg, Oral Pathol, Oral Med Radiol, Endod* 1997; 83: 358-66.