

ARTÍCULO ORIGINAL

Liquen plano bucal y displasia epitelial

Oral lichen planus and epithelial dysplasia

Dr. Joaquín Urbizo Vélez

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: el liquen plano bucal es una enfermedad inflamatoria, crónica y recurrente considerada como una respuesta inmune anormal mediada por células T. Uno de los aspectos más importantes es su posible carácter premaligno y el papel de la displasia epitelial.

Objetivo: describir los desórdenes celulares característicos de la displasia en las lesiones del liquen plano bucal y su relación con las formas clínicas y otras variables histopatológicas.

Método: el universo estuvo constituido por el registro de 14,977 pacientes sometidos a estudio anatomopatológico en el Servicio de Anatomía Patológica en el Departamento de Patología de la Facultad de Estomatología de La Habana, en el período comprendido de 1970 al 2008 del que se extrajo una muestra integrada por 115 pacientes con diagnóstico histopatológico de liquen plano de la mucosa bucal. Se revisaron los archivos de biopsias tomándose aquellas solicitudes con suficientes datos clínicos en las cuales estuviera consignada la presencia de lesiones bilaterales o, en su defecto, más de una lesión distribuida en una o en más de una región anatómica. Las variables clínicas fueron: Liquen plano tipo reticular, atrófico erosivo e hipertrófico y las variables histopatológicas: tipo de queratinización, grosor epitelial, presencia de displasia epitelial. Se realizó observación microscópica de las láminas obtenidas del archivo. Se obtuvieron fotomicrografías. Para las variables cualitativas se calculó la frecuencia absoluta y el porcentaje. Para la estadística analítica se utilizó el test de Chi Cuadrado, aplicando la corrección de Yates, cuando esta era necesaria o bien la Prueba exacta de Fisher.

Resultados: se hallaron signos de displasia epitelial ligera en 25 casos (21,73 %) de los cuales correspondieron al tipo reticular un total de 17 casos (14,78 %) y al erosivo 8 casos (6, 95%). Se observó asociación significativa entre el tipo clínico y la displasia epitelial al hallar que el 42,1 % de los casos del tipo erosivo presentaron esta alteración, con respecto al 17,7 % de los casos del tipo reticular.

Conclusiones: la presencia de displasia ligera es un hallazgo posible en el liquen plano bucal, más frecuente en el tipo erosivo y que, hasta tanto no se demuestre convincentemente lo contrario, el liquen plano bucal debe ser una lesión tributaria de un seguimiento a corto, mediano y largo plazo.

Palabras clave: Liquen plano bucal, displasia epitelial, carácter premaligno.

ABSTRACT

Introduction: oral lichen planus is an inflammatory, chronic and recurrent disease which is considered an abnormal T- cell mediated immune response. One of the most important aspects is its possible pre-malignant character and the role of epithelial dysplasia.

Objective: to describe cellular disorders characteristic of dysplasia in lesions in the oral lichen planus and their relation with clinical forms and other histopathological variables

Method: the universe was composed of the registration of 14 977 patients who underwent an anatomopathological study in the Department of Pathology of the Faculty of Stomatology of Havana during the period 1970-2008, from which a sample composed of 115 patients with histopathological diagnosis of oral lichen planus was taken. The records of biopsies were reviewed, taking those requests with enough clinical data in which the presence of bilateral lesions were recorded or, in its absence, more than one lesion spread through one or more than one anatomic region. The clinical variables were: reticular, atrophic, erosive and hypertrophic types of lichen planus, and the histopathological variables were: type of keratinization, epithelial thickness, presence of epithelial dysplasia. Microscope observation of the lamina obtained from the records was performed. Photomicrographs were obtained. For qualitative variables, absolute frequency and percentages were calculated. For analytical statistics, the Chi-square test was used, applying, if needed, the Yates' correction or Fisher's exact test.

Results: signs of mild epithelial dysplasia were found in 25 cases (21.73 %) of which a total of 17 cases (14.78 %) corresponded to a reticular type, and 8 cases (6.95 %) to the erosive type. A significant association between the clinical type and epithelial dysplasia was observed, finding that the 42.1 % of the erosive type cases presented this alteration, regarding the 17.7 % of the reticular type cases.

Conclusions: the presence of mild dysplasia is a possible finding in the oral lichen planus, which is more frequent in the erosive type and, until proven otherwise, the oral lichen planus should have a short-term, medium-term and long-term follow-up.

Key words: oral lichen planus, epithelial dysplasia, pre-malignant character.

INTRODUCCIÓN

El liquen plano bucal (LPB), es una enfermedad inflamatoria, crónica y recurrente. Es padecida aproximadamente entre el 0,5 y el 2 % de la población general. Es para algunos autores, la enfermedad no infecciosa más frecuente de la cavidad bucal ya que llega a representar el 20 % de los diagnósticos de la práctica de medicina bucal. Las lesiones bucales son más frecuentes de lo que las estadísticas muestran debido al curso asintomático de muchas de ellas.

Desde el origen de su descripción, ha sido objeto de numerosos estudios, a lo largo del tiempo han contribuido a un mejor conocimiento de sus características. No obstante los considerables avances alcanzados, aún se desconocen muchos aspectos de la enfermedad.

Aunque su etiología sigue siendo poco precisa, se considera al liquen plano como el resultado de una respuesta inmune anormal mediada por células T en la cual las células basales del epitelio son reconocidas como extrañas, como un fenómeno secundario a cambios antigénicos en la superficie de las mismas. Las células atacadas desarrollan un complejo mecanismo molecular con el objetivo de detener el ciclo celular o inducir la apoptosis para eliminar las células.

Resulta que uno de los aspectos más importantes es el referido a su posible carácter premaligno. Se han reportado cifras diversas y a menudo contradictorias sobre transformación maligna del liquen plano bucal, que van desde un 0,3 hasta un 10 %.¹ Se plantea que las células epiteliales en el liquen plano bucal incrementan su tasa de proliferación en respuesta al ataque previamente descrito. Las formas clínicas erosivas se reportan como las más asociadas a la aparición de lesiones epiteliales malignas, pero los reportes en cuanto a los porcentajes de malignización son muy disímiles. Uno de los elementos morfológicos más importantes es la presencia de la displasia epitelial, como un elemento predictor de su posible desarrollo neoplásico, aspecto éste en el cual se discute mucho por los investigadores de esta enfermedad. Actualmente, el concepto de displasia epitelial es global y señala la existencia de una combinación variable de fenómenos microscópicos indicativos de un desorden de la maduración epitelial y de una alteración de la proliferación celular.¹ Al igual que sucede con su posible malignización, los porcentajes de presencia de displasia epitelial en el liquen plano bucal son muy variables, tales como un 25 %, ² 11 %, ³ 34 %, ⁴ 11,4 %⁵ y un 57,5 %.⁶ Existen evidencias para soportar la hipótesis de que mientras más severa es la displasia, mayor es la predisposición a la transformación maligna.⁷ Otros autores,⁸ concluyen que la severidad de la displasia es un significativo elemento predictor de transformación maligna. Este continúa siendo un tema de gran controversia, no obstante los esfuerzos realizados en busca de parámetros cuantificables para la misma, es un proceso subjetivo. Por lo que resulta de gran

interés profundizar en el estudio y caracterización de la displasia y establecer una posible correlación entre la misma y las diversas formas clínicas e histopatológicas del liquen plano bucal, motivo por el cual realizamos el presente trabajo con el objetivo de describir los desórdenes celulares característicos de la displasia en las lesiones del liquen plano bucal y su relación con las formas clínicas y otras variables histopatológicas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal. El universo estuvo constituido por el registro de 14,977 pacientes sometidos a estudio anatomopatológico en el Servicio de Anatomía Patológica en el Departamento de Patología de la Facultad de Estomatología de La Habana, en el período comprendido de enero de 1970 a diciembre de 2008 del que se extrajo una muestra integrada por 115 pacientes con diagnóstico histopatológico de liquen plano de la mucosa bucal, con suficientes datos clínicos.

En las variables clínicas se usó la clasificación clínica: Liquen plano reticular, atrófico-erosivo e hipertrófico o en «placa». Para la determinación de las variables clínicas se efectuó la revisión de los archivos de informes anatomopatológicos, de los cuales se seleccionaron todos los casos con el diagnóstico microscópico de liquen plano bucal. De ellos se tomaron para el estudio, aquellas solicitudes de biopsia que incluían suficiente información clínica para cumplimentar las exigencias de la investigación en lo que respecta a las variables a determinar. Se consideraron sólo aquellos casos en los cuales estuviera consignada la presencia de lesiones bilaterales o, en su defecto, la presencia de más de una lesión distribuida en una o en más de una región anatómica. Las variables histopatológicas fueron:

1. Tipo de queratinización:

- a) Hiperortoqueratosis (engrosamiento de la capa córnea, sin núcleos).
- b) Hiperparaqueratosis (engrosamiento de la capa córnea conservando núcleos picnóticos).
- c) Mixta (combinación de ambas).

2. Grosor epitelial (engrosado, atrófico, grosor normal).

a) Presencia de displasia epitelial:

- Ligera (trastorno estructural limitado al tercio profundo del epitelio acompañado de atipia celular mínima).
- Moderada (trastorno estructural extendido al tercio medio del epitelio con atipia celular moderada)

— Intensa (trastorno estructural que involucra más de dos tercios del epitelio con atipia celular intensa).

La determinación de las variables histopatológicas se realizó mediante la observación microscópica de las láminas obtenidas del archivo, utilizando para ello un microscopio óptico OLYMPUS BH, a 4 X, 10 X, 20 X y 40 X aumentos. Se obtuvieron fotomicrografías mediante una cámara digital OLYMPUS acoplada al microscopio.

Todos los datos obtenidos fueron volcados en hojas de trabajo en Excel, para su procesamiento estadístico. Estadística Descriptiva: para las variables cuantitativas se calculó la media, desviación típica y valores mínimo y máximo. Para las variables cualitativas se calculó la frecuencia absoluta y el porcentaje. Estadística Analítica: se utilizó la prueba chi cuadrado, aplicando la corrección de Yates, cuando esta era necesaria o bien la prueba exacta de Fisher.

El desarrollo de todo el proceso investigativo estuvo enmarcado siempre en el cumplimiento estricto de los principios éticos que rigen la investigación científica en seres humanos. Al tratarse de una investigación descriptiva, transversal, se revisaron documentos, informes anatomopatológicos y láminas histológicas, no fue necesario el consentimiento informado. Nuestro accionar científico siempre estuvo presidido del respeto a la confidencialidad de los datos, lo que contribuyó al mejoramiento de los procedimientos diagnósticos. Nos basamos en un amplio conocimiento de la literatura científica y en la exactitud de los resultados positivos y negativos alcanzados en la investigación.

RESULTADOS

Se revisaron 14 977 informes de biopsia entre los años 1970 hasta 2008, de los cuales 247 (1,64 %), presentaban el diagnóstico histopatológico de liquen plano mucoso, de los cuales se seleccionaron 115 (46,55 % del total) que cumplían todos los requisitos establecidos. Con respecto al tipo clínico, 66 pacientes (57,39 %) presentaron lesiones características del liquen plano tipo reticular, mientras que el liquen plano hipertrófico o en placa se reportó en 30 pacientes (26,08 %) y correspondió al liquen plano atrófico-erosivo un total de 19 pacientes (16,53 %), como se aprecia en la [tabla 1](#).

En cuanto a las variables histopatológicas estudiadas, se observó paraqueratosis en 59 especímenes (51,30 %), ortoqueratosis en 34 (29,56 %) y la queratinización epitelial fue mixta, con una combinación de orto y paraqueratosis en 22 muestras (19,13 %). La Atrofia epitelial fue predominante en 69 casos (60 %) la hiperplasia estuvo presente en 13 (11,30 %). En los restantes 33 casos (28,69 %) se observó una combinación de áreas atróficas con áreas de hiperplasia, con un aspecto irregular del epitelio ([tabla 2](#)).

Se hallaron signos de displasia epitelial ligera en 25 casos (21,7 %). No se encontraron signos de displasia ni moderada ni intensa. El comportamiento de esta variable con respecto al tipo clínico mostró que del total de casos en los cuales se observaron elementos citológicos y arquitecturales de displasia, correspondió al tipo reticular,

incluyendo la subvariante hipertrófico o «en placa» un total de 17 casos (14,78 %) y al erosivo, 8 casos (6,95 %). Se observó asociación significativa entre el tipo clínico y la presencia o no de displasia epitelial, utilizando la prueba exacta de Fisher. ($p=0,0304$). La asociación entre displasia y tipo de queratinización no resultó significativa, así como tampoco la asociación entre displasia y grosor epitelial (Prueba exacta de Fisher: $p=0,2053$ y $p=1,0000$ respectivamente (tabla 3) (Fig.1).

Tabla 3. Liquen Plano Bucal. Relación Tipo clínico y displasia epitelial

TIPO CLÍNICO	DISPLASIA EPITELIAL				TOTAL	%
	Sin Displasia	%	Con Displasia	%		
Reticular-placa	79	68,69	17	14,78	96	83,48
Erosivo	11	9,56	8	6,95	19	16,52
TOTAL	90	78,26	25	21,73	115	100

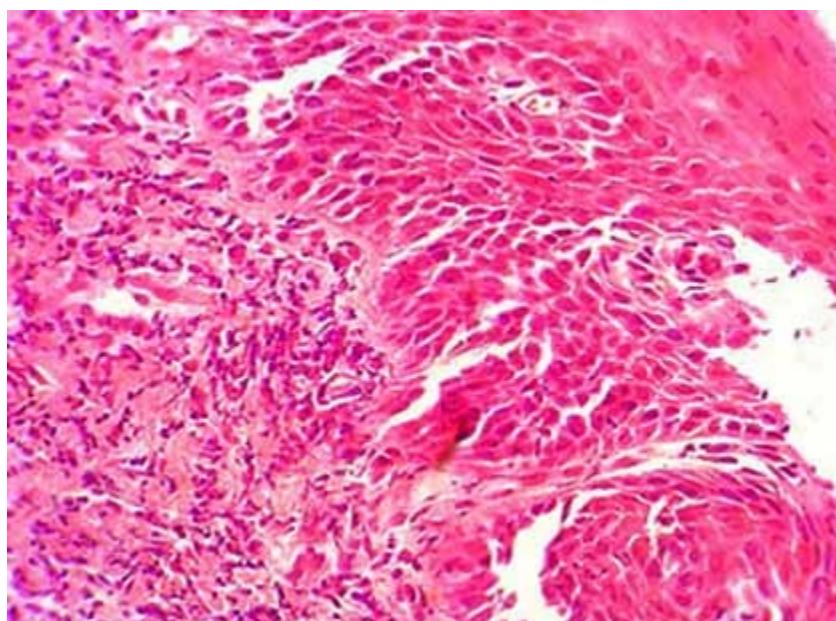


Fig. Muestra histopatología de liquen plano bucal con displasia epitelial ligera. X20 H y E.

DISCUSIÓN

Uno de los aspectos que centra el debate científico de los estudiosos de esta enfermedad es el referente a la displasia epitelial y su papel en el posible carácter precanceroso del liquen plano bucal. En el presente estudio encontramos signos de displasia epitelial en un 21,7 % catalogada de ligera en todos los casos. El hallazgo estructural más frecuente fue la hiperplasia basal seguida por la pérdida de la polaridad de estas células, lo cual puede ser manifestación de los trastornos en la maduración de las células basales ocasionadas por los cambios degenerativos a ese nivel. Dentro de los hallazgos citológicos más comunes, encontramos el hiperchromatismo nuclear. Estos trastornos estaban limitados al tercio profundo del epitelio acompañado de atipia celular mínima.

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre la displasia y el tipo de queratinización, ni entre displasia y grosor epitelial. Sí encontramos asociación entre tipo clínico y displasia, al resultar las diferencias estadísticamente significativas entre los tipos reticular y erosivo. *Eisenberg*⁹ sugirió que en el diagnóstico histopatológico del liquen plano debían tenerse en cuenta dos tipos de criterios: esenciales y excluyentes, estando, en estos últimos, aquellos que caracterizan a la displasia, los cuales, de tenerse en cuenta a la hora de valorar el diagnóstico, podría llevar a considerar la displasia como un hallazgo frecuente en el liquen plano. La polémica se incrementó a partir de *Krutchkoff y Eisenberg*,¹⁰ los cuales sugirieron el término de «displasia liquenoide» para describir a lesiones que semejan liquen plano, pero que tienen cambios displásicos. Estos autores negaban la posibilidad de la existencia de displasia en las lesiones de liquen plano, de ahí la descripción de una nueva entidad. En su planteamiento se excluía la posibilidad de considerar al liquen plano como una condición precancerosa, a partir de la afirmación de que, los casos reportados de malignización de esta enfermedad, eran verdaderas displasias liquenoides que habían sido mal diagnosticadas. Este término, define a una entidad, solamente sobre la base de los hallazgos histopatológicos limitados al área de biopsia. Consideramos que, la exclusión de una lesión, que se corresponde clínica e histopatológicamente con un liquen plano, sólo debido a la presencia de displasia epitelial, no está completamente justificada. Nuestro juicio se refuerza más aún a partir de reportes de otros autores como *Falchete Do Prado, Sassa Marocchio y Callestini Felipini*¹¹ que señalan la dificultad para la diferenciación de estas dos entidades solamente por el estudio de sus características microscópicas. Lo que sí estamos seguros es que los criterios histológicos de displasia epitelial en la leucoplasia, tienen un diferente significado en el liquen plano, requiriéndose más estudios de seguimiento, con biopsias a inicio y a largo plazo para poder ganar claridad. Las diferencias encontradas entre la displasia y los tipos clínicos, con preponderancia del tipo erosivo, se corresponde con las observaciones clínicas concernientes al carácter potencialmente maligno de este tipo de lesión.

Es nuestro criterio en esta enfermedad sí se pueden encontrar elementos citológicos y estructurales de displasia, los cuales, no tienen la misma connotación cuando se trata de la valoración de una lesión leucoplásica de la mucosa bucal. No podemos ignorar la

evidencia más actualizada donde se asocia una correlación entre la displasia y la expresión de determinados patrones marcadores de proliferación, como la Topoisomerasa II Alfa en lesiones de liquen plano, que puede tener un valor predictivo en la predisposición hacia la malignidad, como demuestran *Mattila, Alanen y Syrjanen*,⁵ como habíamos referido en los antecedentes. También se destaca el reporte de *Sousa y otros*.¹² que demuestran alteraciones en la expresión de proteínas vinculadas con la proliferación celular y la apoptosis, como PCNA, p53, Bax y Bcl-2 relacionadas con el liquen plano y la displasia sugiriendo el potencial de transformación maligna. Por otra parte *Fernández González y otros*¹³ identifican signos de atipia celular, no así detalles morfológicos de displasia. Consideran la alteración como una modificación hística más que celular. Es necesario tener en cuenta que la valoración de la displasia siempre tiene la carga del criterio subjetivo del observador y que por lo tanto su presencia no excluye su diagnóstico, aspecto este también enfatizado por *Mota do Canto y otros*.¹⁴ No se trata de un hallazgo que interese a la mayoría de las lesiones del LPB y se manifieste con mayor frecuencia en el tipo atrófico-erosivo del padecimiento. Su presencia puede ser un elemento predictor de una posible transformación maligna del liquen plano bucal. Después de analizar nuestros resultados podemos concluir que, la presencia de displasia ligera es un hallazgo posible en el liquen plano bucal y que, hasta tanto no se demuestre lo contrario, el liquen plano bucal debe ser una lesión tributaria de un seguimiento a corto, mediano y largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sumairi I, Satish K, Rosnah Z. Oral lichen plauns and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. J Oral Sci 2007;49(2):89-106.
2. DeJong WFB, Albrecht M, Bánóczy J, Van Del Waal I. Epithelial dysplasia in oral lichen planus: A preliminary report of a Dutch-Hungarian study of 100 cases. Int J Oral Surg. 1984;13:221-6.
3. Urbizo J, Rodríguez I, Albrecht M, Bánóczy J. Comparative histopathological studies in oral lichen planus. Acta Morphologica Hungarica.1990; 38(1): 71-81.
4. Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. Oral Oncol 2004 Sep; 40(8):824-8.
5. Mattila R, Alanen K, Syrjanen S. Immunohistochemical study on topoisomerase IIalpha, Ki-67 and cytokeratin-19 in oral lichen planus lesions. Arch Dermatol Res.2007 Jan; 298(8):381-8.
6. Fernández Jiménez ME, Rodríguez Pérez I, Miranda Tarragó J, Batista Castro Z. Displasia epitelial como característica histopatológica del liquen plano bucal. Rev Haban Cienc Méd. 2009 oct-nov;8(4).version On-line ISSN 1729-519X

7. Aguirre Echebarría P, Aguirre Urizar JM. Displasia epitelial. Concepto y significación. *Av Odontoestomatol* 2008; 24(1):81-88.
8. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, Møller H. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med*. 2011 Jul 18. doi: <http://10.1111/j.1600-0714.2011.01054.x>.
9. Eisenberg E. Oral lichen planus: a benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;58(11):1278-85.
10. Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: A distinct histopathological entity. 1985;60(3):308-15.
11. Falchete Do Prado R, Sassa Marocchio L, Callestini Felipini R. Oral lichen planus versus oral lichenoid reaction: difficulties in the diagnosis. *Indian J Dent Res* 2009;20(3):361-4.
12. Sousa FA, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LE. Immunohistochemical expression of PCNA, p53, bax and bcl-2 in oral lichen planus and epithelial dysplasia. *J Oral Sci*. 2009 Mar; 51(1):117-21.
13. Fernández-González F, Vázquez-Álvarez R, Reboiras-López D, Gándara- Vila P, García-García A, Gándara-Rey JM. Histopathological findings in oral lichen planus and their correlation with the clinical manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Aug 1; 16(5):e641-6.
14. Motta do Canto A, Muller H, Rodrigues de Freitas R, da Silva Santos PS. Oral lichen planus (OLP): clinical and complementary diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):669-75.

Recibido: 12 de febrero de 2013.

Aprobado: 24 de marzo de 2013

Dr. *Joaquín Urbizo Vélez*. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: joaquin.urbizo@infomed.sld.cu