

# UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de doctorado  
“Investigación en Cirugía”



Universidad de Oviedo

TESIS DOCTORAL:

**“APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DE LA COMORBILIDAD  
DEL LIQUEN PLANO ORAL Y LA PATOLOGÍA TIROIDEA”**

Autora:

**Dña. M<sup>a</sup> Jesús Berasaluce Gascón**

Directores:

**Dra. Dña. M<sup>a</sup> José García-Pola Vallejo**

**Dra. Dña. Rocío Cerero Lapiedra**

**Dr.D. Adolfo Pipa Vallejo**

# UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de doctorado  
“Investigación en Cirugía”



Universidad de Oviedo

TESIS DOCTORAL:

**“APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DE LA COMORBILIDAD  
DEL LIQUEN PLANO ORAL Y LA PATOLOGÍA TIROIDEA”**

Autora:

**Dña. M<sup>a</sup> Jesús Berasaluce Gascón**

Directores:

**Dra. Dña. M<sup>a</sup> José García-Pola Vallejo**

**Dra. Dña. Rocío Cerero Lapiedra**

**Dr.D. Adolfo Pipa Vallejo**

Oviedo, Septiembre 2015



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DE LA COMORBILIDAD DEL LIQUEN PLANO ORAL Y LA PATOLOGÍA TIROIDEA	Inglés: CONTRIBUTIONS TO THE KNOWLEDGE OF ORAL LICHEN PLANUS AND THYROID DISEASE COMORBIDITY

2.- Autor	
Nombre: MARIA JESUS BERASALUCE GASCON	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: INVESTIGACION EN CIRUGIA	
Órgano responsable: UNIVERSIDAD DE OVIEDO	

### RESUMEN (en español)

El liquen plano oral (LPO) es una patología inflamatoria crónica y recurrente de la mucosa oral. Es una de las lesiones más comunes en la mucosa oral de la población adulta, y representa la mayor causa de patología no infecciosa en las clínicas de medicina oral. La prevalencia varía de un 0,06% a un 3,2% de la población general, siendo más frecuente en el sexo femenino.

Su etiología es desconocida, pero su patogénesis está relacionada con un proceso autoinmune mediado por células T, las cuales se dirigen contra el epitelio y desencadenan apoptosis en los keratinocitos basales, provocando inflamación crónica.

Actualmente se consideran dos formas clínicas por la mayoría de los autores: forma retículo-papular y atrófico-erosiva.

Es preciso conocer la diferencia entre el LPO y las reacciones liquenoides. Liquen plano oral es un desorden idiopático que puede progresar hacia formas malignas, mientras que las reacciones liquenoides son lesiones clínicas e histológicamente similares al liquen plano pero con una causa identificable y unilateral.

Numerosas patologías se han descrito en los pacientes con LPO, tales como diabetes mellitus, hepatitis C, lupus discoide eritematoso y otros desordenes autoinmunes. Estas enfermedades se ha descrito que tienen mayor prevalencia en pacientes con patología tiroidea.

El tratamiento del LPO es todavía únicamente sintomático ya que los factores etiológicos son desconocidos hasta ahora.

#### **MATERIAL Y METODOS:**

Nuestro estudio se ha realizado sobre casos y controles con reclutamiento prospectivo y fue realizado con dos grupos poblacionales en el periodo comprendido entre septiembre de 2008 y septiembre de 2013. Todos los pacientes fueron vistos en el Departamento de Medicina Oral de las Clínicas Universitarias de la Universidad de Oviedo.

El protocolo de variables clínicas incluye "sexo, edad, hábitos diarios de tabaco y alcohol, forma clínica predominante en los dos tercios de la lesión (retículo-papular o atrófico-erosiva).

El protocolo de Bocio y Patología tiroidea incluía bocio hipotiroideo, bocio eutiroideo, bocio hipertiroideo, hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo primario, patología autoinmune y cáncer. Se realizaron analíticas determinándose TSH y T4 libre.

#### **RESULTADOS:**

La edad media de los pacientes fue 56,54 años. El LPO es más frecuente en mujeres (67%) entre los 50 y 70 años. El 60,9% de los pacientes tenía forma retículo-papular (no atrófico-erosiva) y 39,1% debutaron conforma atrófico-erosiva. La localización más frecuente es la mucosa yugal. En el grupo de pacientes con LPO presentaron patología tiroidea 33 casos



(15,35%) y todos fueron mujeres. La edad media de las pacientes con LPO y patología tiroidea fue de 56,38 años. La distribución de la patología tiroidea fue: bocio hipotiroideo en 57%, bocio eutiroideo en 18,18%, hipotiroidismo subclínico en 18,18%, bocio hipertiroideo en 3,03% casos y un paciente con neoplasia papilar de tiroides (3,03%). 63,6% de los pacientes con patología tiroidea fueron tratados con levotiroxina, pero sólo son el 9,8% del total de los casos con LPO. Hay una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y los controles referentes a la patología tiroidea y el tratamiento con levotiroxina.

Había diferencias significativas entre los dos grupos en relación al consumo de tabaco, en la patología tiroidea y en el tratamiento con levotiroxina. La regresión logística ha identificado al tratamiento con levotiroxina como factor de riesgo para padecer LPO.

**CONCLUSIONES:**

Las características clínicas de nuestros pacientes con LPO coinciden con los estudios previos. Patología más frecuente en adultos de más de 50 años, y en mujeres. La forma clínica más frecuente es la pápulo-reticular. Los datos sugieren que el porcentaje de pacientes con LPO que presentan patología tiroidea es mayor que en la población general. En el presente estudio nuestros hallazgos confirman que hay una relación estadísticamente significativa entre la administración de hormona tiroidea y padecer LPO. Esto implica evaluar la necesidad de determinar TSH y T4 en los pacientes con LPO de forma preventiva y protocolizada.

**RESUMEN (en Inglés)**

Oral lichen planus (OLP) is a recurrent chronic inflammatory oral mucosal disease, It is one of the most common oral mucosal lesions in the adult population worldwide, and represents the majority of the non-infectious cases referred to oral medicine clinics. The reported prevalence rates of OLP vary from 0.06% to 3.2% of the population, with a marked predilection for women. Although of unknown aetiology, It is well established that the pathogenesis of OLP is mediated by T cells, which presumably are targeted against the oral epithelium and trigger apoptosis of basal keratinocytes, leading to chronic inflammation.

At present two clinical forms are considered by most of the authors: reticular-papular and atrophic-erosive forms.

It is essential to distinguish oral lichen planus from lichenoid reactions. OLP is an idiopathic disease that can progress into malignancy, whereas lichenoid reactions are clinically and histologically similar to the OLP but related to known factors.

Many diseases such as diabetes mellitus, chronic hepatitis C, discoid lupus erythematosus, other autoimmune disorders and dyslipidemia have been described in OLP patients. Those diseases have a higher prevalence among patients with thyroid disorders.

Since its causes are unknown, OLP treatment still remains largely symptomatic.

In this study, a total of 430 subjects, who visited their doctor for their oral examination, were invited to participate in the study. The case group had 215 OLP patients and the control group also had 215 patients who were examined in the same Department for other types of benign oral lesions and oral health general revisions. Controls were matched to cases by age and sex.

**MATERIALS & METHODS:**

This prospective case-control study was made of two populations groups between september 2008 and September 2013. All patients and control subjects were seen consecutively in the Oral Medicine Department of Oviedo University (Spain). Protocol of clinical findings included: sex, age, tobacco and alcohol consumption.

Protocol of goiter and thyroid disease included: goiter hypothyroidism, euthyroid goiter, goiter hyperthyroidism, subclinical hypothyroidism, primary hypothyroidism and hyperthyroidism auto-



immune, and cancer.

After the initial exploration of the mouth, venous blood samples were taken of all patients and controls to determine the serum levels of TSH and T4. TSH testing is useful to detect thyroid dysfunction (both primary hypothyroidism and hyperthyroidism) and monitoring thyroid replacement therapy.

**RESULTS:**

Patients' average age was 56.54 years. 67% were women over 50 years old. 60.9% of our patients had clinically reticulum-papular (not atrophic-erosive) lesions and 39.1% had atrophic-erosive lesions. The most frequent location of the lesions was buccal mucosa. Of all the cases with OLP, 33 (15.35%) also had thyroid disease, and all of them were female patients. Distribution of thyroid disease were: goiter hypothyroidism 57%, %, euthyroid goiter 18.18%, subclinical hypothyroidism 18.18%, hyperthyroidism goiter 3.03% of cases and one patient had a papillary thyroid neoplasm (3.03 %). 63.6% of the patients who had thyroid disease were treated with levothyroxine, but that represents only 9.8% of all the OLP patients. A statistically significant difference between cases and controls regarding the existence of thyroid disease and treatment with levothyroxine was found. Levothyroxine was a risk factor to develop OLP.

**CONCLUSIONS:**

The clinical characteristics of our patients with OLP match with the previous epidemiological studies. As described, OLP had a higher prevalence in women and the mean age at the time of diagnosis was over 50 years old. Our findings confirm that OLP is significantly associated with thyroid disease. Our findings confirm that there is a statistically significant relationship between the administration of thyroid hormone and LPO. Taking blood test searching for TSH and T4 may be necessary in OLP.



A mis padres,

Jesús y Angelina

## Agradecimientos

Agradezco a los Doctores Rocío Cerero Lapiedra y Adolfo Pipa Vallejo su dedicación y apoyo y muy especialmente a la Dra. María José García-Pola Vallejo, motor incombustible de este proyecto.

Agradecer su apoyo al Dr. Elías Rodríguez Cuéllar, porque sin su gran ayuda la elaboración de esta tesis no hubiera sido posible. También al Dr. Agustín Gómez de la Cámara, epidemiólogo y a Cristina Martínez, estadística, ambos del Hospital Universitario 12 de Octubre (Universidad Complutense) de Madrid, por su ayuda metodológica.

A la Dra. Isabel Cuesta Fernández y a Ceferino Montero, por su continuo estímulo y su ayuda decisiva para la realización de esta tesis.

Al Dr. Santiago Machín Hamalainen, cuyas aportaciones enriquecieron el texto.

A mi familia y a mis compañeros de trabajo por su inagotable paciencia y su inestimable apoyo en lo personal y lo profesional.



***“La voluntad es una fuerza que está por encima de toda comodidad y donde ella impera no hay fuerza que la reduzca ni obstáculo que la detenga”.***

***S. Smiles.***



# ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	1
ÍNDICE DE TABLAS .....	3
ÍNDICE DE FIGURAS .....	4
ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	5
<b>RESUMEN</b> .....	9
<b>SUMMARY</b> .....	13
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	18
<b>II. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA</b> .....	23
<b>1. LIQUEN PLANO ORAL</b> .....	24
DEMOGRAFÍA .....	25
PATOGENESIS.....	27
Factor Predisponente. El Factor genético-hereditario.....	27
Factor Responsable de las lesiones .....	30
Factores desencadenantes .....	34
Factores Infecciosos .....	34
Factores psicosomáticos y/o psicológicos .....	35
Factores Agravantes de las lesiones .....	36
- Locales (Traumatismos, Higiene, Hábitos tóxicos).....	36
- Comorbilidad del LPO (Diabetes, Hipertensión, Enf. Hepática) .....	37
FORMAS CLÍNICAS .....	40
DIAGNÓSTICO .....	45
TRATAMIENTO.....	48
INMUNOSUPRESORES.....	49
a. Corticoterapia .....	49
b. Ciclosporina.....	51
c. Tacrolimus .....	52
d. Azatioprina.....	53
RETINOIDES.....	53
LÁSER.....	55
OTRAS ALTERNATIVAS .....	55

EVOLUCIÓN y SEGUIMIENTO .....	60
POTENCIAL DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA .....	61
<b>2. REACCIÓN LIQUENOIDE REACCIONES LIQUENOIDES</b>	
o <b>LESIONES LIQUENOIDES</b> .....	63
REACCIÓN LIQUENOIDE POR FÁRMACOS .....	65
METALES DE RESTAURACIÓN ODONTOLÓGICA .....	67
<b>3.PATOLOGÍA TIROIDEA Y LIQUEN PLANO</b> .....	69
REGULACION HORMONAL DE LA GLANDULA TIROIDEA.....	70
CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES DE LA GLANDULA TIROIDES.....	71
Disfunción tiroidea subclínica.....	71
Bocio.....	72
Hipotiroidismo.....	73
Hipertiroidismo.....	75
Enfermedad Graves Basedow .....	75
Neoplasias.....	77
Particularidades de los tratamientos utilizados en Patología Tiroidea.....	77
<b>III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	79
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	82
<b>V. RESULTADOS</b> .....	89
<b>VI. DISCUSIÓN</b> .....	110
<b>VII. CONCLUSIONES</b> .....	123
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	126

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Polimorfismo genético .....	28
Tabla 2. Factores etiopatogenicos asociados al LPO .....	39
Tabla 3. Criterios clínicos e histopatológicos de van der Meij y van der Waal .....	44
Tabla 4. Propuesta de Clasificación. Enfermedad Liquenoide Oral .....	63
Tabla 5. Fármacos asociados con reacciones liquenoides orales.....	65
Tabla 6. Patología vs grupo .....	92
Tabla 7. Resumen de las características en pacientes controles.....	94
Tabla 8. Resumen de las características de los pacientes casos .....	96
Tabla 9. Relación entre edad y forma clínica.....	97
Tabla 10. Relación entre sexo y forma clínica .....	97
Tabla 11. Relación entre alcohol y forma clínica .....	98
Tabla 12. Relación entre tabaco y forma clínica .....	98
Tabla 13. Relación entre forma clínica y localización .....	99
Tabla 14. Relación entre alcohol y localización de la lesión .....	100
Tabla 15. Relación entre tabaco y localización de la lesión .....	101
Tabla 16. Tipo de patología tiroidea, Tiroxina en casos y controles.....	103
Tabla 17. Comparativa casos vs controles en hábitos tóxicos .....	104
Tabla 18. Forma clínica vs variables estudiadas .....	105
Tabla 19. Localización vs variables .....	106
Tabla 20. Patología tiroidea y Tiroxina en casos y controles.....	106
Tabla 21. Odds Ratio cruda y ajustada en pacientes con LPO vs controles .....	107
Tabla 22. Tabla de análisis bivariante.....	108
Tabla 23. Tabla análisis multivariante .....	108

# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Hipótesis de Inmunopatogénesis. Modificado de Lodi, 2005 .....	33
Figura 2. Imagen LPO reticular en mucosa bucal.....	40
Figura 3. Imagen LPO atrófico. Gingivitis descamativa crónica .....	41
Figura 4. Imagen LPO atrófico-erosivo y reticular en mucosa yugal .....	42
Figura 5. Hipótesis de actuación de tratamiento. Modificado de Lavanya.....	56
Figura 6. Algoritmo Tratamiento y seguimiento .....	59
Figura 7. Histograma edad en grupos casos y controles, pareados.....	90
Figura 8. Gráfico de barras. Sexo y grupos de edad .....	90
Figura 9. Histograma edad en relación sexo .....	91
Figura 10. Patología Mucosa oral en grupo control .....	93
Figura 11. Distribución formas clínicas del LPO .....	96
Figura 12. Localización en mucosa oral de las lesiones de LPO .....	99
Figura 13. Localización de lesiones en pacientes con patología tiroidea .....	102
Figura 14. Patología tiroidea en casos y controles .....	102

# ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Acido desoxirribonucleico
<b>AINES</b>	Antinflamatorio no esteroideo
<b>ANA</b>	Anticuerpos antinucleares
<b>BCG</b>	Bacilo de Calmette-Guerin.
<b>CD4</b>	Linfocitos cooperadores
<b>CD8</b>	Linfocitos citotóxicos, supresores
<b>CMV</b>	Citomegalovirus
<b>DMI</b>	Procedimientos psicométricos. Escalas de medición
<b>EAT</b>	Enfermedad autoinmune tiroidea
<b>FNT (TNF-<math>\alpha</math>)</b>	Factor de necrosis tumoral alfa (Tumor necrosis factor –alpha)
<b>GDC</b>	Gingivitis descamativa crónica
<b>GGT</b>	Gammaglutamiltranspeptidasa
<b>GPCA</b>	Anticélulas parietales gástricas.
<b>HHV</b>	Virus Herpes Humano
<b>HLA</b>	Antígenos leucocitarios humanos (Human leukocyte antigen)
<b>HSP</b>	Proteínas de choque térmico (Heat shock proteins)
<b>HSV</b>	Virus Herpes simple
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ICAM</b>	Moléculas de Adhesion intercelular.
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferón gamma
<b>Ig A</b>	Inmunoglobulina
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IOLL</b>	Lesion liquenoide oral idiopática
<b>LP</b>	Liquen plano
<b>LPO</b>	Liquen plano oral
<b>MCLP</b>	Liquen plano mucocutáneo
<b>MHC</b>	Complejo mayor de histocompatibilidad (Major histocompatibility complex)
<b>MLP</b>	Liquen plano mucoso
<b>MM</b>	Metaloproteinasas
<b>NF</b>	Factor necrosis
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>PUVA</b>	Psoralen+UVA
<b>RANTES</b>	(Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted)
<b>RCA</b>	Actividad de respuesta citotóxica (Request Citotoxic activity)
<b>RL</b>	Reacción liquenoide
<b>ROLL</b>	Lesiones orales liquenoides reactivas

<b>SGOT</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>SGPT</b>	Alanina amino transferasa
<b>T3</b>	Triyodotironina
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>TBG</b>	Globulina transportadora de hormonas tiroideas
<b>Th1</b>	Citocinas
<b>TRH</b>	Hormona liberadora de tiotropina
<b>TSH</b>	Hormona estimuladora del tiroides o tiotropina
<b>UVA</b>	Rayos ultravioleta
<b>VHC</b>	Virus hepatitis C
<b>Vit A</b>	Vitamina A
<b>VPH</b>	Virus del Papiloma humano
<b>WHO</b>	Organización mundial de la salud (World Health Organization)



# RESUMEN

## APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DE LA COMORBILIDAD DEL LIQUEN PLANO ORAL Y LA PATOLOGÍA TIROIDEA

El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente de la mucosa oral. Es una de las lesiones más comunes en la mucosa oral de la población adulta, y representa la mayor causa de patología no infecciosa en las clínicas de medicina oral. La prevalencia varía de un 0,06% a un 3,2% de la población general, siendo más frecuente en el sexo femenino.

Su etiología es desconocida, pero su patogénesis está relacionada con un proceso autoinmune mediado por células T, las cuales se dirigen contra el epitelio y desencadenan apoptosis en los keratinocitos basales, provocando inflamación crónica.

Actualmente se consideran dos formas clínicas por la mayoría de los autores: forma retículo-papular y atrófico-erosiva.

Es preciso conocer la diferencia entre el liquen LPO y las reacciones liquenoides (RL). El liquen plano oral es un desorden idiopático que puede progresar hacia formas malignas, mientras que las reacciones liquenoides son lesiones clínicas e histológicamente similares al liquen plano pero con una causa identificable.

Numerosas patologías se han descrito en los pacientes con LPO, tales como diabetes mellitus, hepatitis C, lupus discoide eritematoso y otros desórdenes autoinmunes. Estas enfermedades se han visto también que tienen más prevalencia en pacientes con patología tiroidea.

El tratamiento del LPO es todavía únicamente sintomático ya que los factores etiológicos son desconocidos hasta ahora.

En este estudio, un total de 430 pacientes fueron incluidos, ellos acudieron a su exploración oral y fueron invitados a participar en la investigación. El grupo de los casos fueron 215 pacientes diagnosticados de LPO y el grupo control eran 215 pacientes revisados en el mismo centro por otras lesiones benignas o en una exploración oral rutinaria. Fueron pareados por edad y sexo.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: La presencia de desórdenes tiroideos en los pacientes diagnosticados de liquen plano oral es más prevalente que en la población general.

Los objetivos fueron:

Registrar las características demográficas de edad, sexo y hábitos tóxicos del liquen plano oral.

Determinar el dominio de la edad, sexo y hábitos tóxicos sobre la forma clínica del liquen plano oral.

Cuantificar la Hormona tiroidea TSH y T4 para determinar su presencia entre los pacientes con liquen plano oral y en el grupo control que orienten a considerar que la patología tiroidea es más prevalente que en el grupo control.

Estimar la prevalencia entre los pacientes con LPO y en el grupo control que necesiten la administración de hormonoterapia con tiroxina, que avale que la patología tiroidea es más prevalente que en el grupo control.

Determinar si la ingesta de Levotiroxina, y los hábitos tóxicos son factores de confusión mediante el análisis de la regresión logística.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro estudio se ha realizado sobre casos y controles pareados por edad y sexo, con reclutamiento prospectivo y fue realizado con dos grupos poblacionales en el periodo comprendido entre septiembre de 2008 y septiembre de 2013. Todos los pacientes fueron vistos en el Departamento de Medicina Oral de las Clínicas Universitarias de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo.

El protocolo de variables clínicas incluye: sexo, edad, hábitos diarios de tabaco y alcohol, forma clínica predominante en los dos tercios de la lesión “retículo-papular” o “atrófico-erosivo” y localización de la lesión, yugal o bucal, encía, lengua y otras localizaciones (paladar, labio y suelo de la boca).

Los datos se han introducido y analizado en una base de datos sobre un paquete estadístico SPSS, version 19 0 (Chicago IL, USA).

## RESULTADOS

La edad media de los pacientes del estudio fue de 56,54 años. La distribución en casos y controles fue igual en sexo y grupos de edad. El LPO en mujeres es más frecuente entre los 50 y 70 años mientras que en varones aparece entre los 40 y 60 años.

El 60,9% tenía forma clínica retículo-papular (no atrófico-erosiva) y el 39,1% debutaron con lesiones atrófico-erosivas.

La localización más frecuente de las lesiones fue en mucosa yugal, encía y lengua.

La localización no yugal sólo apareció en pacientes mayores de 50 años.

En el grupo de pacientes con LPO presentaron patología tiroidea 33 casos (15,35%) y todos fueron mujeres. La edad media de las pacientes con LPO y patología tiroidea fue de 56,38 años. La distribución de la patología tiroidea fue: bocio hipotiroideo en 57%, bocio eutiroideo en 18,18%, hipotiroidismo subclínico en 18,18%, bocio hipertiroideo en 3,03% casos y un paciente con neoplasia papilar de tiroides (3,03%). De todos los pacientes con patología tiroidea del estudio, 63,6% fueron tratados con tiroxina, pero sólo son el 9,8% del total de los casos con LPO. No hay relación estadísticamente significativa entre la forma clínica, ni la localización de la lesión en la mucosa oral y el tratamiento con tiroxina. Aunque sí existe diferencia entre los casos y los controles.

Un 60,6% de los pacientes con LPO y patología tiroidea tuvieron LPO retículo-papular, y el 39,4% forma atrófico-erosiva.

En el estudio de inferencia estadística se ha encontrado que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la forma clínica del LPO y edad, sexo y el tabaco.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles respecto a la existencia de patología tiroidea y tratamiento con levotiroxina. Los pacientes con LPO padecían más enfermedades tiroideas y la administración de L-tiroxina también era más elevada. De la regresión logística se obtuvo un mayor Odd Ratio para los pacientes con LPO con respecto al grupo control en las variables de enfermedad tiroidea e ingesta de levotiroxina, siendo las Odds Ratio cruda asociada a la enfermedad tiroidea en pacientes con LPO de 3,0673 con un IC del 95% de [1,5380 – 6,1175]. La Odd Ratio de tratamiento de tiroxina en pacientes con LPO es de 3,216 con IC de 95% de [1,338 – 7,73].

## CONCLUSIONES

1.- La edad y el sexo son variables independientes que se rigen bajo patrones universales sin que se pueda asignar un claro factor geográfico que lo respalde.

La ausencia de diferencias significativas entre el grupo control y el de pacientes con liquen plano oral respecto al hábito tabáquico, y la presencia de diferencias con el hábito alcohólico, sitúa el papel patogénico de estos comportamientos en el contexto general del LPO.

2.- La relación estadísticamente significativa de la forma pápulo-reticular a manifestarse en la edad menor de 50 años, en el sexo masculino y con el hábito tabáquico, abre una puerta de investigación sobre un factor tóxico en función del género y que diferenciaría un origen patogénico entre las formas blancas y rojas del LPO.

3.- El hallazgo de una asociación estadísticamente significativa entre presentar un desorden tiroideo y padecer liquen plano oral, corroboraría la hipótesis de que ambas enfermedades comparten factores etiopatogénicos.

4.- La ingesta de Levotiroxina sería capaz de desarrollar lesiones sobre la mucosa oral con criterios de LPO idiopático.

5.- Mediante el OR ajustado deducimos que el vínculo de la patología tiroidea en los pacientes del LPO es superior al de la población general. Este sería el punto de partida que expone la exigencia de nuevos estudios que clarifiquen la necesidad de solicitar los niveles de Hormona Tiroidea Estimulante y Hormona Tiroxina T4 en los pacientes con LPO.

## SUMMARY

### CONTRIBUTIONS TO THE KNOWLEDGE AND COMORBIDITY OF ORAL LICHEN PLANUS AND THYROID DISEASE

Oral lichen planus (OLP) is a recurrent chronic inflammatory oral mucosal disease. It is one of the most common oral mucosal lesions in the adult population worldwide, and represents the majority of the non-infectious cases referred to oral medicine clinics. The reported prevalence rates of OLP vary from 0.06% to 3.2% of the general population, with a markedly predilection for women.

Although of unknown etiology. It is well established that the pathogenesis of OLP is mediated by T cells, which presumably are targeted against the oral epithelium and trigger apoptosis of basal keratinocytes, leading to chronic inflammation.

At present two clinical forms are considered by most of the authors: reticular-papular and atrophic-erosive forms.

It is essential to distinguish oral lichen planus from lichenoid reactions. OLP is an idiopathic disease that can progress into malignancy, whereas lichenoid reactions are clinically and histologically similar to the OLP but related with to known factors.

Many diseases such as diabetes mellitus, chronic hepatitis C, discoid lupus erythematosus, other autoimmune disorders and dyslipidemia have been described in OLP patients. Those diseases have a higher prevalence among patients with thyroid disorders.

Thyroid disease has been related to oral lichen planus development.

Since goiter is considered endemic in many countries we would like find out if thyroid disease constitutes a comorbidity of OLP.

In this study, a total of 430 subjects, who visited their doctor for their oral examination, were invited to participate in the study. The case group had 215 OLP patients and the control group also had 215 patients who were examined in the same Department for other types of benign oral lesions and oral health general revisions. Controls were matched to cases by age and sex.

## **HYPOTHESIS AND OBJECTIVES**

Hypothesis: The presence of thyroid disorders in patients diagnosed with lichen planus is more prevalent than in general population.

The aim of study was:

1. Describe the demographic characteristics of oral lichen planus patients: age, sex and toxic habits.
2. Establish the influence of the age, sex and toxic habits on clinical form of lichen planus.
3. Quantify the TSH and thyroid hormone T4 to determine its presence among patients with lichen planus and in the control group to guide consider that thyroid disease is more prevalent than in the control group.
4. To estimate the prevalence of thyroid disease among patients with OLP and control and those patients requiring the administration of hormone thyroxine.
5. Accepted the Lichen planus may be associated with thyroid disease define by logistic regression analysis whether taking levothyroxine, and toxic habits are confounders.

## **MATERIALS & METHODS**

This case-control study with a prospective recruitment was made of two populations groups between September 2008 and September 2013. All the patients and control subjects were seen consecutively in the Oral Medicine Department of Oviedo University (Spain). Protocol of clinical findings included: sex, age, tobacco and alcohol consumption habits every day, clinic form-type predominant in two thirds extension (retículo-papular, atrophic-erosive). Protocol of goiter and thyroid disease included: goiter hypothyroidism, euthyroid goiter, goiter hyperthyroidism, subclinical hypothyroidism, primary hypothyroidism and hyperthyroidism autoimmune, and cancer. Venous blood samples were taken of all patients and controls to determinate the serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroxine hormone (T4), after the initial exploration of the mouth.

TSH testing is useful for detecting thyroid dysfunction (both primary hypothyroidism and hyperthyroidism) and monitoring thyroid replacement therapy.

The results were compared with those obtained in control subjects matched for age and sex. We performed a descriptive statistical study with statistical inference by chi-2 test (categorical variables), determination of Odd ratio and binary logistic regression performing conditional forward method.

## RESULTS

Patients' average age was 56.54 years. Cases and controls were paired by age and sex. 67% were women over 50 years old, mainly in their 5th and 6th decade while men suffering OLP were most frequently in their 4th and 5th decade.

60.9% of our patients had clinically reticulum-papular (not atrophic-erosive) lesions and 39.1% had atrophic-erosive lesions.

The most frequent location of the lesions was buccal mucosa, gums and tongue.

Non buccal locations were more frequently found in patients over 50 years.

Of all the cases with OLP, 33 (15.35%) also had thyroid disease, and all of them were female patients. The average age of patients with thyroid disease and OLP was 56.38 years. Distribution of thyroid disease were: goiter hypothyroid 57%, euthyroid goiter 18.18%, subclinical hypothyroidism 18.18%, hyperthyroidism goiter 3.03% of cases and one patient had papillary thyroid neoplasm (3.03%). 63.6% of the patients who had thyroid disease were treated with levothyroxine, but that represents only 9.8% of all the OLP patients. No statistically significant relationship was found between the clinical form or the location of the lesion in the oral mucosa and thyroxine treatment.

Patients with thyroid disease and OLP showed 60.6% of reticulo-papular forms and 39.4% atrophic-erosive forms.

The statistical study found a statistically significant relationship between OLP lesions and age, sex and tobacco. However, no significant relationship between type of lesions of OLP and alcohol, thyroid disease, treatment with levothyrox-

ine and location of the lesion was found. Also a relationship between location of the OLP and age was found, but no relationship was discovered but not relationship existed between location of the lesion and sex, alcohol, tobacco, thyroid disease and treatment with levothyroxine.

A statistically significant difference between cases and controls regarding the existence of thyroid disease and treatment with levothyroxine was found.

Finally a logistic regression found levothyroxine treatment as risk factor for developing OLP.

## CONCLUSIONS

In the present study, our findings confirmed that thyroid disease had a higher association to OLP than in a control group, showing an increased risk to exhibit thyroid disorders ( $P=0.009$ ).

The clinical characteristics of our patients with OLP agreed with the previous epidemiological studies. OLP is a disease of the middle-aged although it can affect people of all ages. According to most studies, we have found a mean age >50 years old at the time of diagnosis. Higher prevalence in women

To conclude, the results presented in this thesis suggest that patients with OLP may have an etiological background in common with thyroid disease. The reason for the high prevalence of thyroid disease in patients with OLP remains to be determined, but it is likely that some mechanisms in autoimmune thyroid disease are involved in the pathogenesis of this group of patients suffering from OLP.

In the present study, OLP pathology was associated with thyroid disease. Considering that most of the patients that have hypothyroidism need thyroxine hormone treatment, our findings confirm that OLP and thyroid disease are related. Levothyroxine treatment was found as risk factor to develop OLP.

## **INTRODUCCIÓN**

## I. INTRODUCCIÓN

El liquen plano es una enfermedad mucocutánea inflamatoria crónica de base inmunológica, que afecta principalmente a piel, mucosa oral y genital, cuero cabelludo y uñas<sup>1</sup> y en menor medida se ve involucrada la mucosa esofágica<sup>2</sup>, conjuntival<sup>3</sup>, laríngea<sup>4</sup>, y anal<sup>5</sup>.

Las cifras relacionadas con la prevalencia del liquen plano oral (LPO) señalan que es la enfermedad inflamatoria no infecciosa más frecuente de la mucosa oral<sup>6 7</sup>. Se han publicado datos de afectación del LPO entre la población de la ciudad de Oviedo del 3,2%<sup>8</sup>, valor que supera la media estimada de 1,27% a nivel mundial<sup>9</sup>.

Las series publicadas con un amplio número de pacientes aquejados de LPO, indican que es una dolencia que afecta con mayor frecuencia al sexo femenino, publicándose que entre 65% y 80% son mujeres<sup>10 11 12</sup>.

La variedad en las formas clínicas de LPO ha dado lugar a numerosas clasificaciones, si bien a la hora de establecer criterios demográficos, clínicos y evolutivos para su aplicación clínica y metodológicamente para su divulgación científica, priman dos formas, las formas reticulares o genéricamente denominadas "liquen blanco", y las formas atrófico-erosivas o "liquen rojo"<sup>13</sup>.

La clínica del LPO es muy variable, reconociéndose desde una apariencia banal asintomática, hasta un dolor incrementado por la propia salivación o deglución que requiere una mayor atención terapéutica<sup>14</sup>. Lo que sí ha sido constatado con un procedimiento medible, es que la presencia de sintomatología, repercute de forma significativa en la calidad de vida del paciente especialmente en lo relativo al malestar psicológico y social<sup>15</sup>.

La importancia del comportamiento y control del LPO se fundamenta en dos grandes pilares. El primero es que la Organización Mundial de la Salud (WHO)<sup>16</sup> desde el año 1978 viene considerando al LPO como un estado precanceroso que ha sufrido diferentes nomenclaturas y taxonomías, siendo hoy la más apropiada la de adscribirse al grupo de desórdenes potencialmente malignos<sup>17 18</sup>. Este es uno de los principales motivos por los que las lesiones de la

mucosa oral compatibles con LPO requieren realizar una biopsia para confirmar mediante determinados criterios su diagnóstico<sup>19</sup>.

El segundo pilar que argumenta su importancia se basa en su patogénesis. A pesar de ser objeto de extensas investigaciones, la etiología del LPO y los mecanismos patogénicos de su desarrollo aún permanecen sin esclarecer. Se ha sugerido que determinados antígenos externos o internos, todavía no identificados, podrían ser los desencadenantes de la lesión morfológica<sup>20</sup>.

Las últimas aportaciones sugieren que la puesta en marcha del engranaje noxológico acarrea una cadena de formación de proteínas que van a ser las protagonistas en la desestabilización y ruptura de la unión de la lámina basal y de las células basales desencadenando la apoptosis precipitada de estas células germinales. La liberación de proteínas resulta de la activación y sensibilización de la inmunidad celular, en la que participan las células de Langerhans, los linfocitos T CD<sub>4</sub> cooperadores y CD<sub>8</sub> supresores, y los macrófagos entre otras<sup>21</sup>. De estas proteínas destacan el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), la interleucina 2 (IL-2) a nivel del epitelio<sup>22</sup> y las metaloproteinasas (MM) a nivel de la matriz colágena<sup>23</sup>. Este entramado citolítico y quimiotáxico favorece la cronicidad del liquen plano por un lado, y por otro, la existencia de mecanismos patogénicos comunes que hacen que el LPO se asocie a otras enfermedades de carácter inflamatorio y de base inmunológica.

Partiendo de este concepto es pertinente la observación de una mayor prevalencia de enfermedades vinculadas al LPO como la diabetes mellitus<sup>24</sup>, el lupus eritematoso<sup>25</sup>, la dislipemia<sup>26</sup> y otros desórdenes autoinmunes<sup>27 28</sup>, y es un hecho reconocido que dichas enfermedades también se han revelado junto a determinados desórdenes tiroideos<sup>29 30 31 32 33</sup>. Basados igualmente en el juicio patogénico inmunológico del LPO, Chang et al<sup>34</sup> justificaron la presencia de anticuerpos de tiroglobulina y microsomas tiroideos en pacientes con LPO.

Existen otras enfermedades en la glándula tiroides además de las autoinmunes, yuxtapuestas al proceso inflamatorio crónico que pudieran explicar los desórdenes tiroideos en pacientes con LPO. Además en la literatura se ha constatado otro vínculo entre la patología tiroidea y el LPO, que es el clínico. En el paciente con enfermedad tiroidea se ha diagnosticado una hiposalivación

basal y estimulada<sup>35</sup>, signos que traducen la xerostomía subjetiva que los pacientes con LPO desarrollan<sup>36</sup>.

Parece existir un nexo entre la patología tiroidea y el liquen plano oral, además del fundamento inmunológico expresado, que es la existencia de desórdenes psicológicos que acompañan a los pacientes de ambas patologías. Uno de los síntomas que se asocia al hipotiroidismo es la depresión<sup>37</sup> y al hipertiroidismo la ansiedad<sup>38 39</sup>, y tanto la ansiedad como la depresión son factores de riesgo en los pacientes con LPO<sup>40</sup>.

En el ámbito de la investigación, entre los estudios observacionales, el estudio de casos y controles es uno de los que siguen proporcionando un mejor nivel de evidencia científica<sup>41</sup> y puede ser aportado para la realización de revisiones sistemáticas y de metanálisis<sup>42</sup>. La característica que define al estudio de casos y controles, diseñado a mediados del siglo XX cuando en los países desarrollados creció el interés de la Salud Pública en las enfermedades crónicas, es que los sujetos son escogidos por padecer o no una enfermedad de interés. Además de ser estudios observacionales proporcionan una aplicación analítica (hay grupo de comparación), direccionalidad retrógrada (del efecto o la exposición) y temporalidad mixta (el investigador asiste al efecto en los que el muestreo se hace en relación con la enfermedad o efecto observado)<sup>43</sup>.

En este tipo de estudios se parte de dos grupos de población, diferenciados en función de la presencia (casos) o ausencia (controles) del efecto o enfermedad en estudio. En ambos grupos se evalúa la existencia de un determinado factor de exposición comparando el nivel de exposición entre casos y controles con el objeto de encontrar una asociación entre efecto y exposición.

Desde que se hiciera pública la Declaración de STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) en versión castellana en el año 2008<sup>44 45</sup> para establecer con rigor el diseño metodológico de los estudios observacionales poco ha cambiado, respecto a las directrices que se hicieron públicas en el año 2014<sup>46 47</sup>.

El punto de partida que afrontamos al iniciar la andadura del presente trabajo fue abordar el conocimiento del liquen plano oral a partir de aquellas fuentes universales biomédicas como son PubMed, Embase, Science y la Biblioteca

Cochrane. En el año 2008 al realizar un primer filtro de búsqueda con las palabras claves de estudios de casos y controles y liquen plano oral ("*case control study oral*" and "*oral lichen planus*") nos encontramos con 111 artículos de los cuales ninguno versaba, en el contexto amplio de su significado, sobre comorbilidad del liquen plano oral. La búsqueda, en el mismo año con las palabras clave de liquen plano y enfermedad tiroidea ("*lichen planus*" and "*thyroid disease*") dio lugar a la localización de 26 artículos. Dos de ellos nos proporcionó el adecuado y suficiente impulso para iniciar la presente investigación<sup>48 49</sup>, cuya inquietud nos había surgido tras la lectura de la publicación de Brown et al en 1993 quienes reflejaron que el 4% de su muestra de LPO padecían hipotiroidismo<sup>50</sup>.

La sede del trabajo, el Servicio de Medicina Oral, ubicado en las Clínicas Universitarias de Odontología, Escuela de Estomatología en su anterior denominación, perteneciente al Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo, ha propiciado la posibilidad de diseñar un estudio de casos y controles. Desde esta Institución han salido a la luz trabajos en la misma línea de la patología oral, y en concreto de la enfermedad del liquen plano oral, a modo de Tesis Doctorales y de diferentes publicaciones, gracias a la disponibilidad de un volumen suficiente de pacientes para poder elaborar un diseño de estudio epidemiológico de casos y controles apareados<sup>8 51 40 52</sup>.

Comprobada la escasez de investigaciones a nivel mundial y corroborando que en el inicio de nuestro estudio no existían publicaciones sobre la comorbilidad de la patología tiroidea en pacientes con Liquen Plano, surgió la motivación que nos indujo a la planificación y desarrollo del presente proyecto de Tesis Doctoral con el fin de aportar los datos pertinentes que hagan posible dilucidar la implicación de la patología tiroidea sobre la enfermedad del liquen plano oral.

En el transcurso de estos 5 años de trabajo de investigación tras determinar los objetivos establecidos y responder a la hipótesis de nuestro trabajo, era de esperar que surgieran nuevas publicaciones en relación al tema que nos ocupa<sup>53</sup><sup>54</sup><sup>55</sup><sup>56</sup><sup>57</sup>. Sin embargo a cierre de la presente memoria, podemos dejar constancia, que a través del seguimiento bibliográfico realizado no se ha publicado ningún trabajo de investigación que vincule la patología tiroidea con el LPO diseñado mediante casos y controles de forma prospectiva.

## **ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA**

## II. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

### 1. LIQUEN PLANO ORAL

La primera descripción del liquen plano fue realizada por Erasmus Wilson en el año 1869<sup>58</sup> (34° Congreso de la British Medical Association), acuñando el término para referirse a las lesiones dermatológicas y orales que remedaban en su forma, a plantas simbióticas entre hongos y algas. Esta entidad previamente había sido detallada por Von Hebra como Lichen Ruber Exudativo<sup>59</sup>. Desde entonces, y a pesar de un amplio conocimiento, continúa siendo fuente de investigación incesante.

En 1895 Wickham, describió la disposición reticulada de las lesiones del liquen, de ahí que se consideren a las estrías de Wickham la definición macroscópica de la enfermedad. Posteriormente en 1900, Darier sistematizó la histopatología correlacionando las estrías de Wickham con la granulosis<sup>60 61</sup>.

El liquen plano oral (LPO) puede acompañar a la lesión cutánea, a la afectación de otras mucosas y de las faneras. Las lesiones cutáneas se caracterizan por la presencia de pápulas violáceas y pruriginosas que pueden perdurar como lesiones pigmentadas<sup>62</sup>. Se presentan en las superficies flexoras de las piernas, en la región lumbosacra, costados y brazos, especialmente en las muñecas<sup>63</sup>. Estas lesiones cutáneas suelen ser restringidas en el tiempo, mientras que las de la mucosa oral pueden persistir más de 25 años<sup>21</sup>.

Pueden afectarse los lechos ungueales, manifestándose con estrías longitudinales, fragilidad del borde libre y en ocasiones queratosis, o por el contrario atrofia, lo que determinaría la desaparición del lecho ungueal<sup>64 65 66</sup>.

El liquen planopilar, o síndrome de Graham Little constituye la manifestación del liquen en el cuero cabelludo<sup>65</sup>. Las lesiones producen progresiva destrucción del folículo dejando una atrofia cicatricial irreversible debido a la fibrosis, lo que se traduce clínicamente en una alopecia<sup>67 68 69</sup>.

La Organización Mundial de la Salud en su nueva clasificación del año 2005, sigue considerando al liquen plano oral como un desorden potencialmente maligno, cuyo diagnóstico debe establecerse mediante criterios clínicos e histopatológicos<sup>16</sup>.

## DEMOGRAFÍA

En la primera descripción del LPO, Erasmus Wilson hablaba de su rareza<sup>60</sup> muy probablemente debido a la gran cantidad de formas asintomáticas, que no generan consulta.

La prevalencia del liquen plano es desconocida, estimándose que lo padece menos del 1% de la población. La prevalencia del LPO es algo mayor, pues aunque no se ha documentado con gran precisión, se apunta a que oscile entre el 1 y el 2%<sup>70</sup>. En términos generales representa el 0.6% de los pacientes de una clínica dental generalista<sup>71</sup>.

El análisis de la prevalencia del LPO realizado por Mc Cartan y Healy<sup>9</sup> señaló, que hay una gran variabilidad de este dato porque los estudios no están diseñados bajo el mismo patrón metodológico. De este mismo artículo se desprende que los valores oscilaron entre el 0,06%, computado desde 1966 al 1969 en la India, al 3,2% registrado en la población de Oviedo tres décadas más tarde<sup>8</sup>. Destacaron los autores una mayor prevalencia entre la población adulta en los países Europeos de Suecia, Eslovenia y España, y en Santiago de Chile del Sur de América.

El porcentaje de casos familiares, es menor al 1,4%<sup>10 72</sup>. Aun habiéndose descrito hasta 100 casos familiares<sup>73</sup>, estos hallazgos no avalan el factor hereditario del LPO<sup>21</sup>.

Se ha documentado que el LPO está presente en un 70-77% de los pacientes con liquen cutáneo y, a su vez, en las series de pacientes con LPO se encuentran lesiones en piel en un 44-50% de los casos<sup>71</sup>. Sin embargo aportaciones más recientes, estimaron que una tercera parte de los pacientes con liquen cutáneo coincide con la patología oral, y que sólo el 15% de los pacientes con LPO desarrolla lesiones cutáneas<sup>66</sup>.

La afectación de la mucosa genital entre la población femenina que padece LPO oscila entre el 6%<sup>74</sup> y el 50%<sup>75</sup>. Las lesiones de la mucosa genital son similares a las orales, y cuando coinciden, forman parte del “Síndrome vulvo-vagino-gingival” con formas atrófico-erosivas de localización en vulva, vagina y encía<sup>76</sup>. Bermejo et al han considerado que este síndrome debería denominarse Liquen plano plurimucoso<sup>77 78</sup>.

En menor número de casos se han descrito localizaciones de liquen plano con afectación conjuntival, laríngea<sup>4</sup> faríngea, palpebral, mucosa nasal<sup>71</sup> e incluso esofágica<sup>79</sup>, estómago, vejiga<sup>66</sup> y anal<sup>80</sup> 1. La afectación del LP en el cuero cabelludo es alrededor del 1% y en las uñas del 1,8%<sup>81</sup> al 10%<sup>3</sup>.

En cuanto a la raza, hay un ligero predominio en la caucásica<sup>82 50</sup> si bien esta influencia es mucho más marcada (cinco veces más) en países como Brasil<sup>83</sup>. Para otros autores, la prevalencia varía según las áreas geográficas, por ejemplo en afroamericanos se señalaron el 0,3%, libaneses solo 0,08%, 1,6% en determinadas zonas de la India y en Escandinavia fluctúa entre el 0,8 y el 2%<sup>84</sup>.

El LPO es una enfermedad que suele darse en la edad media de la vida, entre los 40 y 70 años<sup>72</sup> con una media en la 6ª década<sup>85</sup>. Existen diferencias en la década de afectación dependiendo del país de origen, considerándose que afecta a una edad más temprana en países asiáticos<sup>86 87</sup> comparativamente a los europeos<sup>88</sup>.

La afectación del liquen plano en la edad infantil y juvenil es muy poco frecuente aunque se han descrito casos en niños<sup>89 90</sup>. Su repercusión oral es menor al 20%<sup>91</sup> y parece tener una predisposición en la descendencia asiática<sup>85</sup>. En niños suele presentarse con formas erosivas y con sintomatología de dolor<sup>92</sup>.

En relación a la frecuencia según el sexo, aunque se han publicado trabajos que indican que no existen diferencias significativas al respecto<sup>71</sup> en otros se muestra un aumento en el sexo femenino que oscila desde el 60%<sup>93</sup> el 75%<sup>11</sup> y el 80%<sup>94</sup>.

Los hombres que presentan liquen plano lo hacen a una edad más temprana que las mujeres, aproximadamente un lustro o una década más jóvenes<sup>11 82 93</sup>. Quizá los factores hormonales determinan en la mujer, un mayor número de

formas eritematosas sintomáticas y por lo tanto de mayor demanda de consulta, y enmascaran las proporciones en relación a la incidencia de la enfermedad en la población general<sup>6</sup>. Esta observación no es avalada por otros autores que registraron una mayor edad en la afectación de los varones con LPO<sup>88 95</sup>. Otros estudios no evidenciaron diferencias significativas en la presentación etaria del LPO<sup>96 87</sup>.

El LP se puede localizar en cualquier área topográfica de la cavidad oral, siendo la más frecuente la yugal, seguido de la lengua y la encía<sup>11 72 96 97</sup>. Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen el LPO localizado en encía de forma exclusiva<sup>63 85 98</sup>. En menor número de pacientes se localiza en los labios, paladar y suelo oral. Es frecuente la observación de varias áreas topográficas afectadas, cuantificándose este fenómeno entre el 40%<sup>87</sup> y el 70% de los pacientes con LPO<sup>99</sup>.

## PATOGÉNESIS

A pesar de las numerosas investigaciones sobre la patogénesis del LPO, se desconoce el mecanismo que lo inicia, si bien, existen suficientes datos que confirman que es el proceso inmunológico su promotor e impulsor de la cronicidad<sup>100</sup>.

Al mencionar la patogénesis del LPO es obligado citar aquellos factores que con mayor criterio se vinculan a ella. Los factores relacionados con la patogénesis del LPO se pueden clasificar en cuatro grupos: factores predisponentes, factores responsables de las lesiones, factores desencadenantes y factores que agravan las lesiones.

### **Factor Predisponente. El Factor genético-hereditario**

Se han descrito factores predisponentes de base genética y familiar<sup>101 102</sup>. En este contexto, muchos estudios se han centrado en la relación del LPO y los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Porter et al, han afirmado que la pre-

sencia de HLA-Bw57 puede predisponer a una persona a desarrollar liquen plano, mientras que el antígeno HLA-DQ1, se le atribuye la capacidad de resistencia a padecer la enfermedad<sup>103</sup>. El HLA-DR1 se ha determinado en las formas cutáneas idiopáticas del LP, pero no en pacientes con afectación en mucosa oral. En 5 familias afectadas de LP se ha descrito en HLA-B7<sup>71</sup>.

Además de los antígenos previamente señalados, los HLA vinculados al LPO que se han mencionado en diferentes trabajos son el HLA-A3, HLA-11, HLA-A26, HLA-B7, HLA-B3, HLA-B5, HLA-B7, HLA-B8, HLA-A28, HLA-DR1 y DQW9, HLA-Bw57, HLA-DR2, HLA-Te22, HLA-DRw9 Y HLA-DR98<sup>104 59</sup>.

Aportaciones sobre factores étnicos, han indicado que en pacientes chinos con LPO se ha observado el antígeno HLA-DR9<sup>59</sup>. El HLA-DR6 está asociado a virus de hepatitis C (VHC) y LPO en la población italiana<sup>105</sup>, pero no se ha registrado entre la población británica<sup>106</sup>. Esta variedad en la titulación de los antígenos puede ser el motivo de las diferencias raciales y geográficas de los pacientes con LPO y hepatitis C.

Gorouhi et al, en su revisión sobre liquen plano y mucoso esquematizan este polimorfismo genético, nombrando la mayoría de los factores genéticos relacionados con la inmunidad (Tabla 1)<sup>61</sup>.

## Polimorfismo genético de genes relacionados con la inmunidad.

IFN gamma

TNF

TNF- $\alpha$  receptor 2

IL-4 (Sólo LPO no erosivo)

IL-6

Haplotipo IV of IL-10

IL-18

Genes supresores tumorales (p.e., P53)

HLA-A3 (en población sueca y británica con LP y LP familiar).

HLA-A5 (en población inglesa con LP).

HLA-B7 (en población inglesa con LP familiar)

HLA-B8 (en LPO, un estudio en contra).

HLA-B15 (en croatas con LPO).

HLA-B18 (relación inversa con LPO en población croata).

HLA-Bw35 (Liquen cutáneo) [2]

HLA-Bw57 (en británicos con LPO).

HLA-BW61 (en japoneses con LPO):

HLA-DR1 (en una amplia variedad de etnias: británicos, italianos, árabes con formas cutáneas), and in an Arab population with CLP [166]

HLA-DRB1\*0101 (en poblaciones italiana, mexicana y británica con liquen cutáneo).

HLA-DR2 (en israelitas con LPO erosivo)

HLA-DR3 (en suecos con LPO erosivo)

HLA-DR9 (en chinos con LPO erosivo)

HLA-DRW9 (en japoneses con LPO)

HLA-DR10 (en árabes con liquen cutáneo)

HLA-DQ1 (en población británica con liquen plano cutáneo, relación inversa con LPO)

HLA-DQB1\*0201 (en dos poblaciones británicas con síndrome gingivo-vulvo- vaginal).

HLA-Te22 (en población china con formas erosivas de LPO, también altamente asociado con anticuerpos antinucleares).

rs2372736, en el cromosoma 3p14-3q13

## Polimorfismo genético de otros genes.

Estrés oxidativo

PGE2

Antitiroglobulina, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos microsomales, T3, T4

Protrombina

Genes epigenéticos (DNMT3B)

miRNA-146a y miRNA-155

Factor nuclear-kappa B p65

Tabla 1. Polimorfismo genético Modificado de Gorouhi <sup>61</sup>

## Factor Responsable de las lesiones

Se considera al factor inmunológico, el factor responsable de las lesiones<sup>107 108</sup>. El LPO es una enfermedad que etiopatogénicamente se produce por una respuesta inmunitaria mediada por células. En ella se desarrolla una interacción linfocito-epitelial destruyendo el estrato basal del mismo. Algún antígeno intrínseco o extrínseco, por el momento no identificado, actuaría bien desencadenando una alteración epitelial o bien poniendo en marcha una cadena de reacciones inmunológicas que se dejan evidenciar en sus manifestaciones histopatológicas<sup>109</sup>, con la presencia de un infiltrado intenso de linfocitos T en el corión y en la zona basal lesional<sup>110 111</sup>. Se trataría de una respuesta de hipersensibilidad retardada mediada por la citotoxicidad linfocitaria frente a unos antígenos localizados a nivel de las células basales<sup>112</sup>.

Las aportaciones más recientes que profundizan en el estudio de la patogénesis del LPO señalan una actividad participativa diferente a cada estirpe celular involucrada<sup>20</sup>. Las células epiteliales basales en condiciones normales segregan colágeno tipo IV, laminina tipo VI y proteínas que forman la lámina basal. Estas células basales en los estadios iniciales de la enfermedad, son las células diana que sufren apoptosis ante la presencia de ese antígeno desconocido y la agresión linfocitaria posterior<sup>113</sup>. Una vez activada la célula epitelial, ésta segrega citocinas que favorecen la quimiotaxis de linfocitos y otras células inmunológicas que inducirían el desarrollo y cronicidad del LPO<sup>114</sup>.

La implicación de las células dendríticas o de Langerhans<sup>115</sup>, fundamentalmente en el epitelio suprabasal, se debe a la habilidad de captar los antígenos y presentárselos a los linfocitos T ganglionares, quienes desencadenan una respuesta inmune primaria. Cuando las células de Langerhans vuelven a captar los mismos antígenos, éstos ya son reconocidos por los linfocitos T circulantes suscitando una reacción inmune secundaria<sup>63</sup>. Las células de Langerhans y los macrófagos segregan interleucina-1(IL-1) que estimula a los linfocitos<sup>21</sup>.

Las nuevas investigaciones señalan que de la familia linfocitaria CD<sub>4</sub> (cooperadores) son el subgrupo de células Th1 y Th17 las que tienen un mayor compromiso en el desarrollo patogénico del LPO, ocupando nidos de infiltrados a nivel subepitelial en banda. El subgrupo Th1 produce citocinas como Interferon

gamma (IFN- $\gamma$ ), Interleucina-2 (IL-2), y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteínas que estimulan la actividad de los macrófagos y de células T citotóxicas (CD-8). Estas citocinas Th1 son la clave para el desarrollo del LP genéticamente programado, de tal manera que la mayor formación de IFN- $\gamma$  estaría en relación con el desarrollo de LPO y el TNF- $\alpha$  con el LP cutáneo<sup>116</sup>.

La IL-2 activaría a los linfocitos CD<sub>8</sub> (linfocitos supresores), el IFN induciría la mayor activación de las células de Langerhans y de las células basales y suprabasales con antígenos de HLA-DR<sup>117</sup>. Hedberg et al.<sup>118</sup> han sugerido que secundariamente se produce una respuesta de las células epiteliales a la inducción de los linfocitos activados, de manera que a mayor infiltración linfocitaria se produciría una mayor expresión de las moléculas HLA-DR en el epitelio. El subgrupo celular Th17 produce IL-26, IL-22 e IL-17, interleucinas que recientemente se han manifestado sobreexpresadas en pacientes con LPO<sup>119</sup>. Valores superiores en sangre de IL-17 en los líquenes erosivos apoyaría la hipótesis de la presencia de mayor infiltrado inflamatorio en esta forma clínica<sup>120</sup>.

En síntesis los linfocitos CD<sub>4</sub> pueden ser estimulados por los antígenos de histocompatibilidad de clase II, presentados por las células de Langerhans, o por los mismos queratinocitos. Estos linfocitos CD<sub>4</sub> una vez estimulados, activan a los linfocitos citotóxicos CD<sub>8</sub> mediante dos sistemas, 1) los puentes de superficie celular, RCA, (Request Citotoxic Activity), y 2) las sustancias liberadas por las células Th1 como son IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2 (previamente mencionados).

En el LPO los linfocitos CD<sub>8</sub> (supresores) se encuentran en la región intraepitelial, en las áreas de fragmentación de la lámina basal y en las zonas de destrucción del epitelio. La activación de los linfocitos CD<sub>8</sub> es la clave del proceso de la apoptosis de las células basales<sup>121</sup>. Al final del proceso, la cascada de la "caspasa" mediadora de la apoptosis, ocurre por diferentes mecanismos: 1) por activación de perforinas y granzimas; 2) por la expresión del receptor Ras L (CD95) que interactúa con la molécula Fas de la superficie de los queratinocitos, y 3) la secreción de TNF- $\alpha$ , que ligado al receptor de la célula basal determina la apoptosis del queratinocito<sup>59</sup>.

Los mastocitos presentes en el infiltrado del LPO, a nivel de las áreas de ruptura de la lámina basal, tienen la habilidad de activar los linfocitos T y de favore-

cer su migración hacia el epitelio. Estos mastocitos aparecen degranulados liberando diferentes citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF- $\alpha$ , y quimiocinas llamadas RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted, CCL5). Las quimiocinas son proteasas capaces de inducir a los linfocitos la producción de metaloproteinasas (MM-9), evocando su participación en la disgregación de la lámina basal<sup>121</sup>. Las IL-16 estimulan la migración de los linfocitos hacia el tejido conectivo y ello se vería reforzado por la capacidad del TNF- $\alpha$ , para regular la secreción de moléculas de adhesión y de esta forma favorecer la extravasación de los linfocitos. Estos linfocitos segregan RANTES y otros mediadores estimulando a los mastocitos para que liberen más TNF- $\alpha$ . La interacción entre linfocitos y mastocitos apunta a ser la clave de la cronicidad del LPO.

Los macrófagos, células fagocíticas derivadas de los monocitos, también son reclutados mediante quimiotaxis en el LPO. El subgrupo de macrófagos presente en el LPO es el M-1 (pro-inflamación). Los macrófagos M-1 podrían exacerbar las manifestaciones del LPO mediante la producción de TNF- $\alpha$  y de IL-1b. Estas proteínas también regulan la presencia de moléculas de adhesión (ICAM) de la superficie de las células epiteliales induciendo a los queratinocitos a la producción de quimiocinas tipo 5 o RANTES<sup>122</sup> que tienen un papel muy importante en la quimiotaxis. Se ha señalado que el FNT- $\alpha$  producido por los macrófagos puede iniciar la apoptosis de las células basales e indirectamente favorecer la ruptura de la lámina basal mediante las MM-9 producidas por las células T.

La migración y atracción de las células T hacia el epitelio se ve potenciado por las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1 y VCAM), proteínas que regulan la matriz extracelular de los componentes de la lámina basal, las fibras de colágena tipo IV y VI, la laminina, y las integrinas<sup>123</sup>. La similitud en la expresión de VCAM1 e ICAM1 en el liquen plano reticular y en el atrófico orienta hacia una evolución común en sus diferentes formas clínicas<sup>124</sup>. Las citocinas segregadas por los queratinocitos como el FNT-alfa y las interleuquinas (IL) IL-1, IL-8, IL-10, IL-12 son también atraídas por los linfocitos<sup>66</sup>. Los linfocitos unidos a los queratinocitos, junto a la producción de IFN- $\gamma$ , conducen a la posterior re-

gulación de p53, de las matrices de metaloproteinasas (MMP) 1 y 3 causando la muerte celular programada (apoptosis), de las células basales epiteliales.

El curso crónico del LPO se debería a la activación del factor kappa B (NF- $\kappa$ B) mediador de la inflamación y de la inhibición del control del paso TFG-beta/smad que causa la proliferación de queratinocitos, lo que desencadenaría la formación de lesiones blancas, planteando una diferente patogénesis en relación al LPO atrófico o erosivo<sup>66</sup>. También se debería la cronicidad al factor de Necrosis Tumoral (TNF- $\alpha$ ), segregado por células epiteliales, mastocitos y linfocitos T, que facilita quimiotácticamente la circulación de linfocitos hacia el epitelio, utilizando la expresión ICAM-1 en el conectivo y la activación de las células de Langerhans. Todo ello termina produciendo daño epitelial y por ende mayor liberación de citocinas (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8) que van a perpetuar el proceso patogénico. (Figura 1)

Las proteínas de choque térmico (HSP- del inglés *heat shock proteins*), son producidas por todas las células en respuesta a varios estímulos externos especialmente en situación de estrés y están relacionadas con la diferenciación, crecimiento y apoptosis celular<sup>125</sup>. En el LPO se encuentra una sobreexpresión de HSP, pero se especula si es como respuesta a la existencia de la lesión, o es otro factor etiopatogénico que implicaría un origen autoinmune de la lesión<sup>126</sup>.

La hipótesis inmunopatogénica se ha visto reforzada por la frecuente asociación de liquen plano con otros procesos autoinmunes como la miastenia gravis<sup>127</sup>, el síndrome de Sjögren<sup>128 129 32</sup>, la colitis ulcerosa<sup>130</sup>, la psoriasis<sup>131</sup>, el timoma<sup>132</sup>, el lupus eritematoso<sup>133 134</sup>, la enfermedad celíaca<sup>135 136</sup> y diversas enfermedades hepáticas<sup>137 138</sup>. Del mismo modo otras enfermedades autoinmunes han sido descritas asociadas al liquen plano, como la alopecia areata, la dermatomiositis, la dermatitis herpetiforme, la tiroiditis de Hashimoto<sup>55</sup>, la esclerodermia, el pénfigo foliáceo y el vulgar, la anemia perniciosa y el vitíligo<sup>139 117</sup>.

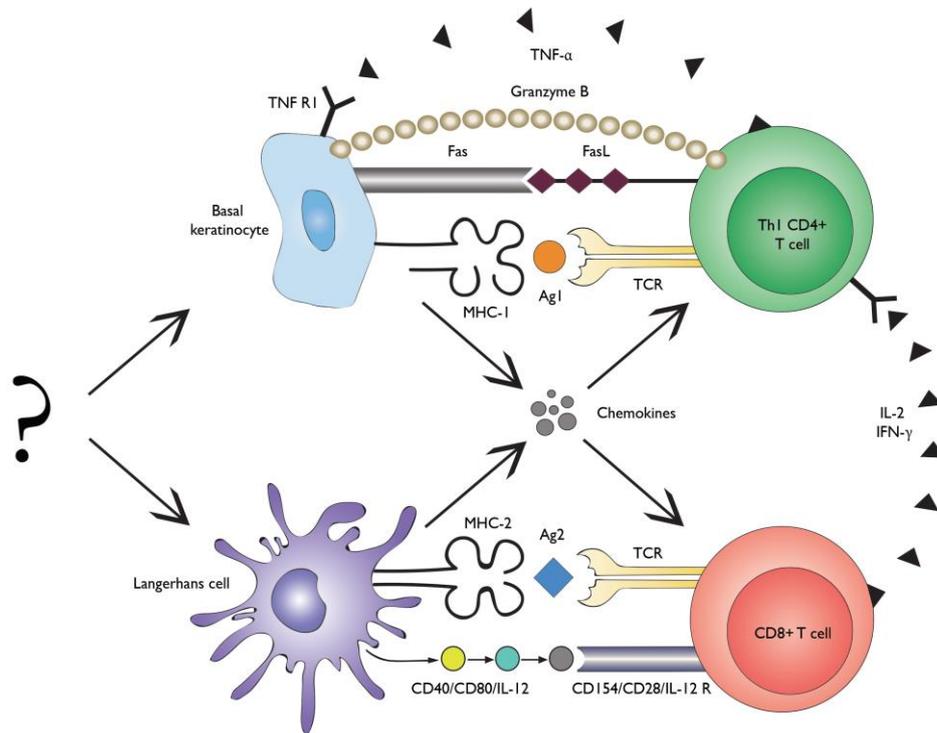


Figura 1. Hipótesis de Inmunopatogénesis. Modificado Lodi, 2005<sup>146</sup>

### Factores desencadenantes.

Una serie de factores locales y generales podrían actuar como desencadenantes de las lesiones y/o influir en su evolución.

### Factores Infecciosos

Hasta el momento no se ha podido comprobar la existencia de bacterias, como el *Helicobacter pylori*<sup>140 141 142</sup> u hongos en las lesiones iniciales de liquen plano, sin embargo es posible que posteriormente se sobreinfecten por bacterias y sobre todo por *Candida albicans*<sup>143</sup>, habiéndose registrado esta sobreinfección hasta en el 32% de los pacientes<sup>144</sup>.

Jontell M et al relacionaron determinadas infecciones virales con la patogenia de la enfermedad, sugiriendo que estos agentes infecciosos inducirían cambios antigénicos en las células epiteliales, desencadenando la respuesta inmune<sup>145</sup>.

De la familia herpes viridae se ha encontrado ADN de VHS-1, CMV y VHH-6 en tejido de LPO en lesiones erosivas<sup>146</sup>. Al igual que con las bacterias y hongos, se especula si la presencia de estos virus es la casusa de la lesión o es una sobreinfección, así, González Moles et al, no pudieron evidenciar la presencia de virus herpes simple tipo 1 y 2, empleando la técnica de hibridación de ADN *in situ*, aplicada a muestras titulares obtenidas de la mucosa oral<sup>147</sup>.

La evidencia científica señala que los virus más implicados en la patogénesis del LPO son el virus del papiloma humano y el virus de la hepatitis C<sup>60</sup>.

La presencia del virus del papiloma humano (VPH) en el LPO ha sido motivo de diferentes estudios. La manifestación del VPH en pacientes con LPO ha sido desde 0%<sup>148 149</sup> al 87,5%<sup>150</sup>. Estas variaciones, excluidas las razones étnicas y geográficas, se verían argumentadas bajo dos aspectos, la forma clínica del LPO y la técnica empleada para la identificación del VPH, siendo las mayores prevalencias registradas en los líquenes planos erosivos mediante la técnica de PCR<sup>151</sup>. El adelgazamiento del epitelio y la erosión del mismo en las formas atróficas y erosivas del LPO, las haría más susceptibles para la infección y el uso de corticoides en el transcurso de su tratamiento podría favorecer la replicación del virus, ante la supresión inmunológica<sup>152</sup>.

En el apartado de la comorbilidad comentaremos la relación de la hepatitis C con el LPO.

### **Factores psicossomáticos y/o psicológicos**

Wilson en la primera descripción de la enfermedad señaló que la mayoría de los pacientes presentados eran "altamente histéricos"<sup>58 153</sup> en 56 de 115 pacientes con LPO comprobaron la existencia de una historia de tensión emocional y desórdenes mentales. También Göran et al verificaron que en un grupo de 56 pacientes con LPO, el 21,4% tenían alteraciones mentales ligeras, el 5,4% moderadas y el 25% graves<sup>154</sup>.

Utilizando procedimientos psicométricos (DMI, DSMII) pudieron corroborar diferencias significativas entre pacientes con liquen plano de tipo erosivo y de tipo reticular<sup>155</sup>.

Las escalas de medición de ansiedad, angustia, depresión y somatización se presentan con valores más altos en pacientes con LPO que en grupos sanos que actúan de control, siendo en algunos estudios los valores de ansiedad significativamente más altos en los pacientes con LPO rojo<sup>156</sup>, y en otros más alta la depresión<sup>40</sup>. La experiencia clínica pone de manifiesto que las exacerbaciones del liquen plano oral, sobre todo en los brotes erosivos, suelen coincidir con algún episodio que produzca una alteración del estado de ánimo, desencadenando un impacto en el sistema neuroendocrino, que influiría en las subpoblaciones linfocitarias de los pacientes con LPO<sup>157</sup>. Basándose en estas evidencias se ha sugerido un tratamiento psicológico o psiquiátrico<sup>63</sup>.

A pesar de todo, la ausencia de metodología estandarizada y la subjetividad intrínseca de los desórdenes psicológicos hacen que otros estudios no hayan encontrado asociación entre LPO y la presencia de alteraciones psicológicas<sup>158 159</sup>.

No hay suficiente documentación que relacione el estado socio-económico, ni la ocupación profesional del paciente con el LPO. Se ha precisado en determinadas poblaciones británicas que en un 15% de los pacientes con LPO están jubilados<sup>82</sup>.

## **Factores Agravantes de las lesiones**

### **Locales:**

#### **Traumatismos**

El desarrollo de nuevas lesiones de liquen plano en piel se han asociado a fenómenos traumáticos y ésto podría verse reflejado en las lesiones de la cavidad oral debido a que las localizaciones más frecuentes son las mucosas yugales y los bordes laterales de lengua. Las lesiones traumáticas mecánicas originadas por prótesis, dientes fracturados o con aristas, etc..., pueden mantener o agravar las lesiones de LPO, debido a la actividad inflamatoria que las acompaña, sobre todo las formas atrófico-erosivas<sup>160</sup>.

## Higiene

La mala higiene actúa desfavorablemente sobre las lesiones de LPO<sup>161</sup>. La placa y los depósitos de cálculo, se asocian con una incidencia significativamente más alta de lesiones gingivales del LPO erosivo y eritematoso<sup>73</sup>. El control de la placa mejora los síntomas y signos en las afecciones de localización gingival<sup>162 163</sup>. Giuglia et al, observaron una evolución más favorable en los pacientes con LPO de localización gingival, cuando éstos en su método de higiene utilizaban la técnica de Bass, seda interproximal y enjuagues de clorhexidina al 0,2%, 2 veces al día, durante una semana<sup>164</sup>.

## Hábitos tóxicos: Tabaco y Alcohol

El porcentaje de fumadores y bebedores entre los pacientes de LPO varía de unos estudios a otros, del 15% al 93%, pero el consenso generalizado es que no parece ser un factor de riesgo<sup>71 93</sup>. No parecen existir pruebas con significación estadística de la causalidad etiológica del tabaco sobre el LPO<sup>165</sup> y diversos estudios han corroborado que el abandono de su consumo no produce mejoría de las lesiones orales. Tampoco parece existir asociación entre el hábito tabáquico y la forma clínica del liquen oral en placa descrito en las décadas de los años 70 y 80<sup>71</sup>.

## Comorbilidad del LPO

El padecimiento del LPO se ha asociado a otras enfermedades como la diabetes mellitus, colitis ulcerosa, miastenia gravis, lupus eritematoso, alopecia areata, vitíligo, esclerosis múltiple, fibrosis pulmonar, cirrosis biliar primaria y otras enfermedades hepáticas<sup>84</sup>. Si bien hay que destacar que con mayor frecuencia el LPO debuta asociado a la diabetes y la hepatitis C<sup>166</sup>.

## Diabetes

La asociación del LPO con la diabetes fue sugerido por Grinspan et al<sup>167</sup>. La prevalencia de diabetes melitus en pacientes con LPO se ha referenciado del 8,6%<sup>93</sup> a un 85%<sup>168</sup>. Se ha propuesto que la disfunción endocrina en la diabetes pueda estar relacionada con una disfunción inmunológica y que pueda contribuir a la aparición del LPO<sup>169</sup>.

Cuando se pretende confirmar esta asociación mediante el estudio de la prevalencia del LPO entre los pacientes diabéticos, en el estudio de Borghelli et al, argumentado que en 729 personas con diabetes y un grupo control, se halló una prevalencia de 0,55% de LPO en los pacientes diabéticos, respecto al control 0,74%, sin registrar diferencias estadísticamente significativas<sup>170</sup>. Para van Dis y Parks tampoco existía asociación aparente entre diabetes y LPO en su estudio sobre 273 diabéticos y el grupo control<sup>84</sup>.

Las formas clínicas que con mayor frecuencia debutan en estos pacientes son las lesiones atróficas y erosivas<sup>93 171</sup> y con una mayor tendencia a que éstas se localicen en el dorso lingual<sup>13</sup>.

## Hipertensión

La presencia de diabetes e hipertensión en los pacientes con LPO, formaban la clásica tríada del Síndrome de Grinspan<sup>172</sup>. Esta relación es actualmente controvertida; hay autores que la defienden así como otros no hallan diferencias significativas en la prevalencia de las alteraciones en la tolerancia a la glucosa y el padecimiento de hipertensión entre sujetos afectados de LPO respecto a la población general.

Las cifras de prevalencia de la hipertensión que se han registrado entre los pacientes con LPO ha sido desde el 20%<sup>93</sup> y 23%<sup>99</sup> hasta el 41,2% entre la población croata<sup>173</sup>. Es posible que la asociación entre el LPO y la hipertensión se deba a los fármacos antihipertensivos desencadenando éstos una reacción liquenoide.

## Enfermedad Hepática

La existencia de una asociación entre enfermedad hepática y LPO ha sido descrita desde hace varias décadas<sup>71</sup>, predominando entre ellas la cirrosis biliar primaria y las hepatitis crónicas activas<sup>174</sup>.

En 1989 se publicó la posible asociación del LPO con la hepatitis C, y desde entonces son numerosos los estudios que determinaron su prevalencia oscilando entre el 0,5% y el 38,9%<sup>175 176</sup>. Otros datos se reflejaron mediante "Odds ratio" (OR) que comparaban pacientes con LPO afectados de hepatitis C vs control de pacientes sanos a quienes se investigaba la presencia del virus de la hepatitis C, oscilando el OR entre 3,8 y 6,4<sup>70</sup>. Uno de los factores que desencadena tal divergencia es posiblemente el geográfico, aunque se trate de una pandemia<sup>177</sup>, hay comunidades de algunos países como por ejemplo de la India, Iran, UK, Brasil, Serbia inclusive de Italia, en donde no se computaron casos de asociación<sup>178 179</sup>, por contra es más relevante esta asociación en Japón, 38,9%, países mediterráneos Italia, 24%, España 20,6%, seguidos de EEUU 12,4% y norte de Europa 6,4%<sup>175</sup>. Esta relación se debe a la capacidad del VHC para infectar células epidérmicas, y a su alta mutagenicidad que promueve una activación inmune importante. Otro factor que incurre en la asociación del LPO en pacientes infectados por VHC es ser portador del antígeno HLA-DR6<sup>105</sup>.

En algunos artículos se ha vinculado la afectación del VHC con la forma clínica retículo-placa<sup>180</sup> mientras que en otros se ha asociado a una mayor prevalencia de líquenes erosivos<sup>181</sup>.

Los factores etiopatogénicos asociados al liquen plano oral hasta ahora mencionados se resumen en la siguiente tabla: (Tabla 2)

Factores etiopatogénicos asociados al LPO	
<b>Factores Predisponentes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• F.Genético-hereditarios</li> </ul>
<b>Factores Responsables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• F.Inmunológicos</li> </ul>
<b>Factores Desencadenantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• F.Infecciosos</li> <li>• F.Psicosomáticos</li> </ul>
<b>Factores Agravantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traumatismos</li> <li>• Higiene</li> <li>• Alcohol</li> <li>• Tabaco</li> </ul>
<b>Comorbilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes</li> <li>• Hipertension arterial</li> <li>• Hepatopatías</li> </ul>

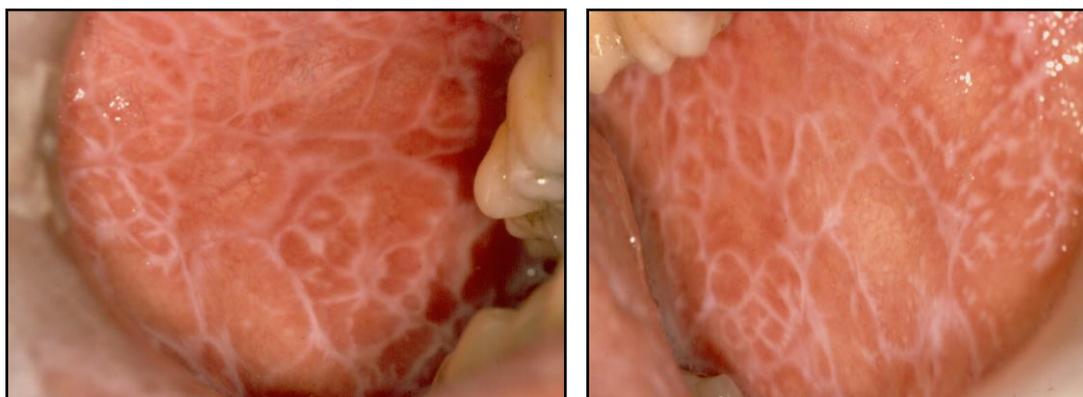
**Tabla 2.** Factores etiopatogénicos asociados al LPO.

## FORMAS CLÍNICAS

El LPO puede adoptar diversas formas clínicas, pudiendo coexistir todas ellas en un mismo paciente. El pleomorfismo es la principal característica. La clasificación clínica que con mayor frecuencia se utiliza es la referida por Andreasen publicada en 1968, quien consideró seis formas: papular, reticular, en placa, atrófica, erosiva y ampollosa, definidas por sus respectivas lesiones elementales<sup>153</sup>.

**Forma papular.** Erasmus Wilson había descrito este tipo de forma clínica porque era bien representada por la lesión elemental de pápula mixta, epitelial y conectiva<sup>58</sup>. La pápula está formada por una hiperqueratosis epitelial y un infiltrado coriónico en banda. Clínicamente aparece como una lesión blanquecina, circunscrita, de pequeño tamaño y ligeramente elevada. Por definición se caracteriza por tener la peculiaridad de desaparecer, incluso espontáneamente, sin dejar cicatriz. Se presenta entre el 2,3%<sup>182</sup> y el 11% de los casos<sup>183</sup>.

**Forma reticular.** Es la forma más frecuente<sup>94 173 87</sup> y define junto a la anterior al LPO<sup>19</sup>. Aparece generalmente como un conjunto de pápulas que diseñan líneas blanquecinas ligeramente sobreelevadas, queratósicas llamadas estrías de Wickham. Estas estrías adoptan una disposición arboriforme, dibujan redes o retículos que se han comparado a las hojas de helecho, encaje, anillos, panel de abeja, etc. El fondo de esta red puede estar formado por mucosa totalmente normal o bien tener zonas eritematosas atróficas. Se puede encontrar en la periferia de otras formas clínicas<sup>184</sup>. Esta forma clínica suele ser asintomática y es la que, para algunos autores, más frecuentemente se resuelve de modo espontáneo 41%<sup>153 183</sup>. (Figura 2)



**Figura 2.** LPO reticular en mucosa yugal.

**Forma en placa.** En ocasiones las pápulas y el retículo de las formas descritas anteriormente se unen para formar una placa blanca. Suelen seguir una distribución multifocal<sup>185 186</sup>. La localización más frecuente es en el dorso de la lengua, la mucosa yugal y encía. Se ha considerado como la forma clínica más frecuente entre los pacientes fumadores con LPO<sup>187 188</sup>. Estas lesiones se resuelven sólo en un 7%<sup>153</sup>. Puede presentarse hasta en el 36% de los casos<sup>183</sup>

**Forma atrófica.** Es difusa, se origina como resultado de la disminución del grosor del epitelio. Se manifiesta con la mucosa enantematosa y adelgazada, secundaria a la disminución del espesor del epitelio y a la transparencia de los vasos sanguíneos del corión subyacente. Si afecta el dorso de la lengua, debutta con zonas rojas brillantes debido a la desaparición de las papilas filiformes y

fungiformes. Puede presentarse hasta en el 94% de los casos. Aproximadamente el 12% de estas lesiones se resuelve espontáneamente<sup>183 153</sup>.

Cuando esta forma se localiza en el área topográfica de la encía, ésta aparece enantematosa, lisa, brillante recibiendo la ambigua denominación de “Gingivitis Descamativa Crónica” (GDC), (Figura 3) término propuesto en 1932 por Prinz<sup>189</sup>. Su epitelio se desprende con facilidad y la mayoría de las veces cursa con sensación de quemazón o dolor<sup>185</sup>. La GDC también puede ser manifestación de otras enfermedades, no sólo de LPO, principalmente de penfigoide benigno de las mucosas, pénfigo vulgar y lupus discoide crónico<sup>190</sup>.



**Figura 3.** LPO atrofico gingival.

**Forma erosiva.** Se caracteriza por la pérdida de epitelio, y es definida por la presencia de la lesión elemental erosión o ulceración que aparece generalmente sobre una mucosa atrófica. Para algunos autores es la forma clínica que predomina en el momento del diagnóstico<sup>11</sup>, pero en la mayoría de los estudios se refleja como el segundo lugar en frecuencia<sup>88 95 182</sup>. Puede ser inicialmente primitiva o secundaria a la forma clínica atrófica cuyo epitelio se ha erosionado por microtraumatismo o por la ruptura de una ampolla, eliminándose su techo y

mostrando en su superficie un exudado<sup>186</sup>. Esta es la forma que da más sintomatología, que varía desde dolor episódico hasta intensas molestias que pueden interferir con la competencia funcional de la cavidad oral. Se ha registrado en el 9% de los casos<sup>183</sup>(Figura 4). Ya se ha comentado que es la forma clínica más frecuente en niños<sup>191</sup>

**Forma ampollar.** Es definida por la lesión elemental de la ampolla, elevada de contenido líquido, acompañada periféricamente de estrías<sup>186</sup>. Aparece con más frecuencia en la mucosa yugal, sobre todo en la zona adyacente al segundo y tercer molar mandibular, seguidas del borde de la lengua. Raro es que aparezca en la encía o en la mucosa vestibular labial<sup>183</sup>. Se desarrollan a partir de los cambios patogénicos que sufre la capa basal del epitelio, separándose ésta del corion subyacente desarrollando una ampolla subepitelial. La degeneración hidrópica de la capa basal produciría el despegamiento del epitelio y el corion dando lugar macroscópicamente a la existencia de ampollas que se vacían y si posteriormente pierden su techo, la base mostraría la forma clínica erosiva constituida exclusivamente por tejido conectivo inflamado.

Se observan con dificultad dada la actividad oral elevada, la función masticatoria, de deglución y fonación facilitarían la ruptura del techo dando una imagen de erosión<sup>187</sup>. Suele presentarse en el 1%<sup>183</sup>, aunque autores como Bermejo et al nunca han diagnosticado una ampolla como lesión elemental macroscópica de LPO6.



**Figura 4.** LPO atrófico-erosivo y reticular en mucosa yugal

La variedad en las formas clínicas ha dado lugar a numerosas clasificaciones aunque algunos autores, opinan que resulta más apropiado considerar únicamente dos formas: reticulares (“liquen blanco”) y atrófico-erosivas (“liquen rojo”) <sup>13</sup>. Otros autores como Silverman propuso tres formas: reticular, atrófica y erosiva <sup>10</sup>.

En las “formas rojas” existe casi siempre sintomatología que puede variar desde un ligero escozor, quemazón o irritación, hasta auténtico dolor <sup>86</sup> y generalmente gran dificultad para ingerir alimentos o bebidas ácidas. Cuando existen erosiones la clínica suele ser más florida <sup>1</sup>, acompañándose de signos de sangrado <sup>95</sup>. En contraposición en el denominado “liquen blanco”; cuando debuta con pápulas, retículo o placa, no produce síntomas y su descubrimiento suele ser casual en un examen rutinario, aunque a veces el paciente refiere sensación de rugosidad o irregularidad en la mucosa, e incluso disgeusia si se localiza en la lengua <sup>11</sup>.

Las formas clínicas debutan de forma combinada o mixta hasta en el 60% de los casos <sup>95 86</sup> y aproximadamente el 50% de los pacientes sufren modificaciones a lo largo de su cronicidad <sup>96</sup>.

Las lesiones se pueden localizar en cualquier área topográfica de la cavidad bucal, siendo la más habitual la mucosa yugal (tercio posterior), seguido de la mucosa lingual y gingival <sup>10 93 96 173</sup>. Siguiendo en orden de frecuencia, dependiendo de los estudios en el suelo de la cavidad oral <sup>96</sup> o el labio inferior <sup>11 95</sup> y en menor frecuencia paladar, labio superior y suelo de la boca <sup>94</sup>. Múltiples localizaciones pueden ocurrir entre el 50% <sup>87</sup> y el 70% de los pacientes <sup>99</sup>.

La enfermedad cursa a brotes. El número de brotes al año y las características de los mismos así como los periodos interbrotes, varían en cada paciente. Son raros los casos en los que los signos clínicos desaparecen por completo, sin que se sepa por qué <sup>6</sup>. Los brotes pueden coincidir con episodios de ansiedad y estrés, determinados alimentos, higiene oral deficiente, alguna enfermedad sistémica, incluso exposición solar <sup>95</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Para efectuar el diagnóstico de LPO, es necesario basarse en los datos clínicos, histopatológicos y, en algunas ocasiones, en técnicas inmunológicas como la inmunofluorescencia directa.

Aunque todavía no existen unos criterios diagnósticos de LPO universalmente aceptados, hasta ahora se siguen empleando los criterios clinicopatológicos de la OMS 1978<sup>192</sup>, que cuestionados por algunos autores ha dado lugar a la introducción de determinados matices. Los criterios clínicos darían lugar a un juicio clínico presuntivo que tendrá que ser corroborado por la histopatología.

### Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico del liquen plano oral debe realizarse ante la presencia bilateral de las estrías de Wickham<sup>193</sup> acompañado o no de otras formas clínicas del LPO (Tabla 3). La presencia de la afectación en piel corroboraría el diagnóstico clínico<sup>63</sup>.

Criterios clínicos	
1	Presencia de lesiones bilaterales y generalmente simétricas.
2	Presencia de estriado blanco reticulo-papular.
3	Lesiones erosivas, atróficas, ampollares y en placas (siempre en presencia en otro lugar de la mucosa oral de estrías blancas).

Criterios histopatológicos.	
1	Presencia de infiltrado inflamatorio yuxtaepitelial en banda.
2	Signos de degeneración hidrópica del estrato basal.
3	Ausencia de displasia epitelial.

**Tabla 3.** Criterios clínicos e histopatológicos van der Meij van der Waal<sup>193</sup>

## Diagnóstico histopatológico

La cuestión de si se debe realizar biopsia o no como procedimiento de rutina en el diagnóstico del LPO, es un tema controvertido. Los autores que la consideran inexcusable se basan principalmente en la posibilidad de transformación maligna del LPO o del posible error de diagnóstico con la denominada "reacción liquenoide", la displasia<sup>66</sup> u otras lesiones como leucoplasia<sup>194</sup>, lupus eritematoso, etc...<sup>144</sup>.

Un factor muy importante a tener en cuenta es el área en que se debe de tomar la biopsia, considerándose necesario escindir tejido afectado y el aparentemente sano en su proximidad<sup>63</sup>. Se ha señalado que cuando el estudio histopatológico es sobre lesiones reticulares el diagnóstico es más coherente, que cuando se realiza sobre lesiones atróficas o erosivas<sup>178</sup>.

Los patrones histopatológicos fueron detallados por primera vez por Dubreuill en 1906<sup>21</sup>. La descripción del estudio microscópico incluye un infiltrado linfocitario en banda subbasal, degeneración vacuolizante de las células basales, crestas epiteliales redondeadas o formando la imagen en "dientes en sierra", acompañado de hiperqueratosis (ortoqueratosis y paraqueratosis), acantosis irregular, más eosinofilia en banda a nivel basal<sup>21 85 186</sup>. También se describen en el estrato espinoso o subabsal los llamados cuerpos eosinofílicos coloidales, hialinos, de Civatte o Saburoud que surgen como resultado del proceso fibrinoso de las células basales necróticas<sup>71 115</sup>, hoy en día consideradas apoptóticas.

En el estudio realizado por van der Meij et al se puso en evidencia que el 42% de los clínicos (profesional observador) que estaban de acuerdo con el diagnóstico clínico de LPO, éste no era corroborado en el estudio histopatológico. Y en el 50% de los casos en que los patólogos estaban de acuerdo, éste no lo mantenían los clínicos<sup>193</sup>. Estudios más recientes siguen proclamando estas diferencias<sup>195</sup>, sin embargo el aportado por Fattahi et al puso de manifiesto que el diagnóstico clínico de los LPO fue concordante con el histopatológico en el 100% de su muestra<sup>196</sup>.

Van der Meij y van der Waal posteriormente, propusieron modificar los criterios de diagnóstico del LPO, para diferenciarlo de la reacción liquenoide<sup>193</sup>, y pare-

cen tener una mayor correlación entre el diagnóstico clínico e histológico, superándose el 90% de acuerdo<sup>197</sup>. (Tabla 3)

### **Diagnóstico por inmunofluorescencia directa**

Es una técnica especialmente indicada en aquellos casos en que el LPO se localiza sobre la encía con formas atróficas y erosivas<sup>85</sup>.

Los resultados obtenidos con las técnicas de inmunofluorescencia directa no permiten establecer de forma definitiva unos criterios diagnósticos ya que no existen características específicas de LPO. Un patrón similar se ve en lupus eritematoso y en el eritema multiforme<sup>21</sup>. Estudios realizados con inmunofluorescencia han demostrado que los cuerpos de Civatte están teñidos por Inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM en un número elevado de pacientes (80%)<sup>21</sup>.

La inmunofluorescencia directa también puso de manifiesto el depósito de fibrinógeno a lo largo de la capa basal con disposición lineal<sup>18</sup> entre el 85%<sup>157</sup> y el 100% de los casos<sup>65</sup> y en algunas ocasiones determinan el marcaje de los cuerpos coloides<sup>157</sup>.

### **Diagnóstico por microscopía directa**

Recientemente se ha publicado la técnica de diagnóstico de microscopía directa y su utilidad para el diagnóstico del LPO en su forma clínica erosiva. Destacan los autores su eficacia para descartar la presencia de displasia en su estudio comparativo, mediante esta técnica novedosa, lograron diagnosticar un 53% de displasia entre los pacientes con LPO, mientras que con la visualización normal, tan sólo diagnosticaron el 10%<sup>198</sup>.

## TRATAMIENTO

La cronicidad de la enfermedad, la presencia en localizaciones extraorales, el historial médico del paciente, los factores psicosomáticos padecidos y el propio medio de la cavidad oral, son elementos que condicionan y dificultan el tratamiento del LPO<sup>199</sup>. A partir de este razonamiento, en el tratamiento del LPO se plantean dos grandes matices, el enfoque terapéutico y los objetivos. El enfoque terapéutico se realizará en función de los parámetros de la forma clínica, la localización y extensión, así como de los fracasos terapéuticos previos del LPO. Y entre los objetivos destacan controlar los síntomas, la eliminación de lesiones atróficas y erosivas, y disminuir el riesgo al mínimo del potencial maligno<sup>200</sup>.

La primera pauta es la eliminación de factores locales (superficies anfractuosas, placa bacteriana, etc...) y hábitos parafuncionales (bruxismo, mordida de mucosas yugales/lengua, etc.) que pudieran exacerbar la lesión, para después aplicar el tratamiento específico<sup>11</sup>. Se ha documentado que los pacientes con LPO de localización gingival, tratados periódicamente de su problema periodontal e instruidos para realizar una correcta higiene y enjuagues con clorhexidina al 0,2% (sin alcohol) dos veces al día, mejoran notablemente<sup>164</sup>.

En el pasado se habían propuesto distintos tipos de tratamiento, incluso arsénico, mercurio y bismuto<sup>201</sup>, con diferentes posologías, dirigidos a mejorar la sintomatología del liquen plano oral, como tratamiento paliativo.

En la actualidad los fármacos más utilizados para el tratamiento del LPO son los corticoides, por vía tópica o sistémica y otros agentes como los derivados de la vit.A (retinoides), y la aplicación de diferentes láseres.

A continuación exponemos diferentes alternativas terapéuticas propuestas para el liquen plano oral.

## INMUNOSUPRESORES

### a. Corticoterapia

Se acepta universalmente el uso de los corticoides como el fármaco de elección más efectivo para el manejo sintomático y empírico del LPO<sup>62 202</sup>. El beneficio de la administración de corticosteroides en el liquen plano parece estar relacionado con sus propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias<sup>203</sup> ya que bloquean la liberación de interleucinas e inhiben la proliferación de los linfocitos T<sup>204</sup>.

#### - Aplicación Tópica

La frecuencia y la severidad de los efectos secundarios de los corticoides asociados a su uso sistémico<sup>205</sup> fomentaron su empleo en forma tópica<sup>206</sup> administrándose en pomadas, tabletas, geles, infiltraciones intralesionales<sup>11</sup>, aerosoles<sup>207</sup> y enjuagues<sup>208</sup>.

Los agentes disponibles son numerosos y su potencia varía en relación con el corticoide natural, la hidrocortisona<sup>209</sup>. Cuando se prescribe un tratamiento con corticoides en forma galénica se hace eligiendo el principio activo a una concentración adecuada y un excipiente en solución acuosa o en gel, y se hace en función de la extensión y localización de la lesión. Las soluciones con alcohol provocan sensación de quemazón en la boca, especialmente en las áreas erosionadas. El acetónido de triamcinolona tiene un sabor amargo, por lo que algunas formulaciones incluyen sacarina y sorbitol como edulcorantes, la presencia de edulcorantes aumenta la salivación lo que permite la dilución del fármaco en la mucosa. Otros componentes como el metabisulfito sódico o el tetraacetato etilen-diamina disódico, agentes antioxidantes o el mentol aumentan su absorción<sup>210</sup>.

Los efectos secundarios de la vía tópica son escasos y fácilmente prevenibles<sup>211 212</sup>. El principal es la candidiasis oral que puede evitarse asociando un antifúngico tópico (nistatina 100.000 U) junto a la administración del corticoide<sup>213</sup>. Otros efectos secundarios son menos frecuentes como las náuseas, el retraso en la cicatrización, xerostomía, respuesta refractaria, atrofia de mucosa, intolerancia oral y dada su absorción sistémica, aunque es mínima puede des-

encadenar hirsutismo, petequias, o síndrome de Cushing<sup>214</sup>. Plemons et al con la finalidad de evaluar la absorción sistémica de esteroides a través de la mucosa oral en pacientes que usaban estas drogas en el tratamiento de enfermedades orales erosivas, pudieron corroborar la inexistencia de supresión suprarrenal secundaria a este procedimiento terapéutico<sup>215</sup>.

Siempre que sea posible, se recomienda el uso de esta vía ya que no se produce absorción suficiente para provocar supresión adrenal<sup>216</sup>. Existen formulaciones comerciales en orabase, pero no ocurre lo mismo en las soluciones acuosas por lo que debe recurrirse a fórmulas magistrales (aumentando así la variabilidad). La aplicación del corticoide sobre un gel de orabase incrementa su adhesión<sup>217</sup>.

La aplicación del gel se puede realizar mediante unas cubetas que permitan el contacto directo durante 15-30 minutos, con la mucosa cuando su localización es gingival o en el paladar<sup>218 213</sup>.

El éxito del tratamiento tópico depende no solo del principio activo, sino del tiempo de contacto con la lesión y de su número de aplicaciones. Los corticoides de alta potencia se aplican dos o tres veces al día y los de baja potencia con mayor frecuencia.

De los diferentes estudios realizados con diferentes excipientes y principios activos de corticoides se pueden sustraer los siguientes resultados:

- No hay diferencia en el efecto vasoconstrictor entre las distintas concentraciones de Kenalog (acetónido de Triamcinolona) 0,025%, 0,1% o 0,5% en crema<sup>219</sup>.
- El acetónido de triamcinolona en solución acuosa se había mostrado más efectivo que en orabase<sup>220</sup>, no siendo corroborado con posterioridad<sup>221</sup>.
- La eficacia de acetónido de fluocinolona al 0.1% es mayor que el acetónido de triamcinolona al 0,1% en pacientes con LPO, tratándoles durante 4 semanas sin efectos secundarios importantes como la supresión adrenal<sup>222</sup>.
- El hemisuccinato de hidrocortisona en solución acuosa ha sido poco útil en el tratamiento del LPO, siendo de mayor utilidad el valerato de betametasona a

dosis de 800 microg/día en pellets o aerosol. Los aerosoles son útiles para tratar lesiones de difícil acceso<sup>223</sup>.

- El propionato de fluticasona en spray se ha usado con éxito en el manejo a corto plazo del LPO sintomático, pero el 10% de los pacientes tratados no tolera el tratamiento más de 3 semanas<sup>208</sup>.

- La fluocinonida al 0,05% y el acetónido de fluocinolona al 0,1% son efectivos en el tratamiento del LPO resistente a otras medicaciones<sup>224</sup>. El uso de acetónido de fluocinolona en orabase, obtiene una mayor efectividad que en solución acuosa, con un seguimiento a dos años<sup>216</sup>.

- El propionato de clobetasol controla con mayor rapidez la erosión que la fluocinonida, ambos al 0,05% en orabase<sup>225 226</sup>.

#### - Aplicación Sistémica

Se han utilizado la prednisona<sup>227</sup> y la metilprednisolona<sup>228</sup>. La pauta por vía sistémica es una alternativa en las situaciones de exacerbación clínica y formas refractarias erosivas, y plurimucosas del LPO y se hace a dosis elevadas y en periodos cortos<sup>229</sup>. El fármaco se administra en una única toma por la mañana para no interferir con el ciclo fisiológico normal del cortisol y reducir al mínimo los efectos secundarios. Tras esa fase inicial que suele durar de 2 a 3 semanas, se instaura una dosis de mantenimiento en días alternos, que se mantiene hasta conseguir la completa remisión del brote. En la segunda semana se puede iniciar conjuntamente terapia con corticoides tópicos para evitar el uso prolongado de la vía sistémica y minimizar así sus efectos secundarios.

A pesar de la escasa evidencia científica algún autor sugiere su uso preventivo para determinados pacientes dependiendo del tipo de liquen, su gravedad, la tasa de recidiva y su respuesta clínica a los corticosteroides tópicos<sup>230</sup>.

#### **b. Ciclosporina**

En los casos de liquen plano gingival y/o con afectación difusa resistentes al tratamiento con corticosteroides se ha empleado la ciclosporina A. Su absorción sistémica es baja, cuando se utiliza de modo tópico, por lo que su efectividad no se correlaciona con los niveles en sangre<sup>231</sup>.

Se empleó en pasta adhesiva<sup>232</sup> y en aceite de oliva de acidez 0,4 como vehículo<sup>233</sup>. Los pacientes distribuyen por toda la mucosa oral, 3-5ml de la ciclosporina durante 5 minutos, 3 veces al día, durante 6-8 semanas de tratamiento. Los pacientes no deben comer ni beber durante los 30 minutos después del tratamiento<sup>11</sup>.

Este fármaco posee importantes efectos secundarios. Entre ellos cabe destacar nefrotoxicidad, colestásis, hipertensión, hirsutismo, neuropatía y una mayor predisposición a las enfermedades linfoproliferativas de células B<sup>60</sup>. Otros inconvenientes son el mal sabor, la sensación de quemazón en las primeras aplicaciones y un coste elevado<sup>234</sup>, por lo que no debe de utilizarse como tratamiento de elección<sup>235</sup>.

Se ha puesto de manifiesto la menor efectividad de las ciclosporinas, si se compara con la triamcinolona<sup>236 237 238</sup>, y el clobetasol de aplicación tópica para el tratamiento del LPO<sup>239</sup>. Pese a esto, el estudio Cochrane 2011 concluye que tiene efectos beneficiosos frente a la utilización de un placebo<sup>240</sup>.

### **c. Tacrolimus**

El tacrolimus es un potente agente inmunosupresor que inhibe la activación de células T a concentraciones entre 10 y 100 veces menor que la ciclosporina. El tacrolimus se puede dispensar a una concentración del 0,1% en orabase, una o dos veces al día<sup>241</sup> y a concentración del 1%<sup>242</sup>.

Es efectivo y bien tolerado para controlar síntomas y mejorar las lesiones del LPO, sobre todo en las formas erosivas y ulceradas refractarias<sup>243 244</sup>. La respuesta aparece en menos de un mes, pero con un efecto que suele ser temporal, ya que cuando se suspende el tratamiento, puede recurrir<sup>245</sup>, necesitando tratamiento a largo plazo para mantener la remisión<sup>246</sup>. Empleado de forma tópica tiene una mayor penetración que la ciclosporina tópica.

Últimamente se ha hablado sobre su potencial carcinogénico<sup>247</sup>, aunque para algunos patólogos orales los efectos adversos son mínimos<sup>248</sup> y no se ha registrado su absorción sistémica. Se debería utilizar cuando otros tratamientos han fracasado y no a largo plazo<sup>249</sup>.

#### d. **Azatioprina**

La azatioprina bloquea la síntesis de nucleótidos, impidiendo la división de las células linfocitarias estimuladas. Se ha empleado asociada a los corticoides, en dosis de 50-100 mg/día en pacientes con afectación severa para aumentar sus efectos inmunosupresores y permitiendo así disminuir la dosis necesaria para controlar las lesiones en la fase de inducción, para reducirse posteriormente a 25-50 mg/día en la fase de mantenimiento<sup>199 250</sup>.

Los efectos adversos son muy numerosos y de índole severa, motivo por el cual se debe extremar su pauta. Los más relevantes y frecuentes son: náuseas, vómitos, diarrea, pancreatitis, hepatotoxicidad y retinopatía. Para minimizar estos efectos, el fármaco debe tomarse con alimentos y a la hora de acostarse<sup>251</sup>. Su efecto adverso más importante es la leucopenia severa, aunque esta complicación es rara con las dosis utilizadas para el tratamiento del LPO. Deben hacerse controles periódicos con hemograma completo y determinación de enzimas hepáticas mensualmente durante los primeros seis meses de instauración del tratamiento y al año del mismo. Se debería utilizar con mucha precaución en pacientes con disfunción hepática y renal, así como con problemas hematológicos<sup>252</sup>.

Su uso con éxito de forma tópica, en gel y solución con una base de metilcelulosa para el tratamiento de las lesiones erosivas en pacientes sometidos a trasplantes<sup>253</sup>, abre una puerta para su aplicación en pacientes con liquen plano.

#### **RETINOIDES**

Los retinoides, son derivados de la vit A, que actúan sobre el crecimiento y diferenciación celular, la inflamación y los mecanismos inmunitarios. Desencadenan importantes efectos secundarios, como sequedad de piel y mucosas, rash cutáneos, picores, y elevación en sangre de GGT, SGOT y SGPT, motivo por el que no se emplean con frecuencia. Se utilizan por vía tópica y sistémica. Aunque las lesiones remiten con 75 mg/día de etretinato, usado durante periodos de 1-2 meses, recidivan pronto y se pueden producir efectos secundarios reflejados previamente<sup>254</sup>.

En las primeras aplicaciones, puede aparecer localmente enrojecimiento de la mucosa y sensación de quemazón transitorios<sup>255</sup>. Ofrece una respuesta completa o parcial de la lesión entre el 71 y 94% de los pacientes, y del mismo modo, tras suspender el tratamiento las recidivas son frecuentes<sup>11</sup>.

La respuesta se observa a concentraciones del 0,1% del ácido retinoico<sup>254</sup>, no en las del 0,05%<sup>256</sup> o retinaldehído<sup>257</sup>. Comparativamente en orabase, el ácido retinoico al 0,05% es menos eficaz que la fluocinolona al 0,1%, en LPO erosivos<sup>258</sup>.

Existen diferentes terapias fotodinámicas para el tratamiento del LPO<sup>259</sup>.

En el liquen cutáneo, se ha utilizado **PUVA** (psoralen + luz UVA) con éxito y también se ha aplicado en lesiones orales resistentes a otros tratamientos con resultados satisfactorios. El 87% de los pacientes tratados con UVA A sin un fotosensibilizador tópico o sistémico mejoran notablemente<sup>260</sup>. Aunque la mucosa oral es más resistente al daño fototóxico que la piel, PUVA con 8-metoxipsoralen tiene muchos efectos secundarios como náuseas, vértigo, síntomas oculares, parestesias y cefaleas.

La fotoquimioterapia es útil en las formas graves erosivas de LPO que no responden a tratamiento convencional, aunque siempre se debe sopesar el efecto potencialmente oncogénico del tratamiento con PUVA<sup>261 253</sup>.

## LÁSER

El **láser de CO<sub>2</sub>** ha sido empleado para formas erosivas<sup>85 262</sup>, consiguiendo una disminución del dolor en un 85% de los pacientes<sup>263</sup>. La utilización del láser CO<sub>2</sub>, presenta unas ventajas con respecto a la cirugía convencional tales como la eliminación de lesiones extensas, visibilidad del campo operatorio sin hemorragia, postoperatorio con escasas complicaciones y reparación *ad integrum*<sup>264</sup>.

Actualmente se ha puesto de manifiesto la mejoría de los pacientes con LPO forma clínica erosiva tras la aplicación de **láser de diodo** de baja longitud de onda, en 5 sesiones a días alternos<sup>265</sup> y en dos sesiones semanales<sup>266</sup>.

## OTRAS ALTERNATIVAS

Otras terapias que han sido utilizadas incluyen la griseofulvina, el interferón alfa-2<sup>a</sup>, el levamisol<sup>73</sup>, tacrolimus tópico<sup>244 243</sup>. Actualmente otros tratamientos de segunda línea son los inhibidores de la calcineurina<sup>267</sup>, antioxidantes<sup>268</sup>, y terapias biológicas<sup>269</sup>. (Figura 5)

### Antifúngicos

Basándose en que en el 37% de los LPO están colonizados por *Candida albicans*<sup>143</sup> el tratamiento antifúngico de lesiones erosivas con candidiasis puede cambiar la lesión a forma reticular y aliviar los síntomas. El miconazol en gel es efectivo en el tratamiento de la candidiasis durante el tratamiento tópico con esteroides<sup>160</sup>.

La efectividad de la griseofulvina, es debatible. El mecanismo de acción no es del todo conocido, se piensa que puede prevenir la descamación del estrato córneo, y con ello evitar o prevenir las erosiones. Los primeros estudios de griseofulvina en el LPO fueron muy prometedores,<sup>270 271 272 273 274</sup> pero posteriormente mostraron no ser tan eficaces<sup>275 276</sup>, no siendo una alternativa adecuada<sup>277</sup>.

### Antibióticos.

Aunque no se recomiendan como tratamiento de rutina del LPO, algunos autores han utilizado enjuagues con aureomicina al 2% o tetraciclinas (doxiciclina)

en el tratamiento de lesiones gingivales<sup>278</sup>. Los resultados obtenidos no han sido reproducibles.

### **Antimaláricos.**

Se han descrito tratamientos en series cortas con sulfato de hidroxiclороquina en LPO, y de cloroquina en lesiones liquenoides de los labios con buenos resultados<sup>279</sup>. Sin embargo, los fármacos antimaláricos pertenecen al grupo de agentes implicados en la génesis de lesiones liquenoides.

### **Levamisol**

Es un fármaco antihelmíntico, que tiene propiedades inmunomoduladoras. Se ha utilizado a dosis de 150mg/día tres días seguidos en una semana asociado a bajas dosis de prednisona sistémica, parece dejar libre de síntomas al paciente durante seis a nueve meses. Sin embargo, la mejoría puede deberse a los corticoides<sup>280</sup>.

### **BCG-PSN**

La fracción tamizada de polisacáridos del ácido nucleico del Bacilo de Calmette-Guerin ha sido empleada de forma intralesional en formas erosivas<sup>281</sup>.

### **Ácido Hialurónico**

Tras su aplicación tópica mejora la sintomatología, aliviando el dolor aproximadamente a las cuatro horas, por lo que se le atribuye efecto barrera y cierta actividad analgésica. También se ha visto que podría reducir el tamaño o el área de la lesión<sup>282</sup>.

### **Aloe Vera.**

La aplicación de Aloe Barbadensis Miller, de la familia de las Liliaceas, es una alternativa terapéutica natural. Hayes fue el primero en utilizarla en el tratamiento del liquen plano<sup>283</sup>, mejorando la calidad de vida en pacientes con LPO<sup>284</sup> y el dolor comparándolo con placebo<sup>240</sup>.

En síntesis para el control del síntoma de dolor, en la última revisión realizada por Cochrane en 2011, se puso de relieve que éste no mejora con el pimecrolimus respecto a placebo y si lo consiguen el Aloe-Vera y la ciclosporina. El segundo punto a destacar es que no hay diferencias entre la utilización de corticosteroides vs ciclosporina, ni tampoco entre las diferentes pautas de corticosteroides.

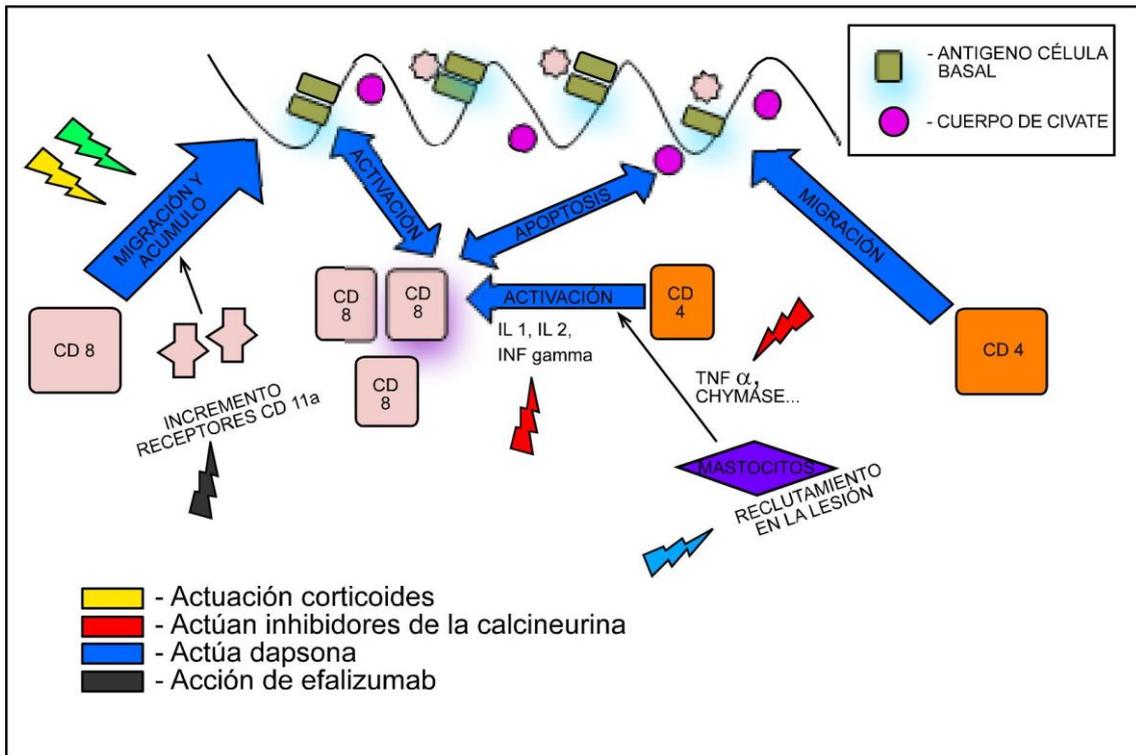


Figura 5. Hipótesis de actuación de Tratamiento. Modificado de Lavanya<sup>23</sup>

## CONSIDERACIONES INDIVIDUALES

### FORMAS RETICULARES

En los casos de LPO reticular asintomático, el reconocimiento y el seguimiento continuado para monitorizar los cambios es todo lo que se precisa. Siguen vigente las recomendaciones, si no hay síntomas o lesiones nuevas, de realizar dos revisiones al año por un especialista seguido de una revisión al año por el odonto-estomatólogo generalista<sup>73</sup>.

### FORMAS ATRÓFICAS-EROSIVAS

Se acepta que únicamente es necesario tratar las formas atrófico-erosivas del LPO, indicándose las siguientes recomendaciones:

a) Corticoides tópicos. Los principios activos más utilizados son el acetónido de triamcinolona al 0,1-0,3%; acetónido de fluocinolona 0,05%-0,1%; propionato de clobetasol al 0,025-0,05%. Las formas de aplicación son en solución acuosa en lesiones extensas, realizando buches con 10cc manteniéndolo en boca 5 minutos sin tragar, y el gel de orabase en lesiones más localizadas, se aplica una pequeña cantidad de pasta en las zonas con lesión y se evita cualquier ingesta en la hora siguiente.

Se elige la concentración según la severidad de las lesiones y extensión de las mismas. Se debe comenzar por 3 aplicaciones diarias entre 2-6 semanas y disminuir el número de aplicaciones según la mejoría hasta llegar a dosis de mantenimiento con una sola aplicación diaria 2-6 semanas. Se puede cambiar a otro fármaco o aumentar la concentración si no hay suficiente mejoría.

b) Corticoides sistémicos. Están indicados si existen lesiones en otras localizaciones mucosas o si la vía tópica no ha sido efectiva, siempre que no existan contraindicaciones. Se utiliza la prednisona a dosis de 1-1,5 mg/kg de peso diariamente en dosis única a primera hora de la mañana<sup>285</sup>. Se utiliza esta dosis durante 2-3 semanas y después se retira paulatinamente con igual dosis a días alternos o disminuyendo la dosis, con la posibilidad de combinar la corticoterapia tópica.

c) Corticoides intralesionales. Su uso se limita a tratar lesiones muy localizadas y/o resistentes a otros tratamientos. Se utilizan preparados depot de acetónido de triamcinolona (30mg) o de acetato de betametasona (6mg), que se inyectan perilesional y sublesionalmente una vez por semana. Se puede repetir en cuatro ocasiones<sup>286</sup>.

## **FORMAS EN PLACA**

Mención especial se hace a esta forma clínica, cuyo tratamiento de elección en las últimas décadas, es la cirugía con bisturí, criocirugía y láser de CO<sub>2</sub><sup>264</sup>, e injertos de mucosa palatina sobre mucosa gingival<sup>287 288</sup>.

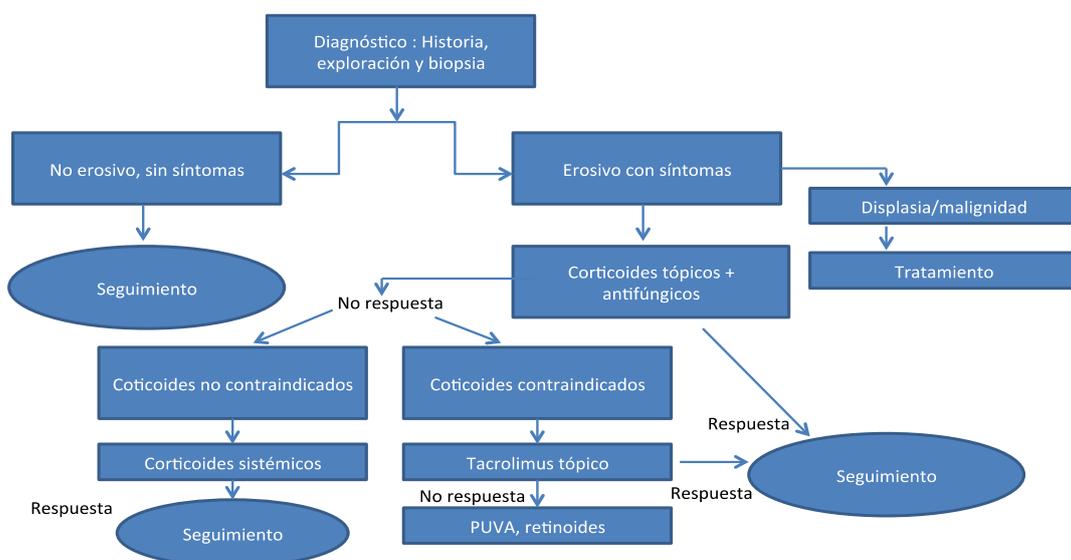
## EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

En el liquen cutáneo la resolución espontánea ocurre entre el 70-89% de los casos en un periodo de seguimiento de 1 a dos años<sup>289</sup>, mientras que en el liquen oral es poco frecuente la curación, detallándose cifras del 3-6,5% en las serie de Silverman<sup>72</sup> mientras que en la de Thorn existe un porcentaje algo mayor, llegando al 17%, en general se tiende a la cronicidad<sup>290</sup>. Como ya señalamos previamente, para Andreasen no es igual la evolución de las distintas formas clínicas y en su serie encuentra que el 41% de los líquenes reticulares cura espontáneamente mientras que únicamente lo hace el 12% de los atróficos y 7% la forma papular y en placa<sup>153 183</sup>. (Figura 6)

La revisión de Rossi et al, apunta que la remisión espontánea del LPO ocurre en el 5% en seguimientos de 5 años y que las formas reticulares pueden desaparecer en el 40% de los casos<sup>289</sup>.

Se recomienda un seguimiento a largo plazo, generalmente con revisiones de dos a cuatro veces al año<sup>291</sup>. Se realizarán biopsias de las áreas que levanten sospechas de transformación displásica o maligna<sup>292</sup>.

En estos casos no es necesario un tratamiento activo, salvo explicar al paciente con palabras tranquilizadoras la patología y transmitirle la necesidad de revisiones periódicas o acudir previamente si presentaran alguna sintomatología<sup>21</sup>.



**Figura 6.** Algoritmo Posible tratamiento y seguimiento.

## POTENCIAL DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA

La complicación más grave que puede presentar un LPO es el desarrollo de un carcinoma de células escamosas, tema que suscita gran controversia<sup>293</sup>.

En 1910 Hallopeau comunicaba un caso de liquen plano gingival en cuya vecindad había surgido una neoplasia. Desde entonces se han descrito numerosos casos de malignización de lesiones orales y algunos de lesiones cutáneas de liquen hipertrófico y genitales<sup>294</sup>.

Algunos autores niegan la posibilidad de transformación maligna, éstos argumentan que pueda deberse a una coincidencia en la aparición de ambos procesos, errores en el diagnóstico del LPO o evidencias insuficientes de premalignidad. Andreasen no registró ningún caso de malignización tras un seguimiento de 115 pacientes durante 10 años<sup>153</sup> ni Vincent et al.<sup>97</sup> En una muestra de 100 pacientes seguidos un periodo de 9 años.

Kóvesi and Banoczy<sup>295</sup> en su muestra de estudio aportaron que menos del 1% de los pacientes con LPO desarrollan un cáncer oral. Silverman et al, en un seguimiento de 570 pacientes a 5,6 años encontraron 7 casos de transformación maligna, en un 1,2% cuyo periodo medio de malignización fue de 3,4 años tras el diagnóstico de LPO<sup>10</sup>. Chainani-Wu et al en 2001, en un estudio de 229 pacientes destacaron un 1,7% de malignización<sup>250</sup>.

Holmstrup et al siguieron a 611 pacientes una media de 7,5 años y encontraron 9 casos<sup>296</sup>. En otro estudio, Silverman et al., siguieron 214 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de LPO, 5 de éstos, 2,3%, tuvieron carcinoma de células escamosas; su media eran los 52 años y cuatro eran mujeres, 3 forma erosiva, una atrófica y otra reticular<sup>72</sup>. Lo Muzio et al siguieron 263 pacientes, y 14 de ellos, 5,3%, evolucionaron hacia un cáncer; 10 en áreas con LPO preexistente, tres en otras localizaciones y en otro el diagnóstico de LPO y carcinoma fue simultáneo<sup>297</sup>.

En una reciente revisión sistemática publicada por Fitzpatrick et al, en 2014, se ha calculado una media de transformación maligna del LPO del 1,14% incluyendo aquellos casos diagnosticados de carcinoma in situ. La tasa anual de

transformación maligna fue de 0,36 a 0,69% para el LPO y 0,71% para reacciones liquenoides. Se encontró predominio de mujeres 66%, con una media de 60,8 años. La localización más frecuente de malignización fue la lengua 51%, seguida de mucosa bucal 32%<sup>298</sup>.

Estas diferencias se podría deber principalmente a dos factores: la variabilidad en cuanto a los criterios utilizados para el diagnóstico inicial del LPO, periodos de observación y la falta de homogeneidad respecto a la pauta terapéutica seguida.

Los casos malignizados tienen una serie de características clínicas comunes: son individuos de una edad superior a la media de los afectados por liquen, las lesiones tienen una evolución más larga, no existe predilección por el sexo (aunque el LPO es más frecuente en mujeres), el dorso de la lengua es la localización más frecuente y prácticamente en la totalidad de los casos la forma clínica era la atrófico-erosiva<sup>299 300 301</sup>.

El consumo de tabaco, principal agente implicado en la etiología del cáncer oral, no parece guardar relación con las lesiones de liquen, pero no existe suficiente información sobre este punto en las series de casos de transformación maligna de LPO publicadas: tres pacientes con LPO de los ocho que desarrollaron carcinoma oral del estudio israelí de Moncarz<sup>302</sup> fumaban y cuatro de los nueve con cáncer oral en la serie inglesa de Barnard también lo hacían<sup>300</sup>.

## 2. REACCIÓN LIQUENOIDE o LESIONES LIQUENOIDES

Es preciso manifestar la diferencia entre el liquen plano oral y las reacciones liquenoides (RL), aunque éstas se hayan considerado como una variante del LPO, o como una exacerbación de la enfermedad ante determinados estímulos<sup>303</sup>.

En el año 2003 van der Meij y van der Waal propusieron una modificación en los criterios diagnósticos que incluye e identifica las lesiones liquenoides orales y las diferencias clínica e histopatológicamente del LPO<sup>193</sup> (Tabla 2.)

Basándose en las aportaciones previas de Al-Hashimi y van der Meij, Aguirre et al expresaron una nueva clasificación bajo la nomenclatura de "Enfermedad liquenoide oral" (Tabla 4) Aguirre. Esta nueva taxonomía se argumenta en las siguientes hipótesis<sup>304</sup>:

- 1.- El LPO representaría a un espectro de diferentes procesos caracterizados por la presencia de pápulas blancas de aspecto lineal.
- 2.- Estas pápulas lineales representarían una reacción inespecífica de la mucosa oral de múltiples etiopatogénesis y patrones histológicos
- 3.- El diagnóstico correcto exige la valoración clínica, histológica y evolutiva
- 4.- Cada subtipo de reacción liquenoide presentaría diferente potencial maligno.

<b>Propuesta de clasificación para lesiones liquenoides orales.</b>	
<b>Liquen plano mucocutáneo (Mucocutaneous Lichen Planus (MCLP))</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de múltiples pápulas reticulares bilaterales, blancas y simétricas en la mucosa oral.</li> <li>• Presencia de pápulas pruriginosas en la piel.</li> <li>• Presencia de pápulas blancas en otras mucosas (genital, ...).</li> </ul>
<b>Liquen plano mucoso (Mucous Lichen Planus (MLP))</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de múltiples pápulas reticulares bilaterales, blancas y simétricas en la mucosa oral.</li> <li>• Presencia de pápulas blancas en otras mucosas (genital, ...)</li> </ul>
<b>Liquen plano oral (Oral Lichen Planus (OLP))</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de múltiples pápulas reticulares bilaterales, blancas y simétricas en la mucosa oral.</li> </ul>
<b>Lesiones orales liquenoides reactivas (Reactive Oral Lichenoid Lesion (ROLL))</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de una pápula reticular blanca, asimétrica, única y/o unilateral con causa identificable.</li> </ul>
<b>Lesión liquenoide oral idiopática (Idiopathic Oral Lichenoid Lesion (IOLL))</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de una pápula reticular blanca, asimétrica, única y/o unilateral sin causa identificable.</li> </ul>

**Tabla 4.** Enfermedad Liquenoide Oral. (Aguirre)<sup>304</sup>

Posteriormente van der Waal<sup>305</sup> proporcionó la siguiente clasificación etiopatogénica de las reacciones liquenoides, estarían desencadenadas por:

- 1) Fármacos (Tabla 5)
- 2) Restauraciones de amalgamas asociadas topográficamente a las lesiones
- 3) Injertos contra el huesped y
- 4) Lesiones con aspecto de liquen plano pero que no reúnen una o más características como la bilateralidad.

De estas dos últimas referidas no haremos mención en nuestro trabajo.

## REACCIÓN LIQUENOIDE POR FÁRMACOS

La reacción liquenoide fue descrita por primera vez en 1940 en asociación a una terapia con sales de oro para la artritis reumatoide y desde entonces se han descrito gran cantidad de fármacos que pueden desencadenarla. Entre ellos se citan: alopurinol, arsénico, bismuto, enalapril, captopril, carbamazepina, cloroquina, clorpromacina, dapsona, furosemida, oro, levamisol, metildopa, oxprenolol, penicilamina, penicilina, fenotiazida, practolol, propanolol, quinacrina, espironolactona, estreptomina, tetraciclinas, tiazidas, tolbutamida, isoniacida, paladio, griseofulvina, mercurio, fenitoína<sup>187</sup>. Poco a poco se fueron incrementando la lista de fármacos antihipertensivos, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, etc, y de las nuevas terapias empleadas para el tratamiento de la hepatitis C como el interferón<sup>306 307</sup>, y de los antirretrovirales<sup>308</sup> especialmente la zidovudina<sup>309</sup> (Tabla 5).

<b>Propuesta de Farmacos relacionados a reacciones liquenoides orales.</b>	
<b>Antimaláricos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidrocloroquina,</li> <li>• Cloroquina,</li> <li>• Quinidina,</li> <li>• Quinina</li> </ul>
<b>Antiinflamatorios no esteroideos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indometacina</li> <li>• Naproxeno</li> <li>• Ketoprofeno</li> <li>• Diclofenaco</li> <li>• Fenilbutazona</li> </ul>
<b>Diuréticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Furosemida</li> <li>• Espironolactona</li> <li>• Hidroclorotiazida</li> </ul>
<b>Antihipertensivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Captopril</li> <li>• Enalapril</li> <li>• Propanolol</li> </ul>
<b>Antibióticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilina</li> <li>• Sulfamidas</li> <li>• Tetraciclinas</li> <li>• Estreptomina</li> <li>• Isoniacida</li> </ul>
<b>Antifúngicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketoconazol</li> <li>• Griseofulvina</li> </ul>
<b>Antivirales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zidovudina</li> </ul>
<b>Metales pesados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bismuto</li> <li>• Cromo</li> <li>• Mercurio</li> <li>• Niquel</li> <li>• Paladio</li> <li>• Oro</li> </ul>
<b>Miscelánea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopurinol</li> <li>• Penicilamina</li> <li>• Clorpropamida</li> <li>• Fenitoina</li> <li>• Tripolidina</li> <li>• Dapsona</li> <li>• Carbamacepina</li> <li>• Litio</li> <li>• Lorazepam</li> <li>• Metildopa</li> <li>• Anticonceptivos orales</li> </ul>
<b>Proteínas Compuestas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon</li> </ul>

**Tabla 5.** Fármacos asociados con reacciones liquenoides orales

McCartan y Lamey encontró que en el liquen inducido por drogas existe una menor proporción de células de Langerhans HLA-DR, con respecto a las asociados a los antígenos T6, mientras que en el liquen idiopático, no evidenciaron esas diferencias, lo que sugiere a los autores que pudiera existir una diferencia en la forma de presentación del antígeno entre ambos cuadros<sup>310</sup>.

El grupo de Sierra de la universidad de Gothenburgo en Suecia, investigó sobre una amplia muestra de pacientes con LPO, la posible relación entre los tipos de lesiones clínicas de LPO y el perfil de su medicación. Concluyen que los pacientes con hipotiroidismo tratados con levotiroxina, estaba asociado al LPO comparándolo con un grupo control. Así como también lo observaron con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, como diclofenaco, naproxeno, ketoprofeno y celecoxib (AINES)<sup>311</sup>. Con este estudio no es posible determinar si es la sustancia farmacológica o la patología en si lo que se puede relacionar con la etiología del LPO.

La forma clínica es similar al liquen plano idiopático con una mayor tendencia a manifestarse erosivo<sup>312</sup> y una localización unilateral<sup>303</sup>.

## **METALES DE RESTAURACIÓN ODONTOLÓGICA**

Uno de los factores que podrían actuar como antígenos extrínsecos promotores de la respuesta inmune, son los materiales de restauración dental<sup>313</sup>. La amalgama podría desencadenar alergia, o un fenómeno denominado “electrogalvanismo”<sup>314</sup>.

Los resultados de las pruebas alérgicas en los pacientes con lesiones liquenoides ha sido muy dispar. En algunos casos las lesiones pueden corresponderse con reacciones alérgicas a uno o varios metales, sobre todo el mercurio. James et al estudiaron 29 pacientes con lesiones y con el test de parchado, encontraron que 10 de los 29 pacientes presentaban positividad al mercurio, tenían amalgamas en sus bocas de más de 5 años de evolución, estaban poco pulidas; seis pacientes cambiaron sus obturaciones por materiales conservadores como ionómero de vidrio o composite y se resolvieron las lesiones<sup>315</sup>.

Por el contrario no se ha encontrado con el test de parcheado ninguna reacción alérgica a los componentes del composite utilizado en como material restaurador<sup>316</sup>.

Una vez sustituido el material, no siempre desaparece la lesión y, por ello, se ha sugerido que existen además otros factores etiológicos implicados en estas lesiones como medicamentos, alimentación, antígenos tumorales que pueden estimular células del sistema inmune, etc<sup>317</sup>. Se han descrito tanto en relación con restauraciones de amalgama como de oro y paladio. Por medio de estudios inmunológicos no se han podido detectar diferencias entre las lesiones de LPO en contacto con amalgamas y las que no lo estaban.

Desde otra perspectiva el estudio de Lartitegui et al puso de manifiesto la infrecuencia de lesiones liquenoides en pacientes con amalgamas, de la muestra que describen un 7%, y de ellos, 2 presentaban alergia al timenosal (componente orgánico del mercurio) y al níquel<sup>318</sup>

### 3. PATOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA Y LPO

La patología de la glándula tiroidea, considerada en su globalidad, presenta una alta incidencia en la clínica diaria, incluso superior a la presentada por una enfermedad endocrino metabólica tan frecuente como la diabetes mellitus, si bien es cierto que una parte importante de esta patología está constituida por el bocio simple y los procesos derivados, entidades muy frecuentes en países como el nuestro en el que todavía existe una endemia bociosa<sup>319</sup>.

La incidencia de disfunción tiroidea varía entre 10 y 300 casos/100.000 habitantes/año<sup>320</sup>, en esta amplia variación influye el área geográfica, la base genética, edad y raza estudiada. Un meta-análisis reciente ha determinado una prevalencia de disfunción tiroidea en la población europea del 11%. La prevalencia de enfermedad no diagnosticada fue del 6,71 % (95% CI, 6,49%–6,93%). La prevalencia de hipotiroidismo no diagnosticado fue de 4,94% (4,75%–5,13%) y el hipertiroidismo no diagnosticado fue 1,72% (1,66%– 1,88%)<sup>321</sup>.

La prevalencia de hipotiroidismo sintomático se estima en un 1,4-2% en mujeres adultas y 0,2% en hombres; el porcentaje de casos no diagnosticados se estima en un 0,3 a 0,6% de la población general, elevándose a un 1,3% en mujeres de más de 60 años<sup>322</sup>. La prevalencia de hipertiroidismo en un estudio epidemiológico inglés<sup>323</sup> fue de 2,8% en mujeres y 0,1-0,3% en varones. Vanderpump determinó que un 0,6 % de los casos de hipertiroidismo clínico permanecen sin diagnosticar<sup>324</sup>.

Con frecuencia una anamnesis y una exploración física correctas orientan claramente el diagnóstico quedando limitadas las pruebas tiroideas a la mera misión de confirmar la alteración funcional.

Los trastornos funcionales del tiroides son consecuencia fundamentalmente de procesos autoinmunitarios que estimulan la producción excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo, tirotoxicosis) o provocan destrucción de la glándula y producción insuficiente de hormonas tiroideas (hipotiroidismo). Los procesos neoplásicos del tiroides dan lugar a nódulos benignos o a cáncer de tiroides<sup>325</sup>.

## REGULACIÓN HORMONAL DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

El hipotálamo secreta hormona liberadora de tirotrópina (TRH), la cual estimula la liberación de la hormona estimuladora del tiroides o tirotrópina (TSH) por la adenohipófisis. La TSH accede al torrente circulatorio y se une a los receptores del tiroides donde controla la producción y liberación de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) que a su vez inhiben la liberación de TSH por la hipófisis<sup>326</sup>.

La glándula tiroidea segrega tres hormonas: T4, T3 y la calcitonina. Su liberación al torrente circulatorio desencadena un feed-back negativo sobre hipófisis (TSH) y el hipotálamo (TRH). El ritmo de secreción se regula por un mecanismo de retroalimentación, de forma que un déficit de T3 y T4 séricas originará un aumento de TRH y TSH, que provocaran a su vez una liberación compensadora de hormonas tiroideas<sup>326</sup>.

Parte de la T3 es secretada por el tiroides, pero la mayor proporción se produce por desyodación de T4 en los tejidos periféricos. Tanto la T4 como la T3 circulan en la sangre unidas a proteínas transportadoras (principalmente globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), transtiretina y albúmina). Se encuentran niveles aumentados de T4 y T3 totales con concentraciones de hormonas libres normales en estados de aumento de las proteínas transportadoras (embarazo, estrógenos, cirrosis, hepatitis y trastornos hereditarios). A la inversa, en enfermedades sistémicas graves, hepatopatía crónica y síndrome nefrótico se encuentran niveles bajos de T4 y T3 totales con concentraciones normales de hormonas libres<sup>327</sup>.

## CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES

Las enfermedades tiroideas se pueden clasificar según distintos criterios:

Estado de funcional, tamaño de la glándula, etiología de la enfermedad (auto-inmune) y por último las enfermedades neoplásicas:

1. Disfunción tiroidea subclínica.
2. Bocio
3. Hipotiroidismo
4. Hipertiroidismo. Tirotoxicosis
5. Neoplasias

### Disfunción tiroidea subclínica

En la disfunción tiroidea subclínica los valores de TSH están alterados y los valores de T4 y T3 son normales, tiene una prevalencia alta, aunque se barajan datos de un 3% en la población general<sup>328</sup>. Existe discrepancia entre el manejo que se les debe dar a estos pacientes. Algunos estudios muestran evidencia que el hipotiroidismo subclínico se relaciona con anomalías en el perfil lipídico, disfunción endotelial, aterosclerosis e infarto agudo de miocardio, aunque las limitaciones de estos estudios hacen los resultados controvertidos. La discrepancia en el tratamiento también se da en saber cuántos de estos pacientes progresarán a una disfunción clínica y cuántos remitirán a valores normales, se estima que entre el 2-5% de los casos de hipotiroidismo subclínico progresarán a hipotiroidismo, especialmente si se encuentra evidencia de anticuerpos antitiroideos. Las recomendaciones en este aspecto incluyen la evaluación periódica de la función tiroidea y de las manifestaciones clínicas en el paciente<sup>329</sup>.

## Bocio

Se denomina bocio al incremento patológico de la glándula tiroides, que se traduce por un abultamiento de la región anterior del cuello. Es la enfermedad más común del tiroides<sup>330</sup>.

Habitualmente se definen como bocio sólo los agrandamientos de la glándula tiroides producidos por un aumento de la secreción de la TSH, como consecuencia de un defecto de la secreción de hormonas tiroideas en relación con las necesidades del organismo. Excluye todos los agrandamientos tiroideos debidos a neoplasias benignas o malignas, por procesos inflamatorios o por alteraciones inmunológicas (Enfermedad de Graves Basedow, tiroiditis Hashimoto)<sup>330</sup>.

Normalmente el tiroides no se palpa. En caso de bocio, el tamaño del tiroides puede ser 1) pequeño: palpable, pero no visible, a no ser que el cuello sea muy delgado 2) moderado: palpable, visible pero no grande y 3) grande: un bocio que produce un aumento claro en la circunferencia del cuello. A su vez, el bocio puede ser difuso, multinodular o presentarse como nódulo único.

Su diagnóstico no es difícil en zonas endémicas, con la exploración física y la solicitud de niveles circulantes de T4, T3 y TSH, que permiten aseverar la normofunción. El mejor índice de eutiroidismo es la presencia de TSH normal, así como la determinación de una concentración normal de T4 libre en el suero<sup>331</sup>.

La función tiroidea suele ser normal salvo en áreas de endemia severa o en los defectos graves de la hormonosíntesis. Se debe valorar la función tiroidea para objetivar la posible existencia de hiper o hipotiroidismo con la valoración simultánea de los niveles de TSH y la determinación de la T4 libre que constituye la exploración inicial y de mayor utilidad en el estudio de la función tiroidea<sup>332</sup>.

El bocio como forma difusa asociado a hipertiroidismo es conocido como enfermedad de Graves (tirotoxicosis o hipertiroidismo)<sup>333</sup>.

## Hipotiroidismo

Se define como la deficiencia en la producción o secreción de las hormonas tiroideas o la resistencia tisular a las mismas, consiguientemente hay un enlentecimiento de la actividad metabólica. Es el resultado de la disminución de la función tiroidea, caracterizada por la reducción de las hormonas tiroideas libres circulantes, fundamentalmente la T4 libre. El hipotiroidismo originado por alteraciones primitivamente tiroideas se denomina hipotiroidismo primario, mientras que el que depende de la insuficiente secreción de TSH se le denomina secundario, si el fallo es adenohipofisario, o terciario, si la alteración procede del hipotálamo (déficit de TRH)<sup>326</sup>.

El término hipotiroidismo subclínico incluye las situaciones asintomáticas en las que la reducción de la función tiroidea ha sido compensada por un aumento de la secreción de TSH<sup>334</sup>.

La determinación más útil para el diagnóstico del hipotiroidismo primario es la TSH basal, que está invariablemente elevada en esta patología. Ante un caso inequívoco de hipotiroidismo con disminución de la T4 libre, la TSH es normal o baja, hay que realizar exploraciones necesarias para diagnosticar un probable hipotiroidismo secundario o terciario<sup>335</sup>.

Desde el punto de vista etiológico se distingue una variedad congénita o cretinismo y un hipotiroidismo adquirido o mixedema. En el adulto, el mixedema, que sugiere un hipotiroidismo severo, hay un acúmulo de mucopolisacáridos hidrofílicos en la dermis y otros tejidos, que ocasiona un ensanchamiento y una induración cutánea<sup>330</sup>.

La etiología del hipotiroidismo puede ser múltiple: Enfermedad de Hashimoto, incluida dentro de la enfermedad autoinmune tiroidea (EAT), bociógenos, tratamiento destructivo (tiroidectomía/yodo radiactivo), déficit endémico de yodo (cretinismo endémico, bocio endémico), defectos congénitos, tiroiditis subaguda de Quervain, tiroiditis postparto<sup>336</sup>.

La EAT puede estar asociada a diabetes mellitus, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, miastenia gravis, cirrosis biliar y hepatitis crónica. Cada año el 5% de las pacientes que tienen anticuerpos antitiroideos positivos y TSH elevadas presentan un hipotiroidismo

clínico. El envejecimiento se asocia con la aparición de autoanticuerpos séricos tiroideos<sup>337</sup>.

La clínica es muy polimorfa. En el cretinismo las manifestaciones orales van desde mandíbula hipodesarrollada (micrognatia) y maxilar hiperdesarrollado, boca entreabierta posiblemente como consecuencia de la macroglosia, labios dilatados, tumefactos y pálidos. Encías blandas y aumentadas de tamaño, retraso de la erupción, hipoplasia de esmalte en la dentición caduca y definitiva. Maloclusión por los trastornos maxilares, mandibulares, dentales y linguales. El mixedema juvenil, parecido al cretinismo, pero signos menos manifiestos. La hipoplasia es manifiesta en incisivos y primeros molares y también a nivel mandibular. Pueden presentar taurodontismo. También retraso de la exfoliación e incluso hipoplasia del esmalte. El mixedema del adulto presenta trastornos tardíos y por lo tanto no afecta a la dentición y los maxilares, aunque pueden aparecer con frecuencia gingivitis y caries exuberantes por la respiración bucal y la macroglosia<sup>338</sup>.

Estos pacientes presentan un deterioro de la respuesta inmune y, por lo tanto, pueden desarrollar candidiasis mucocutáneas crónicas. Además, tienen exceso de peso, piel engrosada y seca así como edemas en extremidades y cara. En el diagnóstico, presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes, y en las pruebas de función tiroidea, niveles disminuidos de T4 libre y aumento de la TSH circulante<sup>331</sup>.

El hipotiroidismo subclínico es asintomático, caracterizado por aumento de la TSH siendo la T4 normal. Tiene una elevada prevalencia, evolucionando a hipotiroidismo clínico en un 10-20% de los pacientes. La mayoría de los autores aconsejan realizar una determinación de TSH a todas las mujeres a partir de los 40-50 años y se puede repetir cada 3 años, en especial a las que presentan síntomas inespecíficos<sup>339</sup>.

## Hipertiroidismo

Se define como el aumento en la producción o secreción de las hormonas tiroideas tirotoxicosis<sup>330</sup>. Es una enfermedad de poblaciones jóvenes, pero se calcula el 2% de los adultos la padecen<sup>323</sup>.

Es una situación de hiperactividad metabólica consecuencia de una producción exagerada de hormonas tiroideas T3 y T4, por parte de la glándula tiroidea, que se traduce en un cortejo sintomático como ansiedad, irritabilidad, temblor, aumento del apetito, pérdida de peso, vómitos y diarrea, intolerancia al calor, piel caliente y pegajosa, exoftalmos, hipertensión arterial, taquicardia llegando incluso a fibrilación auricular<sup>340</sup>.

El hipertiroidismo primario es el producido por una afectación directa de la glándula tiroidea, siendo sus principales causas la enfermedad de Graves, el bocio multinodular hiperfuncionante y el carcinoma tiroideo. El hipertiroidismo secundario se deriva, por el contrario, de una alteración en el eje hipotálamo-hipofisario, sin que exista alteración estructural de la glándula tiroidea<sup>342</sup>.

La enfermedad de Graves y el bocio multinodular tóxico son las entidades más frecuentes en el adulto que producen hipertiroidismo, otras patologías a considerar son el hipertiroidismo inducido por yodo<sup>328</sup>.

## Enfermedad de Graves-Basedow

Afectación multisistémica de patogenia autoinmune y caracterizada clínicamente por hiperplasia difusa de la glándula tiroidea con hiperfunción (tirotoxicosis), oftalmopatía infiltrativa y en ocasiones mixedema pretibial. En EEUU alcanza un 0,4% de la población, en España, la prevalencia estimada en Galicia es de 24,2 casos por 100.000 habitantes por año<sup>341</sup>. Constituye por su frecuencia, la entidad más importante entre las que producen hipertiroidismo, es 85% de los enfermos hipertiroides<sup>342</sup>. Está ampliamente difundida por todas las áreas geográficas y puede aparecer a cualquier edad, aunque se observa sobre todo en la tercera y cuarta década de la vida. Es mucho más frecuente en la mujer que en el varón<sup>343</sup>.

En la actualidad está bien establecido que la IgG del suero de estos pacientes, son autoanticuerpos dirigidos contra el componente de la membrana celular tiroidea, entre los que se incluye el propio receptor de la TSH. Esto da lugar a una serie de reacciones que producen el crecimiento tiroideo y la hipersecreción hormonal. La hiperfunción tiroidea depende de la producción de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides que ocurre en una población predispuesta, a través, de los genes del sistema HLA (DR3 en la población blanca y HLA B8 en la japonesa) por herencia de una alteración inmunológica de mecanismo desconocido<sup>344</sup>.

La oftalmopatía de Graves es también una enfermedad autoinmune dirigida casi con toda certeza, contra los antígenos de la musculatura extraocular<sup>345</sup>.

Es posible, aunque no se ha confirmado, que diversos factores etiológicos como las infecciones víricas, los fármacos, la administración de yoduros o las emociones puedan actuar como desencadenante de la afección a través de mecanismos desconocidos capaces de influir en la homeostasia inmunológica del paciente<sup>346</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad debe basarse en recogida y valoración de los síntomas, así como en la observación cuidadosa de los signos. En el diagnóstico definitivo es suficiente la determinación de los niveles de T4 libre alta y de TSH baja. La determinación de los anticuerpos antitiroideos y antireceptor de la TSH, no suele ser necesario. Las pruebas destinadas a estudiar la morfología del tiroides poseen valor escaso o nulo para el diagnóstico<sup>330</sup>.

La infrecuente aparición de tirotoxicosis únicamente por T3 no justifica su determinación sistemática, aunque debe solicitarse si la sospecha es elevada y la T4 es normal<sup>347</sup>.

El hipertiroidismo subclínico ocurre con menor frecuencia que el hipotiroidismo subclínico, y se caracteriza por la presencia de cifras normales de T4 y T3 con TSH disminuida en un individuo asintomático<sup>348</sup>.

## Neoplasias

La gran mayoría de las neoplasias malignas del tiroides son de estirpe epitelial (epitelio folicular 90-95%). Los tumores malignos de tiroides de origen folicular se dividen en carcinomas diferenciados papilares o foliculares y en indiferenciados o anaplásicos. Aunque su frecuencia es baja, al evaluar la incidencia de tumores diferenciados de tiroides se ha descrito un aumento anual en la incidencia de los mismos desde 1973. El carcinoma papilar de tiroides representa el 85% de los tumores diferenciados de tiroides<sup>349</sup>.

La presentación de los tumores de tiroides se produce sobre todo en tercera y cuarta décadas en el carcinoma folicular, en el papilar la edad de aparición es más tardía, quinta y sexta década de la vida. En los varones la edad de aparición es más tardía y se asocia con peor pronóstico. Los tumores tiroideos predominan en mujeres<sup>349</sup>.

La oncogénesis de los tumores tiroideos se relaciona con diversas alteraciones génicas, como el reordenamiento cromosómico. La mutación del gen supresor p53 se encuentra frecuentemente en el carcinoma indiferenciado y puede ser responsable de su agresividad<sup>350</sup>.

## Particularidades de los tratamientos utilizados en patología tiroidea

En el tratamiento de la disfunción tiroidea se utilizan medicamentos antitiroideos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de la hormona tiroidea al impedir la oxidación del yodo y el acoplamiento de residuos yodotirosil para formar la yodotironina. Los más utilizados son el metimazol, carbimazol y propiltiouracilo<sup>351</sup>. El uso de un fármaco u otro está influenciado por elementos locales, así en Europa el más utilizado es el metimazol, en el Reino Unido el carbimazol mientras que en EEUU es el propiltiouracilo<sup>343</sup>.

Entre los efectos secundarios de los medicamentos antitiroideos destacan la leucopenia, erupciones cutáneas leves, prurito, exantema, fiebre, agranulocitosis, hepatitis, gingivostomatitis necrotizante<sup>352</sup>, necrosis ósea, colestasis y vasculitis, todos estos son más frecuentes con dosis altas, en ancianos, embarazadas, y en la insuficiencia renal crónica<sup>353</sup>.

El tratamiento con yodo radiactivo se indica en pacientes adultos mayores con nódulos tiroideos hiperfuncionantes para evitar la progresión de estos a un hipertiroidismo y en los pacientes con tirotoxicosis. Este tratamiento es simple y eficaz pero tiene como inconveniente la aparición de hipotiroidismo a largo plazo entre el 50 y 100% de los casos, por lo que requiere tratamiento hormonal<sup>343</sup>.

La cirugía de tiroides está indicada en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de tiroides, en el hipertiroidismo y si aparecen síntomas obstructivos secundarios al bocio o a nódulos solitarios hipofuncionantes<sup>342</sup>.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Nuestro proyecto de tesis se fundamenta en un estudio de investigación observacional de casos y controles sobre el liquen plano oral. La finalidad es buscar la información sobre la expresión de la patología tiroidea en pacientes con liquen plano oral apoyándose en un estudio comparativo sobre un grupo control. Ambos grupos acudieron para su valoración al Servicio de Medicina Oral de las Clínicas Universitarias Odontológicas de Oviedo, pertenecientes al Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo.

Dado que la cuantificación de la hormona tiroidea estimulante (TSH) y la Hormona Tiroxina libre son dos de los parámetros principales que determinan la presencia de enfermedad tiroidea<sup>354</sup> serán estas variables las empleadas con tal propósito en nuestro estudio.

La formulación de la hipótesis planteada es la siguiente:

Hipótesis: la presencia de los desórdenes tiroideos en los pacientes diagnosticados de liquen plano oral es más prevalente que en la población general.

#### OBJETIVOS

Formulada la hipótesis, enunciaremos los objetivos que nos encaminarán hacia las aportaciones del conocimiento y comportamiento del liquen plano oral *per se*, y de la influencia de la patología tiroidea sobre él. Estos objetivos han sido:

- Registrar las características demográficas de edad, sexo y hábitos tóxicos del liquen plano oral.
- Determinar el dominio de la edad, sexo y hábitos tóxicos sobre la forma clínica y localización del liquen plano oral.
- Cuantificar la Hormona tiroidea TSH y T4 para determinar su presencia entre los pacientes con liquen plano oral y en el grupo control que orienten a considerar que la patología tiroidea es más prevalente que en el grupo control.

- Estimar la prevalencia entre los pacientes con LPO y en el grupo control que necesiten la administración de hormonoterapia con tiroxina, que avale que la patología tiroidea es más prevalente en el LPO que en el grupo control.
- Determinar si la edad, sexo y los hábitos tóxicos son factores de confusión mediante el análisis multivariante.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### **Diseño del estudio:**

Desde el punto de vista del diseño de nuestro trabajo, éste ha sido de casos y controles con reclutamiento prospectivo, con un procedimiento descriptivo y analítico. Las dos poblaciones sometidas a estudio fueron recogidas entre septiembre de 2008 y septiembre de 2013, en la Sección de Medicina Oral de las Clínicas Universitarias Odontológicas, perteneciente al Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo.

### **Aspectos éticos:**

- El estudio fue aprobado por el Comité Regional de Investigación Clínica de la Comunidad de Asturias al que corresponde el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) bajo la investigación de la "Asociación de enfermedades sistémicas con el liquen plano oral".
- Se siguieron las normas de protección de datos de los pacientes y profesionales que se desprenden de la Ley de Protección de Datos.
- Ninguno de los participantes tenía conflicto de intereses.

### **Material de exploración y biopsia**

El examen de la cavidad oral ha sido realizado en un sillón dental con la ayuda de dos espejos (Hu-Friedy MIR 5/12), sonda de exploración dentaria (Hu-Friedy EX TU 17/27) y periodontal (Hu-Friedy PCP-12), depresor lingual de plástico desechable, separadores yugales (Minnesota Hu-Friedy), gasas estériles de algodón hidrófilo, guantes y mascarilla desechables.

La cámara utilizada para el registro iconográfico de las lesiones fue la máquina fotográfica Reflex digital de la casa Canon EOS 350D.

El material para la realización de la biopsia ha sido el siguiente: jeringuilla y aguja para aplicación de anestesia. Pinzas de Bakey 19 cm y pinzas de Adson (con dientes y sin dientes) marca Hu-Friedy, mango redondo bisturí (Hu-Friedy 10-130-05E) con hoja de bisturí desechable de corte del número 15C y 11, porta agujas Castroviejo, hilo de sutura de cuatro ceros reabsorbible Vicryl. El medio de fijación utilizado ha sido el formol al 10% en solución acuosa.

La anestesia utilizada fue Lidocaina al 2% con vasoconstrictor (Octocaine) 1:100.000 ó Mepivacaina al 3% sin vasoconstrictor. Como material complementario para favorecer el proceso de coagulación se utilizaron ampollas de Amchafibrin de 500mg, en torunda-gasa impregnada tras la sutura, mantenida 2 minutos.

## **Población objeto del estudio – Selección de la muestra**

### **Grupo Casos**

El grupo de casos estuvo constituido por 215 pacientes diagnosticados de Liqueen Plano Oral, que acudieron al mencionado Servicio de Medicina Oral y en el periodo señalado, para ser explorados por su patología oral. La incorporación al estudio fue por orden consecutivo.

Para la confirmación de liquen plano oral debía de reunir los requisitos tanto clínica como histológicamente, propuestos por van der Meij y van der Waal (Tabla 3)<sup>193</sup>. Los criterios clínicos han sido: presencia bilateral de lesiones lineales o papulares blanco-grisáceas con un patrón reticular, de predominio simétrico acompañado o no de formas atróficas, erosivas, ampollosas o en placas. Los criterios morfológicos han sido: presencia de infiltrado inflamatorio yuxtaepitelial en banda, signos de degeneración hidrópica del estrato basal y ausencia de displasia epitelial.

Clasificamos los liquenes planos orales en dos grupos clínicos. El grupo 1 correspondió a los pacientes que presentaban lesiones reticulo-papulares y el grupo 2 fue el de los que presentaban lesiones de tipo atrófico-erosivo.

Criterios de inclusión para el grupo de casos:

1. Pacientes  $\geq 18$  años.
2. Diagnóstico de LPO según los criterios clínicos e histológicos mencionados.

Criterios de exclusión para el grupo casos:

1. Pacientes menores de 18 años
2. Diagnóstico clínico o histológico de reacción liquenoide (RL)
3. Pacientes sometidos a radioterapia y/o quimioterapia.
4. Embarazo.

Justificación de los criterios de exclusión:

Los pacientes con reacción liquenoide han sido excluidos del estudio para evitar factores de confusión en la interpretación de los resultados.

El motivo por el que no se incluyeron los pacientes de edad inferior a los 18 años, se debió a que la prevalencia de LPO reportada sobre este grupo de edad es inferior a 1-4%<sup>91</sup> del cómputo global de pacientes con liquen plano oral.

No se incluyeron en el estudio pacientes que hubiesen recibido radioterapia o quimioterapia debido a la variada patología que sufren durante y después de su administración (mucositis, candidiasis, xerostomía....).

Por último se ha descartado la inclusión en la muestra a las mujeres embarazadas porque el hipotiroidismo subclínico ha sido reflejado en la literatura con una prevalencia universal con un rango del 0.4% al 89% durante la gestación<sup>339</sup>.

## **Grupo Control**

El grupo control lo formaron 215 pacientes que fueron examinados en la misma Sección de Medicina Oral y en el mismo periodo de tiempo. De los 215, 125 fueron pacientes que acudieron a realizar su revisión anual de salud oral y se incluyeron en el estudio debido a la ausencia de patología en la mucosa, y el resto del grupo, fueron 90 pacientes a quienes se les diagnosticó alguna patología oral benigna distinta de LPO.

Los controles fueron seleccionados consecutivamente para ser pareados por edad y sexo con los casos.

Criterios de inclusión para el grupo control:

1. Pacientes  $\geq$  18 años.
2. Patología benigna oral distinta de LPO/RL o ausencia de patología en mucosa oral

Criterios de exclusión para el grupo control:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes sometidos a radioterapia y/o quimioterapia.
3. Embarazo.

Justificación de los criterios de exclusión:

La exclusión en el grupo de casos, de pacientes de edad inferior a los 18 años y mujeres embarazadas obliga a la exclusión en el grupo control.

Del mismo modo no se incluyeron en el estudio pacientes que hubiesen recibido radioterapia o quimioterapia.

### **Recogida de datos**

Se estableció un protocolo clínico con el objetivo de recoger la información acerca de la muestra de pacientes, sobre las características de las distintas variables para facilitar la ejecución posterior de los estudios descriptivos y analíticos. Se elaboró en base a variables consideradas en estudios epidemiológicos, realizados en concordancia con las directrices de la OMS<sup>355</sup>.

Protocolo Demográfico – Clínico:

El protocolo consistió en la realización de una anamnesis para cumplimentar inicialmente los siguientes datos demográficos del paciente: sexo, edad, hábitos tóxicos de tabaco, alcohol u otras drogas.

El paciente fue considerado con hábito tabáquico si a lo largo de los últimos 10 años fuma o fumaba cigarrillos, cigarros o puros, constándose en unidades el consumo<sup>356</sup>.

El paciente varón se consideró bebedor si el consumo era  $\geq$  a 40 g/día en hombres y  $\geq$  a 20 g/día en mujeres, a lo largo de los 10 últimos años, durante todos los días. Tomando como referencia del hábito alcohólico el vino, representaría más de 4 copas de vino al día (aprox medio litro) en el varón y la mujer más de 2<sup>357</sup>.

La exploración fue siempre realizada por el mismo observador. Se llevó a cabo una inspección visual, con la ayuda del material de exploración, de los tejidos blandos de la cavidad oral, (mucosa yugal-bucal, encía libre e insertada, lengua, paladar, suelo de la boca y labios) acompañada de una exploración y palpación de los mismos.

Para el estudio analítico se consideraron dos grupos: 1) reticulo-papular y en placa (no atrófico-erosivo), y 2) atrófico, erosivo y bulloso (atrófico-erosivo).

La localización se registró en base a las siguientes áreas topográficas orales: mucosa yugal, lengua, encía, labio, paladar y suelo de la cavidad oral. Se contempló también otras localizaciones extraorales: piel, uñas, cuero cabelludo y genitales.

#### Protocolo de la Patología Tiroidea

En el protocolo de los desórdenes tiroideos se incluyeron las siguientes patologías: bocio hipotiroideo, bocio eutiroideo, bocio hipertiroideo, hipotiroidismo subclínico, patología autoinmune y neoplasia.

La recogida de los datos séricos relacionados con la función tiroidea fue considerada después de la exploración de la mucosa de la cavidad oral. Se solicitó al paciente una analítica sanguínea en la que se constatará el nivel de Hormona Tiroidea T<sub>4</sub> sérica y Hormona Tiroidea Estimulante (Thyroid Stimulating Hormone, TSH). Se estimaron los rangos normales los mantenidos entre 0,8 – 2,0 ng/dl f para la T<sub>4</sub> y 0,5 – 5,0 mU/l para la TSH.

Por último se registraron las drogas o fármacos administrados para el tratamiento de la patología tiroidea: Levotiroxina, tratamientos antitiroideos (Carbimazol, metimazol, propiltiouracilo) e Iodo radiactivo.

## **Método estadístico. Análisis de los datos**

La codificación y el análisis de datos se realizaron mediante el programa estadístico SPSS, versión 19.0 (Chicago IL, USA). Los datos recogidos de las pacientes se describieron mediante el porcentaje absoluto y relativo, por caso o control.

Se realizó un análisis descriptivo mediante media y desviación típica para variables continuas y mediante distribución de frecuencias para variables categóricas.

Para realizar el estudio analítico de la edad se dividió primero en décadas y después en dos categorías etarias, la selección como punto de corte fue de 50 años.

Los valores de T4 y TSH sérica considerados fueron tres categorías: normal, bajo y alto según los valores previamente considerados.

Se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes y comparar la diferencia de medias de edad entre ambos grupos. La comparación de las variables no numéricas, se realizó mediante el contraste chi-cuadrado o test de Fisher según las frecuencias encontradas, para probar la independencia entre los casos y controles frente a las otras variables explicativas. Todos los análisis se llevaron a cabo con un nivel de significación de 5%. ( $p$ - valores  $< 0,05$ ).

Mediante regresión logística binaria se llevó a cabo un análisis univariante de cada una de las variables estudiadas. Los resultados del modelo se presentan en forma de Odds Ratio (intervalo de confianza [IC] del 95%).

Posteriormente se hizo un análisis multivariante utilizando el método forward conditional, se incluyeron las variables sexo y edad y aquellas variables que previamente habían mostrado significación estadística.

## RESULTADOS

## V. RESULTADOS

### A. -DESCRIPTIVO

La muestra inicial de pacientes con diagnóstico de presunción de LPO fue de 247 pacientes, de los cuales 32 fueron excluidos: 26 presentaban reacciones liquenoides, 3 eran menores de 18 años y en otros 3 se encontró displasia en el examen histológico.

Finalmente la muestra del presente estudio estuvo compuesta por 430 pacientes que fueron distribuidos en dos grupos: 215 pacientes diagnosticados de LPO que formaron el grupo de casos y 215 pacientes que formaron el grupo controles.

#### A.1.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS COMUNES DE TODOS LOS PACIENTES

La muestra del grupo control se estructuró con objeto de parear su composición según la edad (Figura 7) y el sexo de los pacientes diagnosticados de LPO (casos). (Figura 8)

##### 1.- Edad

La edad media de los pacientes del estudio, casos y controles, fue de 56,54 años, con una desviación típica (DT) de 12,47, y un intervalo de confianza (IC) de 55,36 - 57,72. El rango de edad fue de 18 a 83 años. (Figura 9)

El rango para las mujeres fue de 18-83 y para los hombres de 26 a 80. La edad media de las mujeres fue de  $58 \pm 12,62$ , y la de los varones  $53 \pm 11,63$  años.

Al considerar el punto de corte etario para el análisis estadístico, el número de mujeres con edad superior a los 50 años fue de 100 (70,9%) y de varones por encima de 50 años fue de 41 (29,1%). (Figura 10)

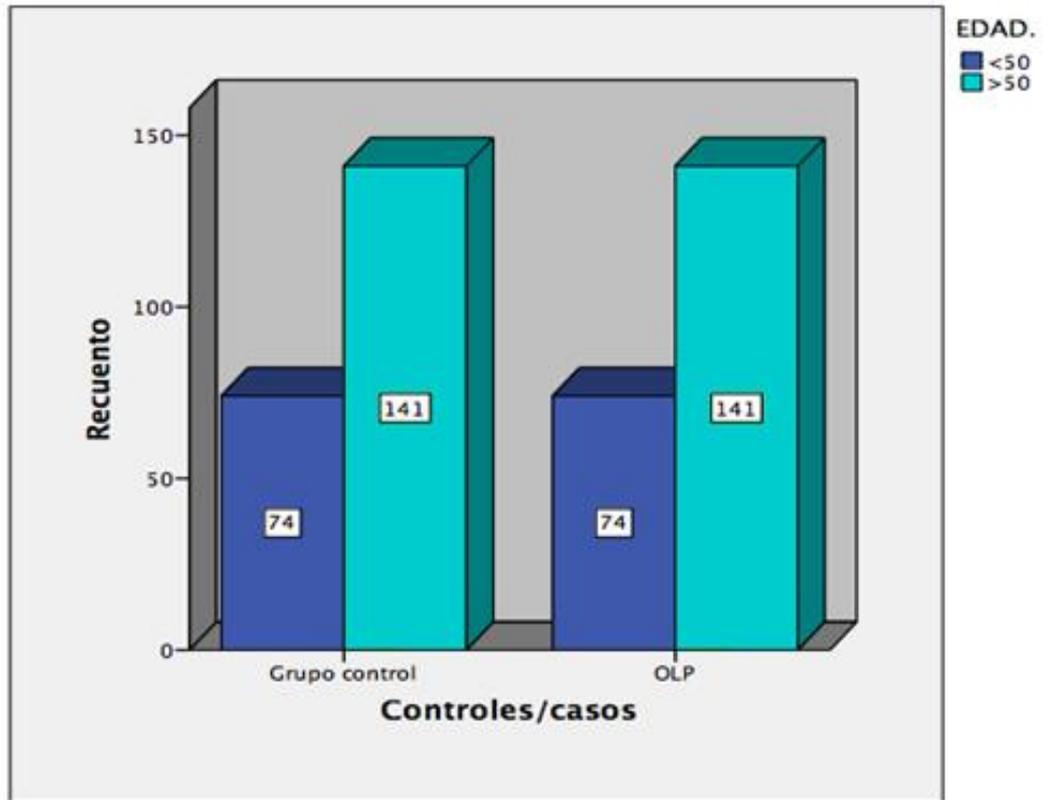


Figura 7. Edad grupos casos y control pareados

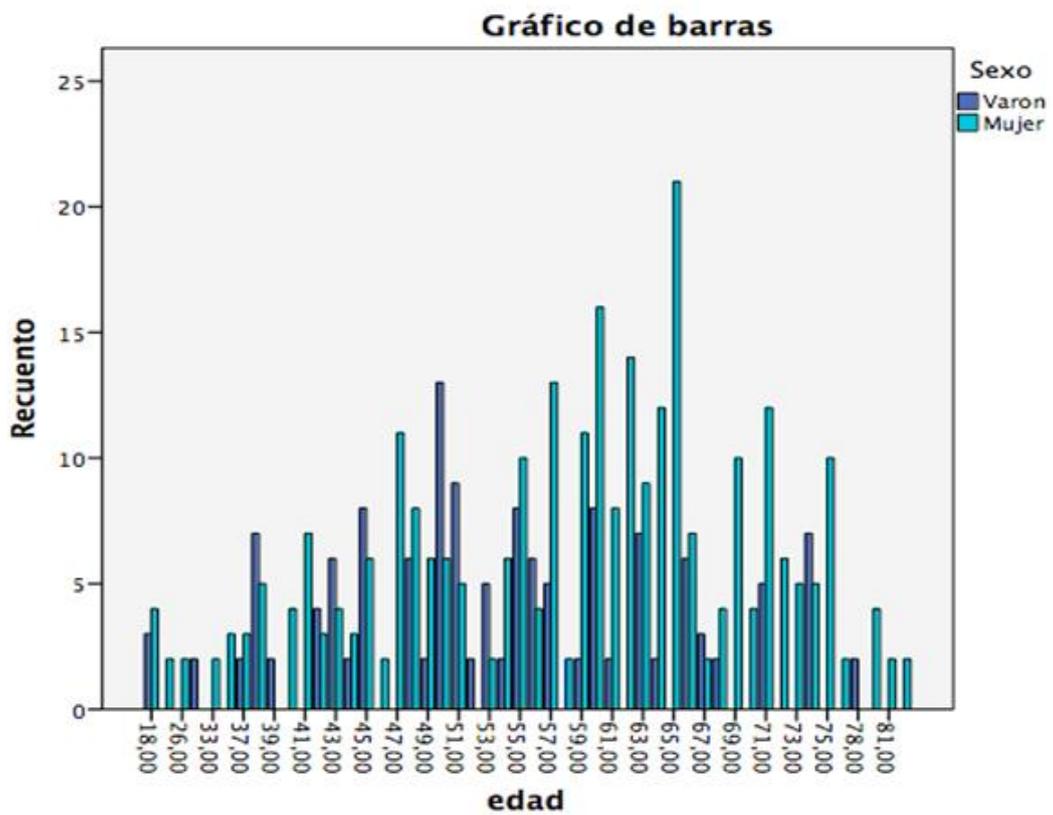


Figura 8. Sexo y grupos de edad

## 2.- Sexo

En ambos grupos la muestra estuvo formada por 144 mujeres (67%) y 71 varones (33%).

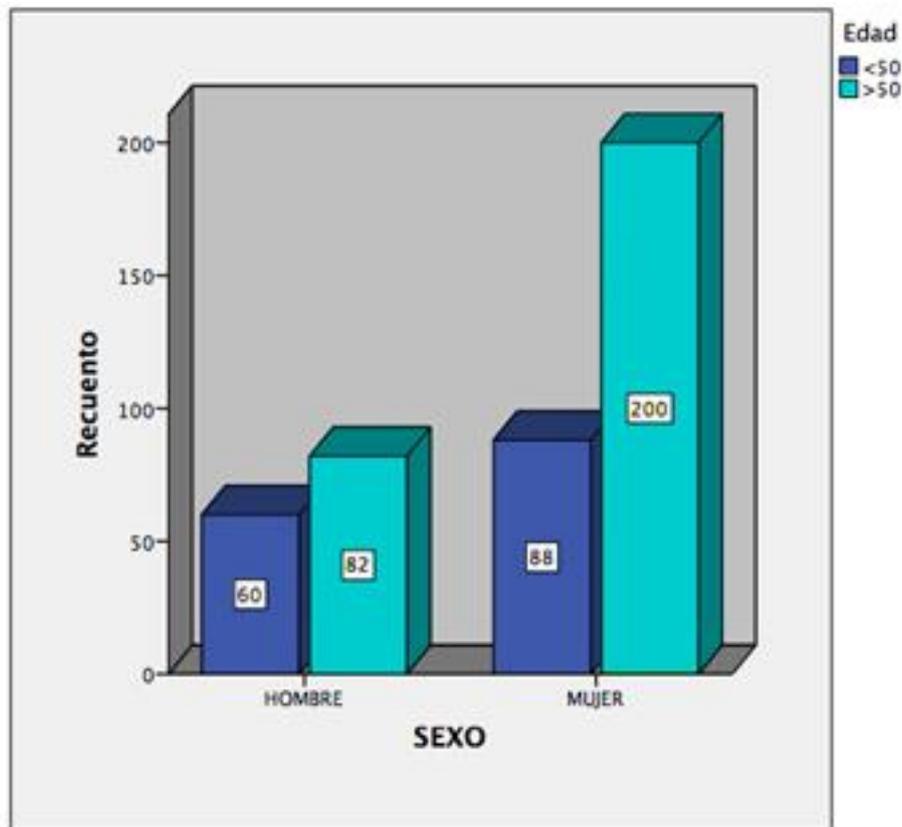


Figura 9. Edad en relación sexo

La distribución en casos y controles fue exactamente igual en sexo y grupos de edad. (Figura 8)

## 3.- Hábitos tóxicos:

### Alcohol

El número de pacientes casos y controles bebedores fue 22 (5,1%).

### Tabaco

Del total de la muestra, casos y controles, 46 pacientes eran fumadores (10,7%).

## 4.- Patología Tiroidea

En el cómputo total de pacientes se registraron 45 (10,46%) con desórdenes tiroideos y el número de pacientes con tratamiento de Levotiroxina fue de 21 (41,8%). En el apartado correspondiente se comentará la distribución de los tipos de patologías de cada grupo de estudio. La edad media fue de 58 años, intervalo de confianza de (55,29 – 61,50), la DT 10,34, mediana de 58, el rango de 42 a 83 años.

Todos los pacientes que presentaron patología tiroidea fueron mujeres tanto en el grupo casos como en el grupo controles. La patología tiroidea recaída sobre ambos grupos se especifica en la tabla 6. (Tabla 6)

<b>Tabla TIPO de PATOLOGÍA VS GRUPO</b>				
		GRUPO		Total
		Grupo control	LPO	
TIPO Patología	No patología.	203	182	385
	Bocio hipotiroideo	6	19	25
	Bocio eutiroideo	3	6	9
	Bocio hipertiroideo	0	1	1
	Hipotiroidismo subclínico	2	6	8
	Autoinmune	1	0	1
	Cáncer	0	1	1
Total		215	215	430

**Tabla 6.** Patología vs grupo

## A.2.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y PATOLÓGICAS DEL GRUPO CONTROL.(Tabla 7)

El grupo control, como ya se ha señalado, estuvo constituido por 215 pacientes, de los cuales 125 habían acudido al mismo Centro Universitario para realizar una revisión de la cavidad oral.

Los 90 sujetos sometidos a exploración que formaron parte del grupo control presentaban patología benigna. El diagnóstico de dicha patología fue el siguiente: 20 hiperplasias fibrosas, 12 *épulis fissuratum*, 15 mucocelos, 23 ulceraciones traumáticas benignas y 16 mucosas mordisqueadas en la mucosa yugal y 4 en mucosa lingual (Figura 10).

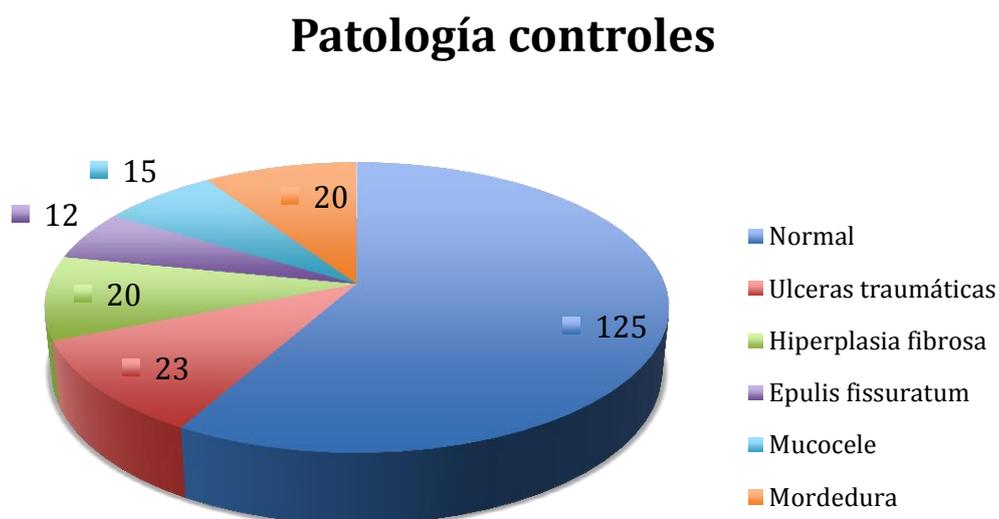


Figura 10. Patología oral en grupo control

**1.- Hábitos tóxicos:****Alcohol**

El hábito alcohólico se observó en 19 pacientes (8,8%). Todos eran varones. De los 19, 13 eran mayores de 50 años (68, 4%).

**Tabaco**

El hábito tabáquico se registró en 29 pacientes (13,5%), de los cuales 23 (76,7%) eran mayores de 50 años. Del total de fumadores, 21 eran varones y 8 mujeres.

<b>Controles</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Género	<b>Mujer</b>	144	66,9
	<b>Varón</b>	71	33
Edad	<b>≤ 50 años</b>	74	34,4
	<b>≥ 50 años</b>	141	65,6
Hábitos tóxicos	<b>Fumador</b>	29	13,5
	<b>Alcohol</b>	19	8,8

**Tabla 7.** Resumen de las características de los pacientes controles.

## 2.- Patología tiroidea

En el grupo control presentaron patología tiroidea 12 pacientes (5,58%), todos del sexo femenino. La edad media fue de 63,58 años, con un IC [55,30 - 71,86], DT de 13,02, y la mediana de 59 años. El rango de edad fue de 45 a 74 años.

Su distribución fue la siguiente: Bocio hipotiroideo (n=6, 25,2%), bocio eutiroideo (n=3, 25,2%), hipotiroidismo subclínico (n=2, 16,66%), patología tiroidea autoinmune (n=1, 8,3%). Uno de los pacientes desconocía que padecía hipotiroidismo subclínico (TSH elevada y T4 normal).

De este grupo, 7 (3,3%) pacientes, tenían pauta de tratamiento con Levotiroxina y 5 de los pacientes con desorden tiroideo, no requerían tratamiento.

## A.3.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y PATOLÓGICAS DEL GRUPO CASOS (Tabla 8)

### 1.- Edad

La edad media de los pacientes con LPO, casos, fue 56,54 años, con un rango de 26 a 80 años. La edad media de las mujeres fue de  $58 \pm 12,62$ , y la de los varones  $53 \pm 11,63$  años.

### 2.- Sexo

Como también ya mencionamos, 144 pacientes eran mujeres (67%) y 71 eran hombres (33%). La proporción estimada de esta patología entre mujer y varón fue de 2/1.

Las décadas más frecuentes para las mujeres con LPO fueron la 5ª y 6ª (n=82, 56,9%) y para los varones la 4ª y 5ª (n=40, 62,7%).

### 3.- Hábitos tóxicos:

#### Alcohol

El número de pacientes bebedores fue de 3 (1,4%), todos varones y dos de ellos, mayores de 50 años.

#### Tabaco

El número de pacientes con hábito tabáquico en el grupo de casos fue de 17 (7,9%), de los cuales eran varones 9 (4,1%) y 8 mujeres (3,72%).

Del total de fumadores, 10 eran menores de 50 años (14,1%).

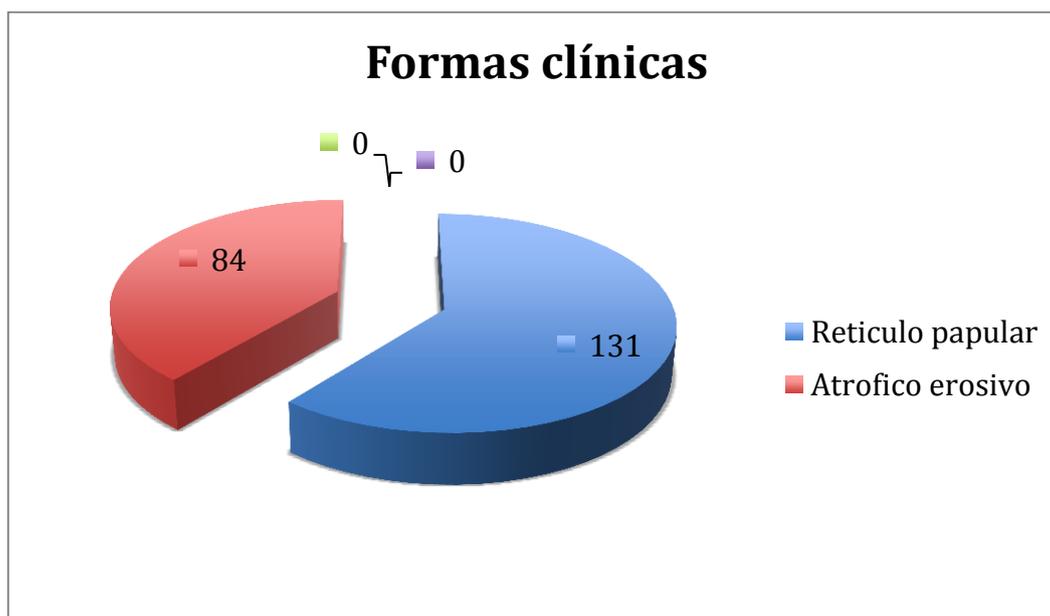
Casos		n	%
Género	Mujer	144	66,9
	Varón	71	33
Edad	≤ 50 años	74	34,4
	≥ 50 años	141	65,6
Hábitos tóxicos	Fumador	17	7,9
	Alcohol	3	1,4

**Tabla 8.** Resumen de las características de los pacientes casos.

#### 4.- Forma clínica

Se registraron 131 pacientes (60,9%) con una forma clínica retículo-papular (no atrófico-erosiva) y 84 (39,1%) debutaron con lesiones atrófico-erosivas. La proporción estimada entre las formas clínicas blancas vs rojas fue de 1,5:1 (Figura 11).

La edad media de las formas retículo-papulares fue de 52,25 ( $\pm$  13,21) y de las formas atrófico-erosivas fue de 57,65 años ( $\pm$  12,63).



**Figura 11.** Distribución formas clínicas del LPO.

## Características Demográficas según forma clínica del LPO

### 4.1.- Edad

La mayor frecuencia de afectación fue la 6ª década de la vida, tanto en los pacientes de la forma reticular (n=34, 26%) como la atrófica-erosiva (n=31, 35%). De los 131 pacientes con forma retículo-papular 79 (60,3%) eran mayores de 50 años y 52 (39,7%) eran menores de esa edad. En la forma atrófico-erosiva, 62 (73,8%) pacientes eran mayores de 50 años y 22(26,2%) menores.(Tabla 9)

Tabla EDAD VS FORMA CLINICA				
		FORMA CLINICA		Total
		Retículo-papular	atrófico erosivo	
EDAD	<50	52	22	74
	>50	79	62	141
Total		131	84	215

Tabla 9. Relación entre edad y forma clínica

### 4.2.- Sexo

En las mujeres el predominio de la forma retículo-papular fue del 52,8% (n=76), mientras que en los varones alcanzó el 77,5% (n=55)(Tabla 10)

Tabla SEXO vs FORMA CLINICA				
		FORMA CLINICA		Total
		Retículo-papular	atrófico erosivo	
SEXO	HOMBRE	55	16	71
	MUJER	76	68	144
Total		131	84	215

Tabla 10. Relación entre sexo y forma clínica

### 4.3.- Hábitos tóxicos:

#### Alcohol

Los 3 pacientes bebedores de alcohol, presentaron la forma clínica papular-reticular. (Tabla 11)

<b>Tabla FORMA CLINICA / INGESTA DE ALCOHOL</b>				
		ALCOHOL		Total
		NO BEBEDOR	BEBEDOR	
FORMA CLÍNICA	Retículo papular	128	3	131
	Atrófico erosivo	84	0	84
Total		212	3	215

**Tabla 11.** Relación entre alcohol y forma clínica

### **Tabaco**

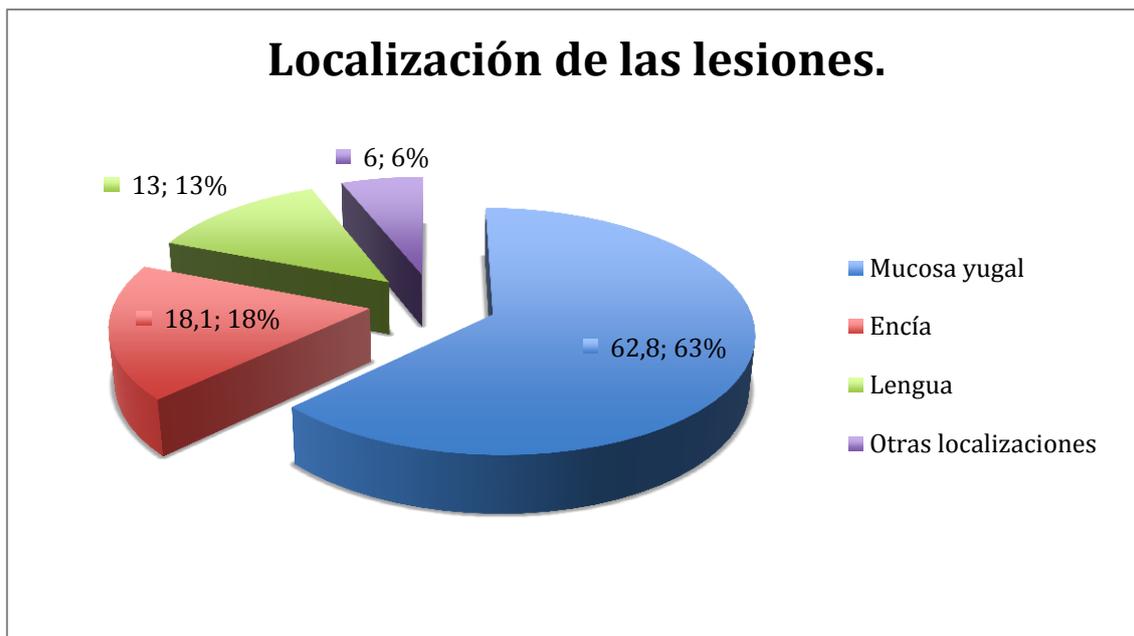
El hábito tabáquico se registró en 14 (6,5%) pacientes con forma clínica reticular, 11 de ellos varones. (Tabla 12)

<b>Tabla FORMA CLINICA versus TABACO</b>				
		TABACO		Total
		No Fumador	Fumador	
FORMA CLÍNICA	Retículo papular	117	14	131
	Atrófico erosivo	81	3	84
Total		198	17	215

**Tabla 12.** Relación entre tabaco y forma clínica

### **5.- Localización Oral**

La localización de las lesiones del LPO fue la siguiente: 135 (62,8%) en mucosa bucal o yugal, 39 (18,1%) en las encías, 28 (13%) en la lengua, y 13 pacientes (6%) presentaron otras localizaciones. (Figura 12)



**Figura 12.** Localización en mucosa oral de las lesiones de LPO

La distribución “otras localizaciones” (6,6%) fue ordenada en: paladar (4,18%), labio (1,39%) y suelo de la boca (0,46%).

Tanto para la forma clínica reticular como para la atrófica  $n=51$ , (60,7%) la localización más frecuente fue la bucal  $n=84$ , (64,1%). La segunda localización en frecuencia para las formas reticulares fue la lingual  $n=19$ , (14,5%) y para las formas atrófico-erosivas la gingival  $n=22$ , (26,2%).

En la siguiente tabla se expone las distintas localizaciones de las dos formas clínicas (Tabla 13)

		LOCALIZACIÓN				Total
		BUCAL	LENGUA	ENCÍA	OTRAS	
FORMA	Retículo-papular	84	19	17	11	131
CLÍNICA	Atrófico erosivo	51	9	22	2	84
Total		135	28	39	13	215

**Tabla 13.** Relación entre forma clínica y la localización de la lesión

## Características Demográficas según la localización del LPO

### 5.1- Edad

La distribución de las localizaciones en los pacientes menores de 50 años fue la siguiente: yugal 54 pacientes (73%), lingual 13 (17,6 %), gingival 6 (8,18%) y en el paladar 1 (1,4%).

La distribución de las localizaciones en edad superior a los 50 años fue ordenada como sigue: la yugal en 81 pacientes (57,4%), la lingual en 15 (10,6%), la gingival en 33 (23,4%) y en otras localizaciones 12 pacientes (8,5%).

### 5.2- Sexo

En las mujeres la localización más frecuente fue la biyugal en 92 pacientes (63,9%), seguida de la gingival 28, (19,4%) y lingual 14, (9,7%). En tanto que en los varones la más frecuente fue la biyugal 43, (60,6%), seguida de la lingual 14, (19,7%) y en tercer lugar la gingival 11, (15,5%).

### 5.3- Hábitos tóxicos:

#### Alcohol

De los 3 pacientes con hábito alcohólico, la localización del LPO fue biyugal en dos casos, y una lingual. (Tabla 14)

Tabla LOCALIZACIÓN vs ALCOHOL				
		ALCOHOL		Total
		NO BEBEDOR	BEBEDOR	
LOCALIZACIÓN	BUCAL	133	2	135
	LENGUA	27	1	28
	ENCÍA	39	0	39
	OTRAS	13	0	13
Total		212	3	215

**Tabla 14.** Relación entre alcohol y localización de la lesión.

## Tabaco

La localización más frecuente en los pacientes con hábito tabáquico fue la biyugal o bucal (n=11, 64,7%), seguida de la lingual (n=4, 23,5%) y gingival (n=1, 5,9%) u otras (n=1, 5,9%). (Tabla 15)

Tabla LOCALIZACIÓN versus TABACO				
		TABACO		Total
		No Fumador	Fumador	
LOCALIZACIÓN	BUCAL	124	11	135
	LENGUA	24	4	28
	ENCÍA	38	1	39
	OTRAS	12	1	13
Total		198	17	215

Tabla 15. Relación entre tabaco y localización de la lesión.

## 6.- Patología tiroidea

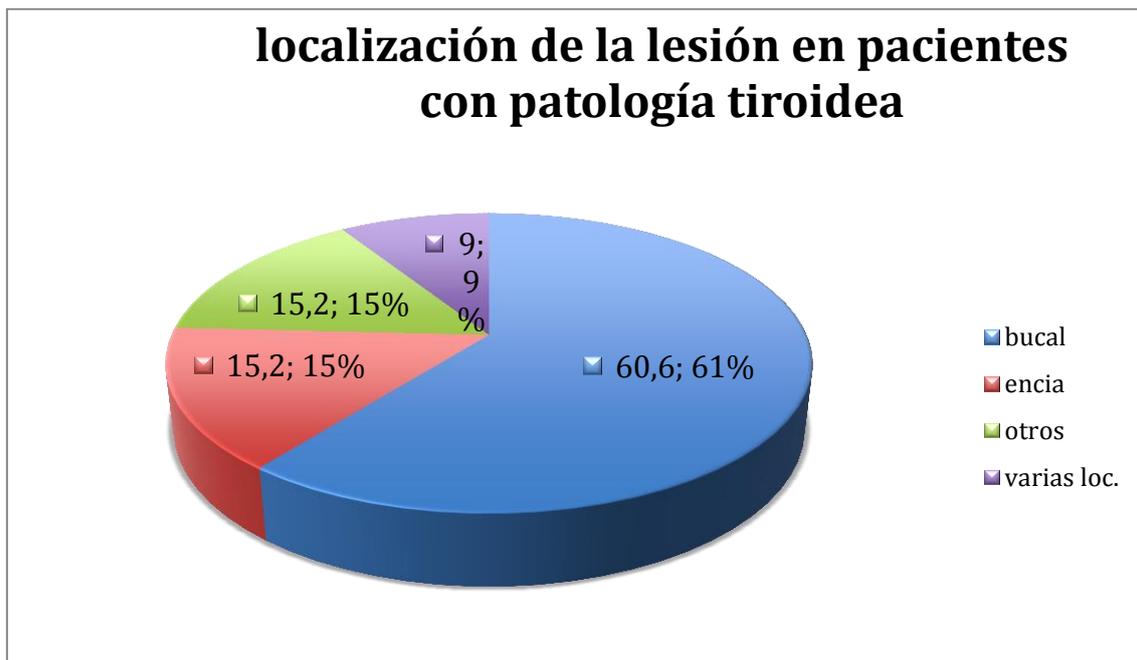
En el grupo de pacientes con LPO presentaron patología tiroidea 33 pacientes (15,35%) y todos fueron mujeres. La edad media de las pacientes con LPO y con patología tiroidea fue 56,38 con IC [53,22-59,54], y la mediana de 59. El rango de edad fue de 41 a 70 años.

La distribución de la patología tiroidea en este grupo de pacientes fue la siguiente: bocio hipotiroideo (difuso y nodular) en 19 casos (57,57%), bocio eutiroides en 6 pacientes (18,18%), hipotiroidismo subclínico en 6 pacientes (18,18%), bocio hipertiroideo en una paciente, (3,03 %), y carcinoma papilar en un caso (3,03%). Dos de las pacientes con LPO desconocían que padecían hipotiroidismo subclínico (TSH elevada y T4 normal).

De la muestra de pacientes con LPO un total de 21 pacientes fue tratado con levotiroxina (9,8%). Dos pacientes fueron tratados con yodo radiactivo ( $I^{131}$ ) y 12 de las pacientes con bocio no necesitaban tratamiento hormonal.

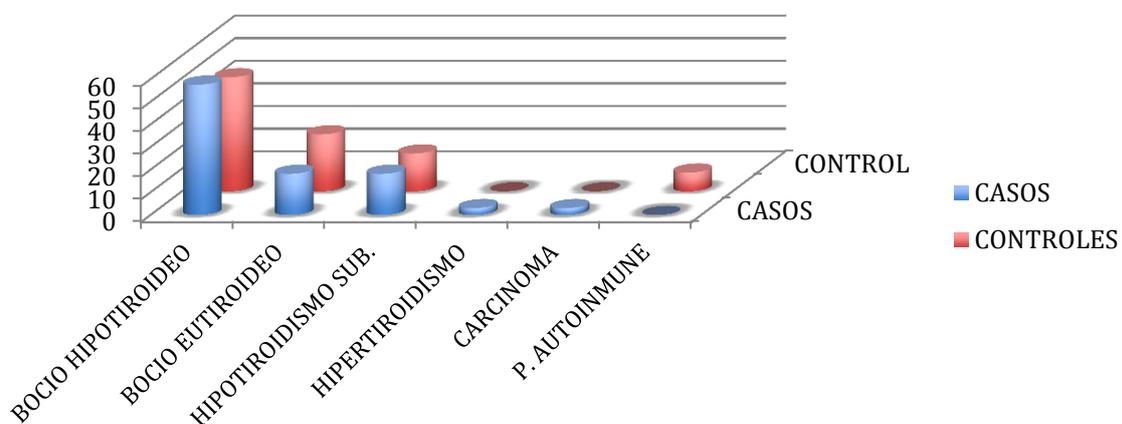
La distribución de la forma clínica del LPO en las pacientes con patología tiroidea fue la siguiente: 20 pacientes presentaron lesiones no atrófico-erosivas (60,6%) y 13 pacientes formas atrófico-erosivas (39,4%).

La localización del LPO en las pacientes con patología tiroidea fue 60,6% (20 casos) en mucosa bucal, 15,2% (5 casos) en encía, 15,2% (5 casos) en otras localizaciones y 9,1% (3 casos) en varias localizaciones a la vez. (Figura 13) .



**Figura 13.** Localización de las lesiones en pacientes con patología tiroidea

#### PATOLOGÍA TIROIDEA GRUPO CASOS Y CONTROLES (Figura 14)



**Figura 14.** Patología tiroidea en casos y controles

En la Tabla 16, se resume el tipo de patología tiroidea tanto en el grupo casos con LPO y el grupo controles, así como el tratamiento con tiroxina por tipo de patología tiroidea, acabando con las cifras de los que han sido tratados o no con la hormona tiroidea. (Tabla 16)

TIPO PATOLOGIA vs Tratamiento TIROXINA vs Casos y controles			Tto. TIROXINA		Total
			NO	SI	
Grupo control	TIPO	No patología	203	0	203
	PATOL	bocio hipotiroideo	0	6	6
		Bocio eutiroideo	2	1	3
		Hipotiroidismo subclínico	2	0	2
		autoinmune	1	0	1
	Total		208	7	215
LPO	TIPO	No pato	182	0	182
	PATOL	bocio hipotiroideo	0	19	19
		Bocio eutiroideo	4	2	6
		Bocio hipertiroideo	1	0	1
		Hipotiroidismo subclínico	6	0	6
		cáncer	1	0	1
Total		194	21	215	
Total	TIPO	No pato	385	0	385
	PATOL	bocio hipotiroideo	0	25	25
		Bocio eutiroideo	6	3	9
		Bocio hipertiroideo	1	0	1
		Hipotiroidismo subclínico	8	0	8
		autoinmune	1	0	1
		cáncer	1	0	1
		Total		402	28

**Tabla 16.** Tipo de Patología, tratamiento con tiroxina en grupos casos y controles

## B.- ESTUDIO ANALÍTICO

### B.1.- Regresión logística binaria o Análisis bivariante.

Del estudio analítico destacamos los siguientes resultados:

En el estudio comparativo entre ambos grupos, casos y controles, y en relación a los hábitos tóxicos no se han encontrado diferencias significativas en el hábito de tabaco ( $p=0,061$ ), y si en el hábito alcohólico ( $p=0,001$ ), siendo más elevado el número de pacientes bebedores en el grupo control como previamente se ha indicado. (Tabla 17)

	LPO		Controles		Valor de la P
	n	%	n	%	
<b>Tabaco</b>	17	7,9	29	12.6	0,061
<b>Alcohol</b>	3	1,4	19	8.8	0,001

**Tabla 17.** Comparación casos vs controles con hábitos tóxicos

Se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la forma clínica y la edad ( $p=0,009$ ), los pacientes menores de 50 años presentaron con más frecuencia la forma clínica reticular.

Se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la forma clínica y el sexo con  $p=0,000$ , con tendencia los varones a presentar las formas retículo-papulares.

Se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la forma clínica y el tabaco ( $p=0,016$ ), propendiendo los fumadores a padecer la forma clínica reticular.

No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la forma clínica y la ingesta de alcohol ( $p=0,162$ ).

No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre la forma clínica y la patología tiroidea ( $p=0,967$ ).

No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre la forma clínica y el tratamiento con levotiroxina ( $p=0,923$ ). (Tabla 18)

TABLA INFLUENCIA DE DISTINTAS VARIABLES Y FORMA CLÍNICA DE LPO.		
FORMA CLINICA VS	EDAD	<b>P=0,009</b>
	SEXO	<b>P=0,000</b>
	TABACO	<b>P=0,016</b>
	ALCOHOL	P=0,162
	PATOLOGÍA TIROIDEA	P=0,967
	LEVOTIROXINA	P=0,923
	LOCALIZACIÓN	P=0,427

**Tabla 18.** Forma clínica vs variables.

No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la localización (yugal vs no yugal) y el sexo ( $p=0,635$ )

Se ha encontrado una relación significativa entre la localización y la edad ( $p=0,025$ ), propendiendo la localización no yugal en pacientes mayores de 50 años.

No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la localización de la lesión y el abuso del alcohol ( $p=0,889$ ).

No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la localización de la lesión y el tabaco ( $p=0,865$ ).

No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la localización de la lesión y la forma clínica ( $p=0,427$ ).

No se ha encontrado relación significativa entre la localización y la patología tiroidea ( $p=0,778$ ).

No se ha encontrado asociación significativa entre la localización y el tratamiento con Levotiroxina ( $p=0,930$ ). (Tabla 19)

TABLA INFLUENCIA DE DISTINTAS VARIABLES Y LOCALIZACIÓN DE LPO.		
LOCALIZACIÓN VS	SEXO	P=0,635
	EDAD	<b>P=0,025</b>
	ALCOHOL	P=0,889
	TABACO	P=0,865
	FORMA CLÍNICA	P=0,427
	PATOLOGÍA TIROIDEA	P=0,778
	LEVOTIROXINA	P=0,930

**Tabla 19.** Localización vs variables.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y controles respecto a la existencia de patología tiroidea y tratamiento con levotiroxina, con  $p=0,001$  y  $p=0,006$  respectivamente. (Tabla 20)

La Odds Ratio cruda asociada a enfermedad tiroidea en pacientes con LPO fue 3,0673 con un IC del 95% de 1,5380 - 6,1175. La Odds Ratio de tratamiento de tiroxina en pacientes con LPO es de 3,216 con IC de 95% de 1,338 - 7,73.

	LPO		Controles		Valor de la P
	n	%	n	%	
<b>Patología tiroidea</b>	33	15.3	12	5.6	0.001
<b>Tratamiento con levotiroxina</b>	21	9.8	7	3.3	0.006

**Tabla 20.** Patología tiroidea y tratamiento con Levotiroxina en casos y controles

## B.2. Regresión logística o Análisis multivariante

Del estudio de regresión logística multivariante tomando como variables independientes la edad y el sexo y aquellas que respondieron significativamente en el estudio dicotómico, destacaremos los siguientes resultados. El tratamiento con Levotiroxina y el padecimiento de enfermedad tiroidea mantiene su asociación con el LPO, incluso el factor sexo lo potencia, recordando que todos los pacientes con enfermedad tiroidea eran del sexo femenino. (Tabla 21)

	Valor de P	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%
<b>Tratamiento con tiroxina.</b>			
Sin ajuste (crudo)	0.009	3.216	1.338-7.735
Ajustado por sexo (1)	0.008	3.341	1.349-7.68
Ajustado por edad (2)	0.009	3.258	1.349-7.868
Ajustado por alcohol (3)	0.012	3.084	1.279-7.433
Ajustado por sexo y edad	0.007	3.410	1.392-8.353
Ajustado por sexo y alcohol	0.008	3.341	4.373-8.132
Ajustado por edad y alcohol	0.014	3.010	1.245-7.280
Ajustado por las variables 1, 2, 3	0.007	3.453	1.408-8.469
<b>Enfermedad Tiroidea.</b>			
Sin ajuste (crudo)	0.001	3.067	1.537-6.117
Ajustado por sexo (1)	0.001	3.270	1.612-6.034
Ajustado por edad (2)	0.001	3.068	1.538-6.118
Ajustado por alcohol (3)	0.003	2.827	1.415-5.647
Ajustado por sexo y edad	0.001	3.272	1.613-6.638
Ajustado por sexo y alcohol	0.001	3.270	1.612-6.634
Ajustado por edad y alcohol	0.003	2.827	1.415-5.647
Ajustado por las variables 1, 2, 3	0.001	3.277	1.615-6.650

**Tabla 21.** Odds Ratio cruda y ajustada en pacientes con LPO respecto del grupo control.  
(1) Variable sexo; (2) variable edad; (3) variable alcohol.

Resultados de la regresión logística binaria según método forward conditional incluyendo las variables: alcohol, patología tiroidea y tratamiento con tiroxina. (Tabla 22)

VARIABLES ASOCIADAS.	LPO	GRUPO CONTROL.	VALOR DE P	OR	IC(95%)
Alcohol	3 (13.6)	19 (86.4)	0.002	0.146	0.043-0.501
Patología tiroidea	33 (73.3)	12 (26.7)	0.001	3.067	1.538-6.117
Tratamiento con tiroxina	21(75)	7(25.0)	0.009	3.216	1.338-7.735

**Tabla 22.** Tabla de Análisis bivariante.

En el análisis multivariante incluyendo las variables que habían mostrado significación, la existencia de patología tiroidea deja de tener significación para ser el tratamiento con tiroxina la variable que muestra significación como variables asociadas al LPO. (Tabla 23 )

VARIABLES ASOCIADAS	VALOR DE P	OR	IC (95%)
Alcohol	0.004	0.162	0.047-0.558
Patología tiroidea	0.96	0.405	0.140-1.174
Tt0 tiroxina	0.012	3.084	1.279-7.433

**Tabla 23.** Tabla de Análisis multivariante.

## DISCUSIÓN

## VI. DISCUSIÓN

En el presente Proyecto de Tesis se realizó un análisis de la asociación del liquen plano oral y la enfermedad tiroidea en un estudio comparativo de casos y controles de diseño prospectivo. Basándonos en las fuentes de la literatura científica médica, PubMed, Sciences, Embase y Cochrane, es la primera investigación que sale a la luz en este contexto.

El diagnóstico del liquen plano oral, a pesar de todos los esfuerzos, sigue siendo una tarea ardua, porque se imbrican criterios clínicos y patológicos que si en su enunciado parece reflejarse con claridad<sup>193 355</sup>, su interpretación se ve dificultada cuando lo que se pretende es realizar el diagnóstico diferencial con la reacción liquenoide y con la displasia. Se ratifica en la actualidad que para el correcto diagnóstico de LPO se ha de realizar la biopsia de la lesión y se proceda a una tinción de hematoxilina eosina para su justa interpretación, si bien en algunos casos de lesiones crónicas y ulceradas ha de recurrirse a la técnica de inmunofluorescencia<sup>358</sup>. Aun así, se sigue contribuyendo para su conocimiento con la publicación de trabajos en donde los diagnósticos son corroborados histológicamente en el momento en que se trate de casos "atípicos" de liquen plano<sup>359</sup>.

La cuestión se hace más compleja cuando en recientes aportaciones realizadas por el grupo de trabajo de Czeminski<sup>360</sup> de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Hadassah (Jerusalén), han considerado que se debería admitir la inclusión de los líquenes con displasia dentro del grupo de líquenes idiopáticos, dado que sus características y comportamiento es más parecido al de estos líquenes idiopáticos, que a las displasias desencadenadas por otras causas y que a las reacciones liquenoides.

Para la preparación del capítulo que nos ocupa y en el intento de equiparar el presente estudio con los realizados previamente, hay que tener en consideración que muchos de los preceptos que versan sobre la conducta del LPO están basados sobre criterios clínicos sustraídos de los datos registrados en los archivos de las historias clínicas elaboradas por diferentes profesionales de un Departamento o equipo de trabajo, y pocos son los que se han realizado con

un protocolo de forma prospectiva, por un mismo observador, y finalmente corroborando el diagnóstico anatomopatológico.

La concordancia adecuada en el diagnóstico del LPO tanto clínica como morfológicamente era aproximadamente en el 50% de los casos cuando esos criterios partían de los considerados por la OMS en 1978, y esa concordancia se veía incrementada hasta el 93,9% cuando se respaldaban los considerados por van der Meij y van der Waal<sup>361</sup>. Dadas las dificultades que a veces ello entraña, Mravak et al subrayaron la posibilidad de establecer las diferencias entre LPO y RL, mediante la presencia en las RL de células mononucleares como son los eosinófilos y los granulocitos<sup>362</sup>. Estos inconvenientes se solventaron en nuestro proyecto debido al seguimiento de forma rigurosa del protocolo establecido por van der Meij y van der Waal comentados en la Metodología.

La enfermedad del LPO sigue siendo la más prevalente de las lesiones no infecciosas de la mucosa oral entre los pacientes tratados de su dolencia dentaria en las Facultades de Odontología, ocupando el 0,8% de los diagnosticados en la Facultad de Amman<sup>363</sup>, el 0,81% en la de Shangai<sup>364</sup>, entre el 0,8% de Uttar Pradesh<sup>365</sup> y el 0,9% en Dharwad<sup>366</sup>, dos Facultades de la India. Desde otra especialidad, estas cifras se pudieron corroborar con la observada en el Departamento de Dermatología en donde se ha constatado que el LPO ocupa el segundo lugar de diagnóstico de la patología oral después de la psoriasis<sup>367</sup>.

Las características demográficas de los pacientes diagnosticados de LPO de nuestra muestra estuvieron en armonía con la mayoría de los estudios epidemiológicos revelados en previas contribuciones, si bien aportamos determinados matices. De forma universal, basado en las revisiones publicadas en revistas de elevado factor de impacto se ha considerado que el LPO prevalece con preferencia en el sexo femenino, entre el 60 y el 75%<sup>62</sup>. Sin embargo existen unas diferencias, posiblemente etnográficas, que se reflejan en los documentos divulgados en poblaciones como la India en donde la relación de la afectación por LPO en favor del varón oscila de 1,6/1<sup>87</sup> a 2,3/1<sup>368</sup>.

Confrontando datos de la literatura, sorprende los cambios que sufren estos datos en función del tamaño muestral y del año de estudio. De los aportados por Silverman en San Francisco, en la investigación realizada en el año 1985 sobre una muestra de 570 pacientes la relación mujer/varón fue de 2/1<sup>10</sup>, mien-

tras que en el determinado con posterioridad sobre una muestra de 214 pacientes en el año 1991, alcanzó una relación de 4/1<sup>72</sup>. Lo mismo ocurrió con los datos recogidos en Tel Aviv, en el año 1996 se significaba una relación de 1,5/1<sup>144</sup> mientras que en el año 2012 era de 2,4/1<sup>96</sup>.

Al traer a colación otras cifras de los estudios epidemiológicos de LPO con muestras representativas de más de 100 pacientes, y partiendo de la relación mujer/varón de 2/1 recogida en nuestro estudio, ésta recuerda a algunas de las citadas previamente<sup>10</sup>, y a las recogidas en Sanghai (2,1/1)<sup>369</sup> y Wuhan (1,9/1)<sup>95</sup>, o en Montreal (2,4/1)<sup>50</sup>. La discrepancia en esta relación, siempre en favor del sexo femenino, es más llamativa en otras poblaciones de España, como la de 3,4/1 en Murcia<sup>99</sup> y la de 4/1 registrada en Valencia<sup>94 370</sup>.

En otras ciudades Europeas, como Londres o Turin la proporción mujer/varón ha sido inferior, de 1,7/1<sup>82</sup> y 1,5/1<sup>93</sup> respectivamente, cifras muy similares a las registradas en Teheran 1,8/1<sup>86</sup>. Distan estos valores de los presentados en Croacia 3/1<sup>173</sup> y Bucarest 3,5/1<sup>88</sup>, y de puntos tan alejados como Cincinnati e Iowa también con una relación de 3/1<sup>11 97</sup>.

El compendio de estas referencias nos hace pensar que el LPO predomina en el sexo femenino de 1,5 a 4 veces más, sin que se pueda asignar un claro factor geográfico que lo respalde.

El LPO es una enfermedad cuya afectación prevalece entre los 40 y 70 años, justificándose el diagnóstico medio entre los 50 y 60 años de edad<sup>62</sup>, y aunque puede padecerlo en personas de todas las edades, en los niños se ha reflejado una prevalencia inferior al 1% de los casos de LPO<sup>86 91</sup>.

La edad media de nuestros pacientes con LPO, fue de 56,54 años, siendo para las mujeres de 58 (+/- 12.62), y para los varones de 53 (+/- 11.63 años). Más del 50% de las mujeres afectadas estaban en la franja etaria de la 5ª y 6ª década y los varones en la 4ª y 5ª. Esta expresión difiere en muy pocas décimas a otros estudios<sup>10 93 102</sup>, pero contrasta con las aportaciones realizadas en Bucarest en donde la edad media ha sido de 52 años para las mujeres y de 64 para los varones<sup>88</sup>. Eisen también registró una década de diferencia en la presentación del LPO entre varones y mujeres<sup>11</sup>, e Ingafou et al un lustro<sup>82</sup>, estando este último hallazgo más en acorde con nuestros hallazgos.

Se podría afirmar que existen diferencias raciales en cuanto al análisis de estas dos variables. En países del occidente y sur de Asia como en Iran<sup>86</sup>, la India<sup>87</sup> y China<sup>369</sup>, la edad de aparición del LPO es más temprana que en otros países asiáticos, registrándose en la India una edad media para los varones de 35,5 años y para las mujeres de 36,9 y en Shanghai de 46,3 años. Sin embargo estos datos no deben de sorprender en gran medida en tanto que la edad media en el diagnóstico de las enfermedades orales en la India es también en edades inferiores, 40 y 45 años de edad<sup>365</sup>, si las comparamos con las registradas de la 5ª y 6ª década de la vida en otras poblaciones como Victoria (Australia)<sup>371</sup>.

Acercándonos a precisar el vínculo de los hábitos tóxicos de tabaco y alcohol como factores de riesgo para desarrollar el LPO, no parece ser que se hayan descrito dichos hábitos en estos enfermos en mayor proporción que en la población general<sup>11</sup>. En estudios previos y de tamaño de muestra amplio han corroborado que menos de un tercio de los pacientes fuman o beben<sup>95 93 182</sup>.

Monografías de modelos del hábito tabáquico en las enfermedades de la mucosa oral han constatado que es un factor desencadenante en el 0,9% de los LPO<sup>366</sup>. Por nuestra parte hemos de señalar que no hubo relación significativa entre el hábito de fumar y el LPO ( $p=0,061$ ), habiéndose constatado una cifra de fumadores en el grupo control de 10,7%, cifra muy similar a la del 13% recogida entre la población general de Galicia<sup>372</sup>.

Se estima que entre los pacientes de Atención Primaria hay de un 4% a un 29% de bebedores de riesgo, de un 0,3% a un 10% de bebedores abusivos y de un 2% a un 9% de pacientes con dependencia al alcohol<sup>373</sup>, en nuestro grupo control se constató el 8,8%.

Entre nuestros pacientes hubo diferencias significativas entre el grupo control y el LPO en el hábito de consumir alcohol, siendo más marcado en el grupo control ( $p=0,001$ ), y la cifra de bebedores ha sido muy parecida a la reflejada por Gorsky et al<sup>144</sup> quienes señalaron un porcentaje de 2,2%. Basándonos en la manifestación de ardor<sup>374</sup> y de dolor que se mantiene hasta 40 segundos, por el contacto de los colutorios con alcohol empleados como antisépticos para realizar enjuagues sobre la mucosa oral, tal y como refleja el trabajo de Bolanowsky et al<sup>375</sup>, se puede inferir que los pacientes con formas atrófico-erosivas tiendan a evitar este hábito.

Abordando la repercusión de las formas clínicas del LPO, la proporción estimada entre nuestros pacientes con formas clínicas blancas respecto a las rojas ha sido de 1,5/1. Se trata de una proporción reincidente en diferentes poblaciones europeas<sup>93 173 182 88</sup> y chinas<sup>369</sup>. Ésta relación se ve aumentada (2,5/1) en otras comarcas de Australia e Iran, situándola en una magnitud de 5/1 entre la población de la India, en donde Munde et al<sup>87</sup> la estimaba también en favor de la forma reticular.

En un estudio comparativo de las manifestaciones del LPO entre una población de Zagreb y Bangkok se puso en evidencia que en la población asiática era más frecuente, con diferencias significativas las formas atrófico erosivas mientras que en Croacia predominaba la forma reticular<sup>376</sup>. Estas diferencias posiblemente se fundamenten, en lo que algunos autores argumentan basándose en que las lesiones rojas son más frecuentes en el momento del diagnóstico debido a que el motivo de consulta es el dolor que desencadena la atrofia y erosión<sup>99 72 11 377</sup>.

Es evidente que es muy difícil cuantificar y ratificar la proporción de las formas clínicas del liquen plano dado el polimorfismo y versatilidad con que debuta el LPO. Justificando este hecho, que respalde la posible evolución y el cambio de la forma clínica del LPO Carbone et al<sup>93</sup>, observaron que el 15% de los pacientes manifiestan cambios de lesiones rojas a las blancas con y sin tratamiento. Además, en un estudio reciente Chainani et al<sup>378</sup> han descrito nueve casos de leucoplasia oral en pacientes previamente diagnosticados de LPO, en un seguimiento de dos a diez años.

Estas formas blancas pápulo-reticulares de nuestro estudio han tenido una relación significativa con la edad ( $p=0,009$ ), el sexo ( $p=0,000$ ) y el hábito tabáquico ( $p=0,016$ ), propendiendo esta forma a la franja menor de 50 años y al sexo masculino. Ello quiere decir que los varones que debutan a una edad más temprana la forma clínica podría ser menos agresiva, y en la mujer de más edad, que con mayor frecuencia presenta la forma roja, ésta se deba a una larga patocronia y por ende a un mayor infiltrado inflamatorio. Pero hay más teorías hipotéticas que intentarían justificar la forma atrófica-erosiva en la mujer, y las que proponemos son las relacionadas con los factores psicosomáticos y la hiposialia. La mujer presenta mayores episodios de depresión y ansiedad (facto-

res desencadenantes del LPO)<sup>379</sup>, y sin restarle importancia la mujer exterioriza la xerostomía de la hiposialia de forma más intensa debido en parte a que la saliva en la menopausia presenta una disminución de estrógenos<sup>380</sup>.

No menos complejo es precisar los parámetros de la localización y extensión de las lesiones del LPO debido a que muchos pacientes tienen numerosas localizaciones<sup>96</sup>. En términos universales se comparte la secuencia de la localización, de mayor a menor prevalencia, la localización biyugal, lingual y en tercer lugar la encía<sup>93 11 182 87</sup> o biyugal, encía y lingual<sup>173</sup>, siendo localizaciones muy infrecuentes el resto de las áreas topográficas de la mucosa oral. Este hecho se ha podido corroborar en nuestra muestra, si bien hubo relación significativa entre la edad y la localización biyugal, siendo ésta más frecuente en edades mayores de 50 años ( $p=0,025$ ). Una de las aportaciones demográficas hasta ahora no descrita, es que en el análisis descriptivo de nuestra muestra determinamos que en los varones la segunda localización en frecuencia era la lengua, mientras que en las mujeres la encía.

La relevancia del conocimiento de la localización gingival como única manifestación del LPO se fundamenta en que concurre con el diagnóstico de la ambigua identidad de la Gingivitis Descamativa en el 75% de los casos, si bien otros diagnósticos de este tipo de gingivopatía corresponden a otras enfermedades de base inmunológica como el penfigoide y el pénfigo. Se da la circunstancia de que esta localización gingival del LPO va acompañada de repercusión en piel con más frecuencia que cuando hay otras localizaciones intraorales (14%), así como la conjuntiva (7%) y en los genitales hasta un 26%<sup>381</sup>. La manifestación simultánea del LPO y genital se ha señalado entre un 3,7 y 19,3% de los pacientes con LP<sup>382</sup>, siendo más frecuente la variedad de liquen ruber plano que la esclerosa<sup>383</sup>. Recordemos que nuestra muestra de liquen vulvar ha sido muy baja coincidiendo con otros autores<sup>384</sup>.

Estudios relacionados con la localización de la encía señalan que llega a aparecer en el 38,4% de los casos, siendo en sus formas blancas en el 42,7%, seguido de las formas mixtas (31,7%) y de las formas rojas en el 25,6%<sup>385</sup>.

Las manifestaciones extraorales de nuestra muestra (10,5%) ha sido muy inferior en relación a otras comarcas como la registrada en Bohemia del 20,5%<sup>386</sup>, sin embargo se ha mantenido más elevada que en Murcia<sup>99</sup>. La afectación un-

gueal corresponde a las cifras aportadas que vinculan a esta afectación con la del 1 al 10% de la literatura<sup>61</sup>.

Recientemente se ha propuesto el término de Liquen plano vulvo-vagino-gingival-piloso<sup>81</sup> para hacer énfasis en la manifestación del liquen plano pluriorificial<sup>77</sup> junto a la afectación del cuero cabelludo, término que podríamos propiciar tan sólo a una de nuestras pacientes (0,46% de la muestra). Esta relación viene auspiciada para poner de relieve la presencia en estos pacientes, de una titulación de anticuerpos antinucleares del epitelio, superior a la de pacientes con otras formas de liquen plano, menos extensas y refratarias.

Son escasos los artículos que hacen referencia a la necesidad de confirmar con biopsia las lesiones genitales. En nuestro caso la aportación fue realizada por la inspección. En la magna cohorte presentada por Belfiore et al<sup>75</sup>, de las muestras más representativas de LP vulvar asociada a la oral, había recogido a 42 mujeres, de los cuales el 16% eran líquenes esclerosos. La prevalencia del LP genital es muy difícil de precisar dado que es seguida y diagnosticada por diferentes especialistas, como se ha citado a ginecólogos, urólogos, dermatólogos y médicos generales. En su patogenia también podría verse implicado el factor hormonal dado que los picos de mayor incidencia coinciden con niveles de estrógenos disminuidos como en la premenarquia y menopausia<sup>383</sup>.

En el presente estudio hemos confirmado que la presencia de los desórdenes tiroideos es más prevalente en los pacientes con LPO que en el grupo control sometido a la investigación, manifestando con un IC de 95%, un odds ratio de 3,06 [1,5380-6,1175], de la misma manera que se vinculó la administración de fármacos antitiroideos con más frecuencia entre los pacientes con LPO que en el grupo control, revelando un OR 3,216 [1,338-7,73].

Aunque la etiología del LPO sigue siendo incierta, ha habido constancia de que muchos trastornos sistémicos se describen asociados al LP tales como el síndrome metabólico diabético<sup>24</sup>, los trastornos mentales<sup>40</sup>, e infecciones virales<sup>13</sup>. El vínculo de estas patologías, en especial las viriásicas con el LPO parece depender de factores geográficos<sup>70</sup>. Por ejemplo, en Europa, la relación entre el virus de la hepatitis C (VHC) y el LPO ha sido más evidente en los países mediterráneos (OR = 7,0) que en los países del norte de Europa (OR = 2,1)<sup>70</sup>. Entre los países asiáticos, particularmente en Japón se ha documentado en los pa-

cientes con LPO una prevalencia del 49% del VHC<sup>387</sup> y sin embargo en un estudio reciente entre la población India, los pacientes con LPO no tenían ninguna evidencia de padecer infección por el VHC<sup>366</sup>.

Esta particularidad geográfica también domina en la disfunción tiroidea, ya que la prevalencia de esta disfunción varía entre las diferentes poblaciones y países, siendo más frecuente en mujeres y de mayor edad<sup>388</sup>. En muchos países de Europa Central consideran al bocio multinodular una enfermedad endémica con una prevalencia entre el 3% y el 6%<sup>389</sup>. Nuestra muestra confirmó que la causa más común de hipotiroidismo en el grupo control y en los casos de LPO fue bocio nodular, seguido de hipotiroidismo subclínico, corroborando la posible existencia de bocio endémico a nivel local.

La relación del LPO con diferentes enfermedades crónicas y autoinmunes ha sido tema de numerosas publicaciones<sup>27</sup>, pero pocas veces estos nexos han sido confirmados de forma significativa<sup>24 28</sup> debido a cofactores genéticos y geográficos o inclusive ambientales, admisibles como responsables. Recientemente se ha reconocido la presencia de la enfermedad celiaca en pacientes con LPO, verificando la tasa de anticuerpos antigliadina y transglutaminasa en el 14,29% de la muestra<sup>390</sup>.

En el transcurso de estos últimos cinco años han sido pocas las investigaciones surgidas sobre la enfermedad tiroidea en los pacientes con liquen plano, sin que se haya revalidado con evidencia científica la asociación epidemiológica de autoanticuerpos tiroideos en pacientes con LPO<sup>34</sup>. Se han descrito en pacientes chinos diagnosticados de LPO, la presencia de anticuerpos antitiroglobulina, antinucleares (ANA), anticélulas parietales gástricas (GPCA), anti-músculo liso (SMA), antitiroglobulina (TGA) y anticuerpos antitiroideos microsomaes (TMA)<sup>391 34</sup>, sugiriendo su asociación con enfermedades autoinmunes y con el hipotiroidismo. Destacaban en este trabajo que los pacientes con LPO que presentaban autoanticuerpos, lo hacían de forma múltiple (varios tipos) entre el 33 y el 51%, algunos órgano-específicos y otros inespecíficos, y en el 28% dos o tres tipos de anticuerpos. Incurriendo en el factor geográfico, en otra población asiática, en el estudio realizado en la Universidad de Chulalongkorn de Bangkok, se asoció significativamente la presencia de ANA en los pacientes con LPO con respecto al grupo control sano<sup>392</sup>.

En línea con estos resultados, Lo Muzio et al<sup>217</sup> manifestaron una relación entre la tiroiditis de Hashimoto y el LPO, y aludieron la posibilidad de que los anticuerpos tiroideos podrían tener la capacidad de desenmascarar epítopes en los queratinocitos exponiéndolos como antígenos del LPO, y reconociéndolos como tales antígenos diana las células T citotóxicas desencadenando el mecanismo inmunogénico del LPO. En dicho trabajo no se pone de relieve de donde son los pacientes, pero los autores pertenecen a Departamentos de Ciencias Orales de diferentes Universidades italianas (Foggia, Palermo, y Bari). Por el contrario, Compilato et al<sup>56</sup> realizaron un estudio transversal en Sicilia, en donde se considera al bocio como enfermedad endémica, y no encontraron ninguna asociación significativa entre la enfermedad tiroidea autoinmune y el LPO. En su muestra de 125 pacientes diagnosticados de tiroiditis de Hashimoto, tan sólo un paciente sufría LPO.

La primera vez que se apuntaba la prevalencia entre los pacientes con LPO de hipotiroidismo fue puesta en conocimiento por Brown et al<sup>50</sup> en el año 1993, y lo hacía con una cifra del 4% en una población de 193 pacientes con LPO de Montreal. Posteriormente se han mencionado otras cifras tan dispares como la de Munde et al en el año 2013, que señalaban un 0,78% de enfermos hipotiroideos en una muestra de 125 pacientes con LPO<sup>87</sup>. Al año siguiente, se publicaron dos estudios procedentes de dos muestras diferentes de la Universidad de Zagreb, apuntándose dos porcentajes distintos, el realizado sobre el grupo de 163 pacientes<sup>173</sup>, la afectación de hipotiroidismo era del 13,7%, y el realizado sobre 563 pacientes<sup>182</sup> el porcentaje de enfermos hipotiroideos era del 6,7% y todos del sexo femenino. Carbone et al reflejaron en el grupo de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide y tiroiditis) la afectación del 1,5% de los 808 pacientes de la Unidad de Medicina Oral del Hospital de Turín (Italia)<sup>226</sup>. Por último destacar la descripción del 0,8% de enfermos hipertiroideos entre los pacientes de la muestra china aportada por Shen et al<sup>369</sup>.

Finalmente subrayar que tras el análisis de la literatura, la prevalencia de patología tiroidea que aportamos en nuestro estudio fue más afín a la presentada por Siponen et al, sobre la población finlandesa en un análisis retrospectivo, siendo del 15,35% y 15% respectivamente. Siponen et al, postulaba un meca-

nismo mediado por la inmunidad común para todos los desórdenes tiroideos todavía por descifrar<sup>53</sup>.

A la vista de nuestros resultados, la patología asociada al LPO ha sido a expensas de patología inflamatoria más que por mecanismos inmunológicos mediante la formación de anticuerpos como en la enfermedad de Hashimoto. El bocio nodular se considera una enfermedad del tiroides, no autoinmune, pero con otras alteraciones inmunológicas como el aumento de las células dendríticas y linfocitos. Las células tiroideas producen muchas citocinas (interleucinas, IL) incluyendo el factor de IL-6 y de necrosis tumoral (FNT), y cuando son estimuladas las células foliculares del tiroides segregan varios factores de crecimiento y moléculas de adhesión intercelular<sup>124</sup>. Las células dendríticas (células de Langerhans), células de linfocitos T y los mastocitos están implicados en la patogénesis del LPO<sup>20</sup>. Los mastocitos liberan mediadores pro-inflamación tales como interleuquinas y factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ )<sup>393</sup>. Como se ha confirmado recientemente en lesiones de LPO, el FNT  $\alpha$  regula las moléculas de adhesión tales como ICAM 1 y VCAM1, permitiendo que los leucocitos se adhieran a la pared del vaso<sup>124</sup>. Y estos mecanismos están presentes ambas patologías, en el LPO y en la enfermedad tiroidea pudiendo representar la actividad cíclica y la cronicidad de las mismas.

La importancia del conocimiento y diferenciación entre el liquen plano oral y la reacción liquenoide se argumenta en que en la última década se ha aportado un incremento de la malignización de las reacciones liquenoides, cifrándose en el metaanálisis elaborado por Fitzpatrick en el año 2013 de un 3,2% y estabilizándose el porcentaje de malignización del LPO, que por término medio es de 1,09%, pero cuyas cifras oscilan entre el 0 y el 3,5%. Estos valores se han ido incrementando hasta junio de este mismo año, momento en que se publicaba la malignización de las RL en un porcentaje del 4,4%, y mientras que del LPO idiopático del 1,2%<sup>394</sup>. Este acrecentamiento se podría asumir en parte a que la reacción liquenoide empieza a ser más prevalente que el liquen plano oral, dentro de la patología oral, siendo ambas las de mayor frecuencia en la mucosa oral<sup>363</sup>.

Las primeras descripciones más detalladas sobre las reacciones liquenoides fueron realizadas durante la II Guerra Mundial, laceraciones que ocurrían tras la ingesta de fármacos antimaláricos como la quinacrina y metacrina<sup>395</sup>. A partir de entonces se ha sugerido que como criterio clínico definitorio de RL es la afectación unilateral, motivo por el que no incluimos esa posibilidad en nuestro estudio.

Un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de trastornos tiroideos es la levotiroxina, una hormona tiroidea sintética. El tratamiento con levotiroxina entre la población general oscila entre el 0,6% y el 5%. Los resultados registrados en el presente estudio se encontró un porcentaje de pacientes tratados con Tiroxina del 3,25% (OR 3,21; IC: 1,72 a 5,98) considerándolo por tanto como un término medio, y coincidiendo estas cifras con lo observado en otras zonas españolas donde ha sido señalado que la prevalencia de hipotiroidismo tratado fue de 3,34%<sup>396</sup>.

De los tres estudios que versan sobre la asociación de liquen plano en pacientes tratados con L-tiroxina, la prevalencia en su manifestación varió del 4% a 45%<sup>49 311 397</sup>. Las diferencias observadas podrían estar relacionadas primero con el diseño del estudio, el de más prevalencia era prospectivo y se definían los criterios histológicos mediante biopsia pero no los clínicos, y en segundo lugar con la distribución geográfica escandinava<sup>49 311</sup>.

Fundamentalmente son dos los estudios contradictorios que han surgido recientemente sobre el efecto liquen vs reacción liquenoide respecto a la levotiroxina. Sobre los datos seleccionados de la historia clínica, en el estudio de Robledo-Sierra et al<sup>311</sup>, el 8,9% de los pacientes con LPO y el 2,5% de los controles estaban usando levotiroxina sódica, sin especificar qué patología tiroidea presentaban o el motivo por el que la tomaban. Por el contrario Siponen et al<sup>53</sup>, en su metodología retrospectiva hace dos grupos los hipotiroideos y los no hipotiroideos, sin más aclaraciones, llegando a la conclusión de que la L-tiroxina no tiene *per se* efectos para desencadenar LPO o RL (OR 0,94).

Basándonos en nuestros hallazgos podemos concluir que los pacientes con LPO están más expuestos a padecer la enfermedad tiroidea, especialmente el hipotiroidismo, que la población general. Nuestro análisis es el punto de partida para considerar al LPO y la enfermedad tiroidea como desórdenes comórbidos,

si bien se necesitarían más estudios para corroborar esta hipótesis y enmarcar a ambas enfermedades como síndromes metabólicos. A la vista de nuestras observaciones sobre el posible factor que pudiera desencadenar la ingesta de la Tiroxina, la única forma que daría validez al estudio de la asociación de la enfermedad tiroidea y el LPO sería aquel en el que se incluya enfermos con bocio eutiroideo e hipotiroidismo subclínico.

## **CONCLUSIONES**

## VII. CONCLUSIONES

1.- Dado que el liquen plano oral ha prevalecido en mujeres mediante una relación de 2/1 y en la quinta década de la vida sin que exista significación estadística que evidencie la inclinación por un género, ratificaría una vez revisada la literatura, que la edad y el sexo son variables independientes que se rigen bajo patrones universales sin que se pueda asignar un claro factor geográfico que lo respalde.

La ausencia de diferencias significativas entre el grupo control y el de pacientes con liquen plano oral respecto al hábito tabáquico ( $p=0,061$ ), y la presencia de diferencias con el hábito alcohólico ( $p=0001$ ) pero propendiendo a ser más elevado el número de pacientes bebedores en el grupo control, el papel patogénico de estos comportamientos quedaría acotado en el contexto general del LPO.

2.- La revelación del estudio analítico, poniendo de manifiesto la relación estadísticamente significativa de la forma clínica, tendiendo la forma pápulo-reticular a manifestarse en la edad menor de 50 años ( $p=0,009$ ), en el sexo masculino ( $p=0,000$ ) y con el hábito tabáquico ( $p=0,016$ ), abre una puerta de investigación que recaería sobre la celeridad tisular epitelial bajo el estímulo de este factor tóxico en función del género y que diferenciaría su vínculo patogénico entre las formas blancas y rojas del LPO.

3.- El hallazgo de una asociación estadísticamente significativa entre presentar un desorden tiroideo y padecer liquen plano oral ( $p=0,001$ ), con un odds ratio de 3,06 (1,5380-6,1175), corroboraría la hipótesis de que ambas enfermedades discurren hacia la comorbilidad.

4.- Basándonos en que nuestros pacientes han sido diagnosticados bajo el método uniforme propuesto por van der Waal y van der Meij para el LPO y las RL, y alcanzando una asociación estadísticamente significativa entre la administración de hormona tiroidea y padecer liquen plano oral ( $p=0,006$ ), con un Odds

ratio de 3,216 (1,338-7,73), sancionaría la hipótesis de que la ingesta de este fármaco complementario sería capaz de desarrollar lesiones sobre la mucosa oral con criterios de LPO idiopático.

5- La constatación mediante el análisis multivariante de una mayor asociación de los desórdenes tiroideos en las mujeres que padecen LPO, sería el punto de partida que expone la exigencia de nuevos estudios que clarifiquen la necesidad de solicitar, los niveles de Hormona Tiroidea Estimulante y Hormona Tiroxina T4 en los pacientes con LPO del sexo femenino de forma preventiva al control de las enfermedades tiroideas que pudieran acompañarle.

## BIBLIOGRAFÍA

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> **Arndt KA.** Liquen plano. En. . Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina General. Buenos Aires: Ed.Médica Panamericana S.A. 1997; 2:1189-99.
- <sup>2</sup> **Williams TR, Haider-Shah H.** Diffuse esophageal stricture secondary to esophageal lichen planus. *Abdom Imaging.* 2005; Jan 20.
- <sup>3</sup> **Eisen Drore.** The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88 (4): 431-6.
- <sup>4</sup> **Shaikh ZI, Arfan-ul-Bari, Mashhood AA, Qayyum A, Latif-ur-Rahman.** Mucosal **lichen planus** simultaneously involving **oral** mucosa, conjunctiva and larynx. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010; 20(7):478-9.
- <sup>5</sup> **Bagán Sebastian JV, Vega Sempere F.** Patología de la mucosa oral. Barcelona: Syntex Latino S.A. 1989; 84-91.
- <sup>6</sup> **Bermejo- Fenoll A., López-Jornet, P.** Liquen plano oral. Naturaleza, aspectos clínicos y tratamiento. *RCOE* 2004; 9: 395-408.
- <sup>7</sup> **Mason D.** First Oral Medicine World Workshop. *J Oral Pathol* 1989; 18: 18-20. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014; 22(2):97-102.
- <sup>8</sup> **Garcia-Pola MJ, Martinez AI, Gonzalez García M.** Risk factors for oral soft tissue lesions in an adult Spanish populations. *Community Dent Pral Epidemiolo* 2002; 30: 277-85.
- <sup>9</sup> **McCartan BE, Healy CM.** The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathopl* 2008; 37: 447-53.
- <sup>10</sup> **Silverman S, Gorsky M, Lozada- Nur FA.** Prospective follow up study of 570 patients with oral lesions of lichen planus: persistents, remissions and malignant associations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 30-4.

- 
- 11 **Eisen D.** The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:207-14.
  - 12 **Jing-Ling X, Ming-Weng F, Shuo-Zhi W, xin-Ming C, Juan L, li W.** A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med.* A cl study of 674 patients with oral lichen planus in China .*J Oral Pathol Med.* 2005; 34(8):467-72.
  - 13 **Bagan JV, Ramón C, González L, Diago M, Milián MA, Cors R, Liona E, Cardona F, Jiménez Y:** Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 85:532-6.
  - 14 **Bagan J, Pilato D, Paderni C, et al.** Topical Therapies for oral lichen planus management and their efficacy: A narrative review. *Current Pharmaceutical design .*2012; 18(34): 5470-80.
  - 15 **López-Jornet P, Camacho-Alonso F.** Quality of life in patients with oral lichen planus. *J Eval Clin Pract.* 2010 Feb; 16(1):111-3. doi: 10.1111/j.1365-2753.2009.01124.x.
  - 16 **Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D.** Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC-press; 2005.
  - 17 **Van der Waal I.** Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncology.* 2009; 45(4–5):317–23.
  - 18 **Scully C, Carrozzo M.** Oral mucosal disease: lichen planus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008; 46(1): 15–21.
  - 19 **Van der Meij E, KP, Schepman, LE, van der Wall JE, Bezemer PD.** A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1999; 88(3):307-10.

- 
- <sup>20</sup> **Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, and Salum FG:** Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol.* 2013; 58:1057-69.
- <sup>21</sup> **Mollaoglu N.** Oral lichen planus: a review. *British Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2000; 38: 370-77.
- <sup>22</sup> **Srinivas K, Aravinda K, Ratnakar P, Nigam N, Gupta S:** Oral lichen planus - Review on etiopathogenesis. *Natl J Maxillofac Surg* 2011; 2:15-16.
- <sup>23</sup> **Lavanya N, Jajanthi P, Rao U, Ranganathan K.** Oral lichen planus: an update on pathogenesis and treatment. *Br J Oral Maxillofac Pathology.* 2011; 15:127-32
- <sup>24</sup> **Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, García-Pola MJ:** Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Med Oral* 2002; 7:121-9.
- <sup>25</sup> **Aliko A, Alushi A, Tafaj A, Lela F.** Oral mucosa involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Int Dent J.* 2010; 60:353-8.
- <sup>26</sup> **López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodríguez-Martínes MA:** Alterations in serum lipid profile patterns in oral lichen planus: a cross-sectional study. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13:399-404.
- <sup>27</sup> **Likar-Manookin K, Stewart C, Al-Hashimi I, Curtis W, Berg K, Cherian K, Lockhart PB, Brennan MT:** Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjogren's syndrome. *Oral Dis* 2013; 19:598-603.
- <sup>28</sup> **López-Jornet P, Parra-Perez F, Pons-Fuster A:** Association of autoimmune diseases with oral lichen planus: a cross-sectional, clinical study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:895-9.
- <sup>29</sup> **Shao C, Huo N, Zhao L, Gao Y, Fan X, Zheng Y, Wang L, Lu H, Xu X, Guo X:** The presence of thyroid peroxidase antibody of IgG2 subclass is a risk factor for thyroid dysfunction in chronic hepatitis C patients. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:717-22.
- <sup>30</sup> **Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A:** The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012; 32:73-8.

- 
- <sup>31</sup> **Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, Clemente EL, Vasconcellos MD, Pereira LC Jr, Pacheco FF, Braga TG, Bello LD, Soares JO, Dos Santos SC, Campos VP, Gomes MB:** Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5:58-62.
- <sup>32</sup> **Abrol E, González-Pulido C, Praena-Fernández JM, Isenberg DAA** retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjogren's syndrome: 25-year experience. *Clin Med.* 2014; 14:157-64.
- <sup>33</sup> **Willard DL, Leung AM, Pearce EN:** Thyroid function testing in patients with newly diagnosed hyperlipidemia. *JAMA Intern Med* 2014; 174:287-9.
- <sup>34</sup> **Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A:** Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:48-54.
- <sup>35</sup> **Niedermeier W, Huber M, Fischer D, Beier K, Müller N, Schuler R, Brinninger A, Fartasch M, Diepgen T, Matthaeus C, Meyer C, Hector MP:** Significance of saliva for the denture-wearing population. *Gerodontology* 2000; 17:104-18.
- <sup>36</sup> **Muralidharan D, Fareed N, Pradeep PV, Margabandhu S, Ramalingam K, Ajith Kumar BV:** Qualitative and quantitative changes in saliva among patients with thyroid dysfunction prior to and following the treatment of the dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115:617-23.
- <sup>37</sup> **Gaitonde D, Rowley K, Sweenwy L.** Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician* 2012; 1; 86:244-251.
- <sup>38</sup> **Bunevicius R, Velickiene D, Prange AJ Jr.** Mood and anxiety disorders in women with treated hyperthyroidism and ophthalmopathy caused by Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005; 27(2):133-9.
- <sup>39</sup> **Kamble MT, Nandedkar PD, Dharme PV, L LS, Bhosale PG.** Thyroid function and mental disorders: an insight into the complex interaction. *J Clin Diagn Res.* 2013 Jan; 7(1):11-4. doi:10.7860/JCDR/2012/4861.2656. Epub 2013 Jan 1.

- 
- <sup>40</sup> **Vallejo MJ, Huerta G, Cerero R, Seoane JM.** Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. *Dermatology*. 2001; 203(4):303-7.
- <sup>41</sup> **Araujo Alonso M.** Las revisiones sistemáticas (I). *Medwave* 2011 Nov;11(11):e5220 doi: 10.5867/medwave.2011.11.5220
- <sup>42</sup> **Primo J.** Niveles de evidencia y grados de recomendación. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día* 2003; 2:39-42.
- <sup>43</sup> **Molina Arias M, Ochoa Sangrador C.** Estudios observacionales (III). Estudio de casos y controles. *Evid Pediatr* 2014; 10: 33-29.
- <sup>44</sup> **von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP;** Iniciativa STROBE.[The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [STROBE] statement: guidelines for reporting observational studies].*Gac Sanit*. 2008 Mar-Apr; 22(2):144-50.
- <sup>45</sup> **von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP;** Iniciativa STROBE.[The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies].*Rev Esp Salud Publica*. 2008 May-Jun;82(3): 251-9
- <sup>46</sup> **Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M;** STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg*. 2014 Dec; 12(12):1500-24. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.014. Epub 2014 Jul 18.
- <sup>47</sup> **von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP;** STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies.*Int J Surg*. 2014 Dec; 12(12):1495-9. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013. Epub 2014 Jul 18.
- <sup>48</sup> **Soy M, Guldiken S, Arikan E, Altun BU, Tugrul A.** Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int*. 2007 Apr; 27(6):575-7.

- 
- <sup>49</sup> **Kragelund C, Thomsen CE, Bardow A, Pedersen AM, Nauntofte B, Reibel J, Torpet LA:** Oral lichen planus and intake of drugs metabolized by polymorphic cytochrome P450 enzymes. *Oral Dis* 2003; 9:177-87.
- <sup>50</sup> **Brown RS, Bottomley WK, Puente E, Lavigne GJ.** A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22(2):69-72.
- <sup>51</sup> **Garcia-Pola MJ, Huerta G.** Anxiety as an etiologic factor in oral lichen planus. *Med Oral.* 2000 Jan-Feb; 5(1):7-13.
- <sup>52</sup> **Martínez Díaz-Canel AI, García-Pola Vallejo MJ.** Epidemiological study of oral mucosa pathology in patients of the Oviedo School of Stomatology. *Med Oral.* 2002 Jan-Feb; 7(1):4-9, 10-6.
- <sup>53</sup> **Siponen M, Huuskonen L, Läärä E, Salo T:** Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 319-24.
- <sup>54</sup> **Lin HP, Wang YP, Chía JS, Sun A:** Modulation of serum anti-thyroglobulin and anti-thyroid microsomal autoantibody levels by levamisole in patients with oral lichen planus. *J Formos Med Assoc* 2011; 110:169-74.
- <sup>55</sup> **Lo Muzio L, Santarelli A, Campisi G, Lacaíta M, Favia G:** Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found. *Clin Oral Investig.* 2013; 17:333-6.
- <sup>56</sup> **Compilato D, Paderni C, Di Fede O, Gulotta G, Campisi G:** Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study: "A different finding from a Mediterranean area". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111:12-3.
- <sup>57</sup> **Atanaskova Mesinkovska N, Brankov N, Piliang M, Kyei A, Bergfeld WF:** Association of lichen planopilaris with thyroid disease: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:889-92.
- <sup>58</sup> **Wilson E.** On leichen planus. *J Cut Med Dis Skin.* 1869; 3:117-32.

- <sup>59</sup> **Gupta S and Jawanda MK**: Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian J Dermatol.* 2015;60(3): 222–229. doi: 10.4103/0019-5154.156315.
- <sup>60</sup> **González-Moles MA, Rodríguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Morales-García P.** Liquen plano oral .*RCOE* 2000; 5 (3): 255-69.
- <sup>61</sup> **Gorouhi F, Davari P, Fazel N.** Cutaneous and mucosal lichen planus: A Comprehensive Review of clinical subtypes, Risk factors, diagnosis and prognosis. *Review. The Scientific World Journal.* 2014; 30; 2014:742826. doi 10.1155/2014/742826
- <sup>62</sup> **Le Cleach L, Chosidow O.** Lichen Planus. *N Engl J Med* 2012; 366: 723-32.
- <sup>63</sup> **Huber MA.** Oral lichen planus. *Quintessence Int* 2004; 35: 731-52.
- <sup>64</sup> **Edwards PC, Kelsch R.** Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc.* 2002; 68(8):494-9.
- <sup>65</sup> **Fellner M.** Lichen planus. *Int J Dermatol* 1980; 13: 71-5.
- <sup>66</sup> **Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K.** Number V Oral lichenplanus: clinical features and management. *Oral Dis.* 2005 .Nov; 11(6):338-49. Review. PubMed PMID: 16269024.
- <sup>67</sup> **Swan RH.** Oral lichen planus with associated nail changes. *J Oral Med.* 1982; 37(1):23-6. PubMed PMID: 6953170.
- <sup>68</sup> **Tayyebi Meibodi N, Asadi Kani F, Nahidi Y, Bordbar Azari J, Sadeghian H.**Lichen planopilaris: histopathological study of vertical sections of scalp biopsies in 44 patients.*Iran Red Crescent Med J.* 2012; 14(8):501-2.
- <sup>69</sup> **Ujjawal Khurana, Kaushik Majumdar, Dinesh Asati,<sup>1</sup> Deepti Joshi, Gari-ma Goel, and Neelkamal Kapoor.** Lichen Planopilaris with Autoimmune Thyroiditis *Int J Trichology.* 2015; 7(2): 87–89.
- <sup>70</sup> **Baccaglini L, Thongprasom K, Carrozzo M, Bigby M.** Urban legends series: lichen planus.*Oral Dis.* 2013; 19(2):128-43.

- 
- <sup>71</sup> **Scully C, El-Kom M.** Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathology* 1985; 14:431-58.
- <sup>72</sup> **Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada Nur F, Giannoti K.** A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg* 1991; 72:665-70.
- <sup>73</sup> **Lozada-Nur F, Miranda C.** Oral Lichen Planus: topical and systemic therapy. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16:295-300.
- <sup>74</sup> **M. Davarmanesh, A. Samsami Dehaghani, Z. Deilami, A. Monabbati, and L. Dastgheib** Frequency of Genital Involvement in Women with Oral Lichen Planus in Southern Iran. *Dermatol Res Pract.* 2012; 2012: 365230.
- <sup>75</sup> **Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, Campisi G, Amaru GS, De Cantist S, Maresi E.** Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *British Journal of Dermatology.* 2006; 155(5):994–998.
- <sup>76</sup> **Eisen D.** The vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus. The clinical characteristics of 22 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130:1379-82.
- <sup>77</sup> **Bermejo A, jo MD, Román P, Botella R, Bagán JV.** Lichen planus with simultaneous involvement of the oral cavity and genitalia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* .1990; 69: 209-16.
- <sup>78</sup> **Ramer MA, Altchek A, Deligdisch L, Phelps R, Montazem A, Buonocore PM.** Lichen planus and the vulvovaginal-gingival syndrome. *J Periodontol.* 2003; 74:1385-93.
- <sup>79</sup> **Oliveira JP, Uribe NC, Abulafia LA, Quintella LP.** Esophageal lichen planus. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(3):394-6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153255. Epub 2015 Jun 1.
- <sup>80</sup> **Kirsch M.** Esophageal lichen planus: a forgotten diagnosis. *J Clin Gastroenterol.* 1995; 20(2):145-6. PubMed PMID: 7769197.
- <sup>81</sup> **Olszewska M, Banka-Wrona A, Skrok A, Rakowska A, Górska R, Solomon LW, Rudnicka L.** Vulvovaginal-gingival Lichen Planus: Association

- with Lichen Planopilaris and Stratified Epithelium-specific Antinuclear Antibodies. *Acta Derm Venereol*. 2015 May 27.
- <sup>82</sup> **Ingafou M, Leao JC, Porter SR, Scully C.** Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Dis*. 2006; 12(5):463-8. PubMed PMID: 16910916
- <sup>83</sup> **Sousa FA, Rosa LE.** Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008; 74(2):284-92. .
- <sup>84</sup> **Van Dis M., Parks E.,** Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg, Oral Med, Oral Path*. 1995; 79:696-700.
- <sup>85</sup> **Eisen D.** The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin*. 2003; 21(1):79-89. Review. PubMed PMID: 12622270.
- <sup>86</sup> **Pakfetrat A, Javadzadeh-Bolouri A, Basir-Shabestari S, Falaki F.** **Oral Lichen Planus:** a retrospective study of 420 Iranian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14(7):E315-8.
- <sup>87</sup> **Munde AD, Karle RR, Wankhede PK, Shaikh SS, Kulkurni M.** Demographic and clinical profile of oral lichen planus: A retrospective study. *Contemp Clin Dent*. 2013; 4(2):181-5. doi: 10.4103/0976-237X.114873.
- <sup>88</sup> **Tovaru S, Parlatescu I, Gheorghe C, Tovaru M, Costache M, Sardella A.** Oral lichen planus: a retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2):e201-6
- <sup>89</sup> **Strauss R, Fattose L, Soltani K.** The association of mucocutaneous lichen planus and chronic liver disease. *Oral Med Oral Pathol* 1989 ; 68 :406-10
- <sup>90</sup> **Kumar V, Garg BR, Baruah MC, Vasireddi SS.** Childhood lichen planus. *J Dermatol* 1993; 20: 175-7.
- <sup>91</sup> **Pandhi D, Singal A, and Bhattacharya SN:** Lichen planus in childhood: a series of 316 patients. *Pediatr Dermatol*. 2014; 31:59-67.
- <sup>92</sup> **Eisen D.** Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin*. 2003; 21(1):91-8, vi-vii. Review. PubMed PMID: 12622271.

- 
- <sup>93</sup> **Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G et al** .Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis* 2009; 15:235-43.
- <sup>94</sup> **Bagán-Sebastián JV, Milián-Masanet MA, Peñarrocha-Diago M, Jiménez Y**.A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50(2):116-8.
- <sup>95</sup> **Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L**.A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34(8): 467-72.
- <sup>96</sup> **Kaplan I, Ventura-Sharabi Y, Gal G, Calderon S, Anavi Y**.The dynamics of oral lichen planus: a retrospective clinicopathological study. *Head Neck Pathol.* 2012; 6(2):178-83.
- <sup>97</sup> **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.* 1990; 70(2):165-71.
- <sup>98</sup> **Carrozzo M., Brancatello F., Dametto E., Arduino P., Pentenero M., Rendine S., Porter S.R., Lodi G., Scully C., Gandolfo S**.Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: Is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2005 34:4(204-208)
- <sup>99</sup> **Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sánchez N**: A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med.* 2010; 39:491-6.
- <sup>100</sup> **Roospashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, et al**. Pathogenesis of oral lichen planus – a review. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 2010; 39(10):729–34.
- <sup>101</sup> **Bermejo Fenoll A, Oñate Sánchez RE, Lopez Jornet P, Sanchez Pérez A**. Liquen plano familiar: Presentación de nuevos casos clínicos. *Avanc Odontoestomatol.* 1993; 9:41-6.

- 
- <sup>102</sup> **Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N.** Premalignance of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain. *Oral Oncology*. 2009; 45(8):54–6.
- <sup>103</sup> **Porter SR, Coluda P, Scully C, Bidwell J, Porter S.** Class I and II antigens in British patients with oral lichen planus. *Oral Surg* 1993; 75:176-180.
- <sup>104</sup> **Lin SC, Sun A.** HLA and DQ antigens in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 1990;19:298-300
- <sup>105</sup> **Carrozzo M, Elia A, Mereu V, Dametto E, Fasano M, Broccoletti R, et al.** HLA-C/KIR genotypes in oral lichen planus patients infected or non-infected with hepatitis C virus. *Oral Diseases* 2011; 17:309–13.
- <sup>106</sup> **Scully C, Ettinger RL.** The influence of systemic diseases on oral health care in older adults. *J Am Dent Assoc*. 2007 Sep; 138 Suppl: 7S-14S. Review. Erratum in: *J Am Dent Assoc*. 2008; 139(3):252-3. PubMed PMID: 17761840.
- <sup>107</sup> **Giannotti B, De Panfilis G, Manara GC, Allegra F.** Macrophage and lymphocyte interaction in lichen planus. An electron microscopic and immunocytochemical study. *Arch Dermatol*. 1983;275:35-40
- <sup>108</sup> **Sklavounou Andrikopoulou A.** The immune pathogenesis of lichen planus. *Hell Period Stomat gnathopathoprosopike Cheir*. 1990; 5:69-76.
- <sup>109</sup> **Farhi D, Dupin N.** Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, Part I: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2010; 28(1):100–8.
- <sup>110</sup> **Boisnik 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*. 1990; 70: 462-465.
- <sup>111</sup> **Jungell P, Konttinen YT, Nortamo P, Malmstrom M.** Immunoelectron microscopic study of distribution of T cell subsets in oral lichen planus. *Scand J Dent Res*. 1989; 97:361-367.

- 
- <sup>112</sup> **Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W.** Immunologic aspect of dermal and oral lichen planus. A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 83: 358-66.
- <sup>113</sup> **Bascones Ilundain C, González-Moles MA, Campo-Trapero J, Bascones-Martínez A.** Liquen plano oral. Mecanismos apoptóticos y posible malignización. *Avances en Odontoestomatología*. 2006; 22: 21-31.
- <sup>114</sup> **Bascones -Ilundain C, González-Moles MA, Carrillode Albornoz A, Bascones MArtinez A.** Liquen Plano Oral (I). Aspectos clínico, etiopatogénicos y epidemiológicos. *Av de ODontoestomatología*. 2006; 22: 11-19.
- <sup>115</sup> **Jungell P.** Oral lichen planus. A review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1991; 20(3):129-35. Review. PubMed PMID: 1890319.
- <sup>116</sup> **Scully C, Mignogna M.** Oral mucosal disease: pemphigus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 46(4):272-7. Epub 2007 Sep 17. Review. PubMed PMID: 17870218.
- <sup>117</sup> **Perales Teijo I, Viñuela Sandoval J, Riobóo García R.** Etiopatogenia del Liquen Plano.Revisión. *Arch Odontoestomatol*. 1987; 4:3-8.
- <sup>118</sup> **Hedberg N, Hunter N.** A semi-quantitative assessment of the histopathology of oral lichen planus. *J Oral Pathol*. 1986; 15:268-272.
- <sup>119</sup> **Lu R, Zeug X, Lin M, Long L, Dun H, et al.** Overexpression and selectively regulatory roles of IL-23/IL17 Axis in the lesions of oral lichen planus. *Mediators Inflammation*. 2014; do.org/10.1155/2014.
- <sup>120</sup> **Pouralibaba F, Babaloo Z, Pakdel F, Aghazadeh M.** Serum Level of Interleukin 17 in Patients with Erosive and Non erosive Oral Lichen Planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2013; 7(2):91-4.
- <sup>121</sup> **Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M.** The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002; 13(4):350-6.
- <sup>122</sup> **Lavana N, P Jayanthi, Umadevi K Rao, and K Ranganathan.** Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011; 15(2): 127–132.

- 
- <sup>123</sup> **Carrozzo M, Thorpe R.** Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatologica* 2009; 58: 519-37.
- <sup>124</sup> **Seyedmajidi M, Shafae S, Bijani A, Bagheri S.** VCAM1 and ICAM1 expression in **oral lichen planus**. *Int J Mol Cell Med.* 2013; 2(1):34-40.
- <sup>125</sup> **Pearl LH, Prodromou C.** Structure and mechanism of Hsp90 molecular chaperone machinery. *Annual Review of Biochemistry* 2006; 75:271–94.
- <sup>126</sup> **Chaiyarit P, Kafrawy AH, Miles DA, Zunt SL, Van Dis ML, Gregory RL.** Oral lichen planus: an immunohistological study of heat shock proteins (HSPs) and cytokeratins (CKs) and a unifying hypothesis of pathogenesis. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 1999; 28(5):210–5.
- <sup>127</sup> **Miller TN, Gibberd DB.** Myasthenia gravis, ulcerative colitis and lichen planus. *Proc Roy Soc Med* 1971; 74:807.
- <sup>128</sup> **Collet E, Dalac S, Brichon P.** The association of lichen planus and primary Gougerot-Sjögren syndrom. *Ann Dermatol Venereol* .1989; 116:483-486.
- <sup>129</sup> **Zijdenbos LM, Starimk TM, Spronk AC.**Ulcerative lichen planus with associated sicca syndrome and good therapeutic result of skin grafting. *J Am Acad Dermatol.* 1985; 13: 667-668.
- <sup>130</sup> **Dhawan SS, Fields K.** Lichen planus and ulcerative colitis, is there a relationship? *Int J Dermatol* 1989; 28:534.
- <sup>131</sup> **Shioara T, Hayakarwa J, Nagashima M.** Psoriasis and lichen planus; coexistence in a sinle patient. Are both diseases mutually exclusive?. *Dermatologica.* 1989; 179: 178-182.
- <sup>132</sup> **Vasiliev VN, Urmamcheev L, Manizer NM.**Thymoma associated with lichen planus. *Vestn Khir* 1990; 144:44-46.
- <sup>133</sup> **Cecchi R, Brunetti L, Troiano G, Pavesi M Giomi A.** Lichen planus/lupus erithematosus overlap syndrome. *G Ital Dermatol Venereol.*1990; 125: 345-348.
- <sup>134</sup> **Rossi A, Uzzauto MT.** Association of lichen planus and discoid lupus erythematosus. A clinical and histopathological study of 2 cases. *G Ital Dermatol Venereol.* 1990; 125: 583-591.

- 
- <sup>135</sup> **Fortune F, Buchaman JA.** Oral lichen planus and celiac disease (letter). *Lancet* .1993; 341: 1154-1155.
- <sup>136</sup> **Scully C, Porter SR, Eveson JW.** Oral lichen planus and celiac disease (letter). *Lancet* 1993; 26:341
- <sup>137</sup> **Del Olmo JA, Bagán JV, Rodrigo JM.** Oral lichen planus and hepatic cirrhosis (letter) .*Ann Intern Med* 1989; 110:666
- <sup>138</sup> **Bagan JV, Aguirre JM, Del Olmo JA, Milián A, Peñarrocha M, Rodrigo JM, Cardona F.** Oral lichen planus and chronic liver disease: A clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 78: 337-342.
- <sup>139</sup> **Qiao J, Zhou G, Ding Y, Zhu D, Fang H.** Multiple paraneoplastic syndromes: myasthenia gravis, **vitiligo**, alopecia areata, and **oral lichen planus** associated with thymoma. *J Neurol Sci*. 2011; 15; 308(1-2):177-9.
- <sup>140</sup> **Hulimavu SR, Mohanty L, Tondikulam NV, Shenoy S, Jamadar S, Bhadranna A.** No evidence for *Helicobacter pylori* in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2014; 43(8):576-8. doi: 10.1111/jop.12194. Epub 2014 Apr 25. PubMed PMID: 24761808.
- <sup>141</sup> **Shimoyama T, Oiré N, Kato T, Kanebo T, Komiyama K.** *Helicobacter Pylori* in oral ulcerations. *J Oral Sci*. 2000; 42:225-9.
- <sup>142</sup> **Zenouz AT, Mehdipour M, Heydarlou MJ, Gholizadeh N.** Relationship between lichen planus and *Helicobacter pylori* infection. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect*. 2010; 4:17-20.
- <sup>143</sup> **Hatchuel DA, Peters E , Lemmer J, Hille JJ, Mc Gaw WT.** *Candida* infection in oral lichen planus. *Oral Surg* 1990; 70: 172-175.
- <sup>144</sup> **Gorsky M, Raviv M, Moskona D, Laufer M, Bodner L.** Clinical characteristic and treatment of patients with oral lichen planus in Israel. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 82: 644-649.
- <sup>145</sup> **Jontell M, Watts S, Wallstrom M, Levin L, Sloberg K.** Human papiloma virus in erosive oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 1990; 19:273-277.

- 
- <sup>146</sup> **Giovanni Lodi, Scully C, Carrozzo et al.** Current controversias in oral lichen planus: Report o fan internacional consensos meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.* 2005; 100:40-51.
- <sup>147</sup> **Gonzalez Moles MA, Ruiz Avila I, Ceballos A.** Liquen plano erosivo de la mucosa oral, su relación con genomas del virus del herpes simple tipo 1 y 2. Estudio mediante hibridación in situ. *Revista vasca de Odontoestomatología.* 1992; 5:223-225.
- <sup>148</sup> **Young SK, Min KW.** In situ DNA hybridization analysis of oral papilomas, leukoplakias, and carcinomas for human papillomavirus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 71(6):726-9.
- <sup>149</sup> **Miller CS, White DK, Royse DD.** In situ hybridization analysis of human papillomavirus in orofacial lesions using a consensus biotinylated probe. *Am J Dermatopathol.* 1993; 15(3): 256-9.
- <sup>150</sup> **Maitland NJ, Cox MF, Lynas C, Prime SS, Meanwell CA, Scully C.** Detection of human papillomavirus DNA in biopsies of human oral tissue. *Br J Cancer.* 1987; 56(3):245-50.
- <sup>151</sup> **Szarka K, Tar I, Fehe´ r E, et al.** Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential. *Oral Microbiology and Immunology.* 2009; 24:314–8.
- <sup>152</sup> **Mattila R, Rautava J, Syrjänen S.** Human papillomavirus in oral atrophic lichen planus lesions. *Oral Oncol.* 2012; 48(10):980-4.
- <sup>153</sup> **Andreasen JO:** Oral Lichen Planus.A clinical evaluation of 115 cases.*Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*1968; 25:31-42.
- <sup>154</sup> **Göran Hampf BGC, Malmstrom MJ, Aslberg VA.** Psychiatric disturbance in patients with oral planus. *Oral Surg.* 1987; 63:429-432.
- <sup>155</sup> **Brodman K, Erdman AJ, Lorge J, Wolff G, Broadbent TH.** The Cornell medical index: an adjunct to medical interview. *JAMA .*1949; 140:530-534.

- 
- <sup>156</sup> **Blanco Carrión A, Otero Rey E, Diniz Freitas M, Antunez López J, García GarcíaA, Gándara JM.** Patología sistémica y manifestaciones cutáneas en el liquen plano oral. Archivos de Odontoestomatología. 2002; 18:8:562-71.
- <sup>157</sup> **Matesanz Pérez P, Bascones Martínez A.** Liquen plano: revisión de la literatura actual. Avances en Odontoestomatología. 2008; 25: 99-114.
- <sup>158</sup> **Girardi C, Luz C, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Nunes MLT, Salum FG.** Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. Archives of Oral Biology. 2011; 56(9):864–8.
- <sup>159</sup> **Rodstrom PO, Jontell M, Hakeberg M, Berggren U, Lindstedt G.** Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. Journal of Oral Pathology and Medicine. 2001; 30(5):257–63.
- <sup>160</sup> **Eisen D.** The therapy of oral lichen planus. Crit Rev Oral Biol Med. 1993; 4(2):141-58.
- <sup>161</sup> **McCartan BE, Jontel M, Jungell P.** Meeting Report. Third European Congress of Oral Medicine. Oral Dis. 1997; 3:43-8.
- <sup>162</sup> **Ramón-Fluixa C, Bagan-Sebastian J, Milian-Masanet M, Sculy C.** Periodontal status in patients with oral lichen planus: a study of 90 cases. Oral Dis. 1999; 5:303-6.
- <sup>163</sup> **Palle Holmstrup, Annette Westborg and Jytte Westergaard.** Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990; 69:585-90.
- <sup>164</sup> **Guiglia R, Di Liberto C, Pizzo G, Picone L, Lo Muzio L, Gallo PD, Campisi G, D'Angelo M.** A combined treatment regimen for desquamative gingivitis in patients with oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 2007 Feb; 36(2):110-6.
- <sup>165</sup> **Blanco Carrión A, Otero Rey EM, Peñamaría-Mallón M, Blanco-Carrión A.** Desórdenes orales potencialmente malignos. Manifestaciones clínicas. Revista del Ilustre Consejo General de Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de España (RCOE) 2013; 18:101-110.

- 
- <sup>166</sup> **Grupo italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia.** Epidemiological evidence of the association between lichen planus and two immune-related diseases: alopecia areata and ulcerative colitis. *Arch Dermatol.* 1991; 127:688-91.
- <sup>167</sup> **Scully CM.** Recent advances in oral medicine. *Br J Hosp Med.* 1980; 23(5):490, 492, 494 passim. Review. PubMed PMID: 6992894.
- <sup>168</sup> **Jolly M.** Lichen planus and its association with diabetes mellitus. *Med J Aus.* 1972; 1:990-2.
- <sup>169</sup> **Lundstrom IMC.** Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg.* 1983; 12:147-52.
- <sup>170</sup> **Borghelli RF, Pettinari IL, Chuchurru JA, Stiparo MA.** Oral lichen planus in patients with diabetes. An epidemiologic study. *Oral Surg.* 1993; 75:498-500.
- <sup>171</sup> **Torrente-Castells E,** Figueiredo R, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15(5):685-90.
- <sup>172</sup> **Grinspan D, Díaz J, Villapol LO et al.** Lichen ruber planus of the bucal mucosa. Its association with diabetes. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiling.* 1966; 73: 898-9.
- <sup>173</sup> **Vučičević Boras V, Savage NW, Brailo V, Škrinjar I, Valter K, Alajbeg I, Dulčić N, Vidović Juras D.** The significance of oral and systemic factors in Australian and Croatian patients with oral lichen planus. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2014; 22(2):97-102.
- <sup>174</sup> **Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Otero XL.** Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C-positive and -negative patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002; 27(1):22-6.
- <sup>175</sup> **Carrozzo M:** Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 2: lichen planus and other diseases. *Oral Dis.* 2008; 14:217-28.

- <sup>176</sup> **Gheorghe C**, Mihai L, Parlatescu I, Tovararu S. Association of oral lichen planus with chronic C hepatitis. Review of the data in literature. *Maedica (Buchar)*. 2014; 9(1):98-103.
- <sup>177</sup> **Petti S, Rabiei M, De Luca M, Scully C**. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. *Odontology* .2011; 99:168–78.
- <sup>178</sup> **Kumar K P M, Jois HS, Hallikerimath S, Kale AD**. Oral Lichen Planus as an Extra-hepatic Manifestation of Viral Hepatitis-Evaluation in Indian Sub-population. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(9):2068-9.
- <sup>179</sup> **Mahboobi N, Agha-Hosseini F, Lankarani KB**. Hepatitis C virus and lichen planus: the real association. *Hepat Mon*. 2010 summer; 10(3):161-4.
- <sup>180</sup> **Gerayli S, Meshkat Z, Pasdar A, Mosannen Mozafari P, Banihashemi E, KhajaviMA, Rasekhi J**. The association between oral lichen planus and hepatitis C virus infection; a report from northeast of Iran. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;18; 8(4):16741. doi: 10.5812/jjm.8(4)2015.16741. PMID: 26034540; PubMed Central PMCID: PMC4449850.
- <sup>181</sup> **Scully C, Potts AJC, Hamburger J, Wiesenfeid D, McKee JL, El Korn M**. Lichen planus and liver disease: how strong is the association  $\zeta$ . *J Oral Pathol Med* 1985; 14: 224-226.
- <sup>182</sup> **Budimir V, Richter I, Andabak-Rogulj A, Vucicevic-Boras V, Budimir J, Brailo V**: Oral lichen planus -retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; 19: 255-60.
- <sup>183</sup> **Bricker SL**. Oral lichen planus a review. *Semin Dermatol* .1994; 13: 87-90.
- <sup>184</sup> **Cerero Lapiedra R, García-Nuñez JA, García-Pola MJ**. Liquen Plano oral. *RCOE* 1997; 2 (8): 643-60.
- <sup>185</sup> **Batsakis JG, Cleary KR, Cho KJ**. Lichen planus and lichenoid lesions of the oral cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994; 103(6):495-7. PubMed PMID: 8203818.

- 
- <sup>186</sup> **Epstein J, Wan L, Gorsky M, Zhang L.** Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*2003; 96: 32-7.
- <sup>187</sup> **Miles D, Howard M.** Diagnosis and management of oral lichen planus. *Dermatologic Clinic.* 1996; 14: 2: 281-90.
- <sup>188</sup> **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.*1988; 17: 213-18.
- <sup>189</sup> **Prinz H.** Chronic diffuse desquamative gingivitis. *Dent Cosmos* .1932; 74:331-333
- <sup>190</sup> **Millan Masanet MA, Jiménez Soriano Y.** Enfermedades ampollares de la cavidad oral: penfigo y penfigoidde.RCOE.1997;2(8),633-41.
- <sup>191</sup> **Padmini C, Bai KY, Chaitanya V, Reddy MS.** Ulcerative lichen planus in childhood. *Case Rep Dent.* 2013; 2013:874895. doi: 10.1155/2013/874895. Epub 2013 Dec 17. PubMed PMID: 24455324; PubMed Central PMCID: PMC3877616.
- <sup>192</sup> **WHO.** Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions; an aid to study on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*1978; 46: 518-39.
- <sup>193</sup> **van der Meij EH, van der Waal I** Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32: 507-12.
- <sup>194</sup> **Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I.** Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36(10):575-80.
- <sup>195</sup> **Hiremath S, Kale AD, Hallikerimath S.** Clinico-pathological study to evaluate oral lichen planus for the establishment of clinical and histopathological diagnostic criteria.*Turk Patoloji Derg.* 2015; 31(1):24-9.

- <sup>196</sup> **Fattahi S, Vosoughhosseini S, Moradzadeh Khiavi M, Mostafazadeh S, Gheisar A.** Consistency rates of clinical diagnosis and histopathological reports of oral lesions: a retrospective study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2014; 8(2):111-3.
- <sup>197</sup> **Rad M, Hashemipoor MA, Mojtahedi A, Zarei MR, Chamani G, Kakoei S, Izadi N.** Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of **oral lichen planus** based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107(6):796-800.
- <sup>198</sup> **Drogoszewska B, Chomik P, Polcyn A, Michcik A.** Clinical diagnosis of oral erosive lichen planus by direct oral microscopy. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014; 31(4):222-8.
- <sup>199</sup> **Lozada-Nur F, Miranda C** Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Sem cutan Med Surg* 1997; 16:273-7.
- <sup>200</sup> **Garcia-Pola MJ, Garcia-Martin JM.** Tratamiento del liquen plano: una revisión. *Avan en Odontoestomatología* 2008; 24:45-53.faltan no de paginas
- <sup>201</sup> **Wright CS, Gross ER.** Oral bismuth therapy for lichen planus. *Arch Derm Syphilol.* 1950; 61(3):489-91. PubMed PMID: 15404868.
- <sup>202</sup> **Davari P, Hsiao HH, Fazel N.** Mucosal lichen planus: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol.* 2014 Jul; 15(3):181-95. doi: 10.1007/s40257-014-0068-6
- <sup>203</sup> **Pedersen A, Klausen B.** Glucocorticosteroids and oral medicine. *J Oral Pathol.* 1984; 13:1-15.
- <sup>204</sup> **Streeten DH.** Corticosteroid therapy. *JAMA.* 1975; 232:944-948.
- <sup>205</sup> **Sprague RG, Power MH, Mason HL.** Observations on the physiologist effects of cortisone and ACTH in man. *Arch Inter Med.* 1950; 85:199-220.
- <sup>206</sup> **Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M et al .** Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998; 9:86-122.
- <sup>207</sup> **Porter S, Scully C.** Management of oral lichen planus. *Br J Dermatol.* 2000; 143(1):201. PubMed PMID: 10886166.

- 
- <sup>208</sup> **Hegarty AM, Hodgson TA, Lewsey JD, Porter SR**, Fluticasone propionate spray and betamethasone sodium phosphate mouthrinse: a randomized crossover study for the treatment of symptomatic oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:271-9.
- <sup>209</sup> **Siegel MA, Silverman S Jr, Sollecito TP**. Clinician's guide to treatment of common oral lesions, ed .5..Baltimore: American Academy of Oral Medicine;2001
- <sup>210</sup> **Coutel-Egros A, Maitani Y, Veillard M et al**. Combined effects of pH, cosolvent and penetration enhancers on the in vitro buccal absorption of propranolol through excised hamster cheek pouch. *Int J Pharm.* 1992; 84:117-28.
- <sup>211</sup> **Zegarely DJ**. Topical and intralesional steroid therapy of oral lichen planus. *NY State Dent J.*1980; 46:434-436.
- <sup>212</sup> **Zegarelli DJ**.Multimodal steroid therapy of erosive and ulcerative lichen planus. *J Oral Med* 1983; 38: 127-130.
- <sup>213</sup> **Cerero R, García-Pola MJ**. Tratamiento del liquen plano oral. *Med Oral.* 2004; 9: 124.
- <sup>214</sup> **González-Moles MA, Scully C**. Vesiculo-erosive Oral Mucosal Disease-Management with Topical Corticosteroids: (2) Protocols, Monitoring of Effects and Adverse Reactions, and the Future Principles and Specific Agents Available. *J Dent Res.* 2005; 84(4):302-8.
- <sup>215</sup> **Plemons Jm, Rees TD, Zacharian NY**. Absorption of a topical steroid and evaluation of adrenal suppression in patients with erosive lichen planus. *Oral Surg.* 1990; 69:688-693.
- <sup>216</sup> **Thongprason K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C**. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetate: a 2-year follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32(6); 315-22.
- <sup>217</sup> **Lo Muzio L, della Valle A, Mignona MD, Pannone G, Bucci P, Bucci E, Sciubba J**. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: A clinical and

- pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med.* 2001; 30(10):611-7. PubMed PMID: 11722711.
- <sup>218</sup> **González-Moles MA, Morales P, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, González-Moles S.** Treatment of severe chronic oral lesions with clobetasol propionate in aqueous solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93:264-70.
- <sup>219</sup> **Stoughton RB:** Are generic formulations equivalent to trade name topical glucocorticoids? *Arch Dermatol.* 1987;121:1312-1314,
- <sup>220</sup> **Vincent SD.** Diagnosis and managing oral lichen planus. *J Am Dent Assoc.* 1991; 122: 93-6.
- <sup>221</sup> **Ungphaiboon S, Nittayananta W, Vuddhakul V, Maneenuan D, Kietthubthew S, Wongpoowarak W, Phadoongsombat N.** Formulation and efficacy of triamcinolone acetonide mouthwash for treating oral lichen planus. *Am J Health Syst Pharm.*2005; 62(5):485-91.
- <sup>222</sup> **Thongprasom K, Luangjarmekorn L, sererat T, Taweessap W.** Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1992; 21:456-8.
- <sup>223</sup> **Tydesley WR, Harding SM.** Betamethasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus. *Br J Dermatol.* 1977; 96:659-662.
- <sup>224</sup> **Voute AB, Schulten EA, Langendijk PN, Kostense PJ, van der Waal I.** Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol endod.* 1993; 75:181-5.
- <sup>225</sup> **Lozada Nur F, Miranda C, Maliksi R.** Double-blind trial of 0,05% clobetasol propionate ointment in orabase and 0,05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol .*1994; 77:598-604.
- <sup>226</sup> **Carbone M, Conrotto D, Carozo M, Broccoletti R, Gandolfo S, Scully C.** Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-

- controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis.* 1999; 5 (1):44-9.
- <sup>227</sup> **Silverman S Jr, Lozada Nur F, Migliorati C.** Clinical efficacy of prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases: a study of fifty-five patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1985; 59:360-3.
- <sup>228</sup> **Snyder RA, Schwartz RA, Schneider JS, Elias PM.** Intermittent megadose corticosteroid therapy for generalized lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 6:1089-90.
- <sup>229</sup> **Carbone M, Goss E, Carozo M, Castellano s, Conrotto D, Broccoletti r, et al.** Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32:323-9.
- <sup>230</sup> **NW Savage, MJ McCullough.** Topical corticosteroids in dental practice. *Aust Dent J.* 2005; 50 Suppl 2:S40-S44.
- <sup>231</sup> **Eisen D, Ellis CN, Duell EA, et al.** Effects of topical Cyclosporine rinse on oral lichen planus: A double-blind study análisis. *N Engl J Med.* 1990; 323:290-294.
- <sup>232</sup> **Voûte A, Schulten E, Langendijk P, et al:** Cyclosporin A in an adhesive base for treatment of recalcitrant of oral lichen planus: An open trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*1994; 78:437-441.
- <sup>233</sup> **López J, Roselló X,** Cyclosporine A, an alternative to the oral lichen planus erosive treatment. *Bull Group Int Rech Sci Sstomatol et odontol.* 1995; 38:33-8.
- <sup>234</sup> **Harpenau LA, Plenons JM, Rees TD.** Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 80(2):161-7.
- <sup>235</sup> **Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K.** Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation.

- Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics 2005; 100(2):164–78.
- <sup>236</sup> **Sieg P, Von Domarus H, von Zitzewitz V, Iven H, Farber L.** Topical cyclosporine in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. *Br J Dermatol.* 1995; 132:790-4.
- <sup>237</sup> **Yoke PC, Tin GB, Kim M, et al.** A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 47-55.
- <sup>238</sup> **Thongprasom K, Dhanuthai K, Sarideechaigul W, Chaiyarit P, Chaimusig M.** Expression of TNF-alpha in oral lichen planus treated with fluocinolone acetonide 0.1%. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2006; 35(3):161–6.
- <sup>239</sup> **Conrotto D, Carbone M, Carrozo M, Arduino P, Broccoletti R, Pentenero M, Gandolfo S.** Ciclosporine vs. Clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006; 154:139-145.
- <sup>240</sup> **Thongprasom K, Carrozzo M, Furness S, Lodi G.** Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6 ;(7):CD001168. doi:10.1002/14651858.CD001168.pub2. Review. PubMed PMID: 21735381.
- <sup>241</sup> **Thomson MA, Hamburger J, Stewart DG, Lewis HM.** Treatment of erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Dermatolog Treat.* 2004; 15(5): 308-14.
- <sup>242</sup> **Esquivell-Pedraza I, Fernández-Cuevas L, Ortiz-Pedraza G, Reyes-Gutiérrez E, Orozco-Topete R.** Treatment of oral lichen planus with topical pimecrolimus 1% cream. *Br J Dermatol.* 2004; 150:771-3.
- <sup>243</sup> **Rozycki TW, Rogers RS, Pittelkow MR, McEvoy MT, el-Azhary RA, Bruce AJ, et al.** Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jan; 46(1):27-34.

- 
- <sup>244</sup> **Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter Sr.** Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jan;46(1):35-41
- <sup>245</sup> **Byrd JA, Davis MD, Bruce AJ, Drage LA, Rogers RS.** Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. *Arch Dermatol.* 2004; 140 (12):1508-12.
- <sup>246</sup> **Schichinohe R, Shibaki A, Nishie W, Tateishi Y, Shinizu H.** Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2006; 20: 66-8.
- <sup>247</sup> **Becker JC, Houben R, Vetter CS, Broker EB.** The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC cancer* 2006;6-7.
- <sup>248</sup> **Lozada-Nur F, Sroussi H.** Tacrolimus powder in Orabase 0.1% for the treatment of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: An open clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102: 744-9.
- <sup>249</sup> **Mattsson U, Magnusson B, Jontell M.** Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110:19-25.
- <sup>250</sup> **Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Lozada-Nur f, Mayer P, Watson JJ.** Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc.* 2001; 132:901-9.
- <sup>251</sup> **Lozada-Nur.** Prednisone and azathioprine in the treatment of patients with vesiculoerosive oral diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981; 52: 257-60.
- <sup>252</sup> **Epstein JB, Gorsky M, Epstein M, Nantel S.** Topical azathioprine in the treatment of immune-mediated chronic oral inflammatory conditions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91:56-61.
- <sup>253</sup> **Seoane J, Vazquez J, Romero MA, Aguado A, Pomareda M.** Phototherapy in the treatment of oral erosive lichen planus. *Acta Otorinolaringol Esp.* 1997; 48(3):251-3.

- 
- <sup>254</sup> **Giustina TA, Stewart JC, Ellis CN, Regezi JA, Annesley T, Woo TY, Voohees JJ.** Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. A double-blind study. *Arch Dermatol.* 1986; 22(5):534-6.
- <sup>255</sup> **Branchet MC, Boisnic S, Pascal F, Ben Slama L, Rostim M, Szprglas H.** Topical tretinoin in the treatment of lichen planus and leukoplakia of the oral mucosa. A clinical evaluation. *Ann dermatol venereal.* 1994; 121:459-63.
- <sup>256</sup> **Buajeeb W, Kraivaphan P, Poburksa C.** Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1997; 83(1):21-5.
- <sup>257</sup> **Boisnic S, Licu D Ben L, Branchet-Gumila MC, Szpirglas H, Duouy P.** Topical retinaldehyde treatment in oral lichen planus and leukoplakia. *Int J Dermatol React.* 2002; 24(4):123-30.
- <sup>258</sup> **Waranun B, Kraivaphan P, Pobruska Ch.** Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg.* 1997; 83:21-5.
- <sup>259</sup> **Sobaniec S, Bernaczyk P, Pietruski J, et al.** Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus. *Lasers in Medical Science.* 2013; 28(1):311–6.
- <sup>260</sup> **Kuusilehto A, Lehtinen R, Happonen RP, Heikinheimo K, Lehtimaki K, Jansen CT.** A open clinical trial of a new mouth-PUVA variant in the treatment of oral lichenoid lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod.* 1997; 84:502-5.
- <sup>261</sup> **Lundquist G, Forsgren H, Gajecki M, Emtestam L.** Photochemotherapy of oral lichen planus. A controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 79:554-8.
- <sup>262</sup> **Kollner K, Winnershoff M, Landhaler M, Hohenleutner U.** Treatment of oral lichen planus with 308 UVB excimer laser-early preliminary results in eight patients. *Lasers Surg Med.* 2003; 33(3):158-60.

- <sup>263</sup> **van der Hem PS, Egges M, van der Wal JE, Roodenburg JL.** CO2 laser evaporation of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jul; 37(7): 630-3.
- <sup>264</sup> **Huerta Leteurtre N, Bagán Sebastián JV, Cardona Tortajada F, Lloria de Miguel E, Jiménez Soriano Y, Basterra Alegría J.** Liquen plano oral en placas y leucoplasia oral homogénea: resultados compaativos tras el tratamiento de estas lesiones con láser CO2. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1999; 50(7):543-7.
- <sup>265</sup> **Agha-Hosseini F, Moslemi E, Mirzaii-Dizgah I.** Comparative evaluation of low-level laser and CO2 laser in treatment of patients with oral lichen planus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2012; 41(10):736–40.
- <sup>266</sup> **Cafaro A, Arduino PG, Massolini G, Romagnoli E, Broccoletti R.** Clinical evaluation of the efficiency of low-level laser therapy for oral lichen planus: a prospective case series. *Lasers Med Sci.* 2014 Jan; 29(1):185-90.
- <sup>267</sup> **Samyca M, Lin AN.** Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2012; 16(4):221–9.
- <sup>268</sup> **Piattelli A, Carinci F, Iezzi G, et al.** Oral lichen planus treated with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin): effects on the apoptotic process. *Clinical Oral Investigations.* 2007; 11(3):283–8.
- <sup>269</sup> **Zhang J, Zhou G, Du GF, Xu XY, Zhou HM.** Biologics, an alternative therapeutic approach for oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2011; 40(7):521–4.
- <sup>270</sup> **Shegal VN, Rege VL, Beohar PC.** Use of griseofulvin. *Arch Dermatol.* 1971; 104:221.
- <sup>271</sup> **Shegal VN, Abraham GJS, Malik GB.** Griseofulvine therapy in lichen planus- a double blind controlled trial. *British J Dermatol.* 1972; 87:383-385.
- <sup>272</sup> **Shegal VN, Bikhchandami R, Koranne RV, Nayar M, Saxena HM.** Histo-pathological evaluation of griseofulvine therapy in lichen planus a double blind controlled study. *Dermatologica.* 1980; 161: 22-27.

- 
- <sup>273</sup> **Auddemorte T, de Villez r, Giesecker D.** Griseofulvine in the treatment of three cases of erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983; 55:459-462.
- <sup>274</sup> **Levy A, Stempler D, Yuzuk S, Schewach-Millet M, Ronen M.** Treatment of lichen planus with griseofulvin. *Int J Dermatol.* 1986; 25:405.
- <sup>275</sup> **Bagán JV, Silvestre FJ, Mestre s, Gisbert C, Bermejo A.** Agramunt J. Treatment of lichen planus with griseofulvine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 60:608-610.
- <sup>276</sup> **Naylor GD.** Treating erosive lichen planus with griseofulvine- a report of four cases. *Quint Internat.* 1990; 21:943-947.
- <sup>277</sup> **Matthews RW, Scully C.** Griseofulvin in the treatment of oral lichen planus: adverse drugs reactions, but little beneficial effect. *Ann Dent.* 1992; 51:10-11.
- <sup>278</sup> **Walchner M, Messer G, Salomón N, Plewig G, Rocken M.** Topical tetracycline treatment of erosive oral lichen planus. *Arch Dermatol.* 1999; 135:92-3.
- <sup>279</sup> **De Argila D, Gonzalo A, Pimentel J, Rovira I.** Isolated lichen planus of the lip successfully treated with cloroquine phosphate. *Dermatology.* 1997; 195:284-5.
- <sup>280</sup> **Lu DY, Chen WJ, Eng HL.** Dramatic response to levamisole and low-dose prednisolone in 23 patients with oral lichen planus. A 6-year prospective follow-up study. *Oral Surg.* 1995; 80:705-9.
- <sup>281</sup> **Xiong C, Li Q, Lin M, Meng W, Wu Y, Zeng X, Zhou H, Zhou G,** The efficacy of topical intralesional BCG-PSN injection in the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38:551-558.
- <sup>282</sup> **Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour R.A.** The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38:299-303.

- 
- <sup>283</sup> **Hayes SM.** Lichen planus--report of successful treatment with aloe vera. *Gen Dent.* 1999; 47(3):268-72. PubMed PMID: 10687438.
- <sup>284</sup> **Salazar-Sanchez N., Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Sanchez-Siles M.** *J Oral Pathol Med.* 2010; 39:735-740.
- <sup>285</sup> **Carbone M, Goss E, Carozo M, Castellano s, Conrotto D, Broccoletti r, et al.** Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32:323-9.
- <sup>286</sup> **Xia J, Li C, Hong Y, Yang L, Huang Y, Cheng B.** Short-term clinical evaluation of intralesional triamcinolone acetonide injection for ulcerative oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2006 Jul; 35(6):327-31.
- <sup>287</sup> **Tamizi M, Moayedi M.** Treatment on gingival lichen planus with a free gingival graft: a case report. *Quintessence Int* 1992; 23(4): 249-51.
- <sup>288</sup> **Áxell T, Henriksen BM.** Treatment of gingival lichen with free palatal grafts. *J Oral Pathol.* 2007; 36:105-9.
- <sup>289</sup> **De Rossi SS, Katharine N, Ciarrocca.** Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis. *Dent Clin Dent Am.* 2005; 49:77-89.
- <sup>290</sup> **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.* 1988; 17:213-18.
- <sup>291</sup> **Silverman S Jr.** Lichen planus. *Curr Opin Dent.* 1991; 1:769-772.
- <sup>292</sup> **Duffey D, Eversole LR, Abemayor E.** Oral lichen planus and its association with squamous cell carcinoma: An update on pathogenesis and treatment implications. *Laryngoscope.* 1996; 106:357-362.
- <sup>293</sup> **González-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA.** Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral diseases* 2008; 14: 229-48.
- <sup>294</sup> **Regauer S, Reich O, Eberz B.** Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct; 71(4):698-707.

- 
- <sup>295</sup> **Kóvesi G, Banoczy J.** Follow-up studies in oral lichen planus. *International J Oral Surg.* 1973; 2:13-19.
- <sup>296</sup> **Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ.** Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 1988; 17:219-225.
- <sup>297</sup> **Lo Muzio L, Mignona MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E.** The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and review of the literature. *Oral Oncol.* 1998; 34:239-246.
- <sup>298</sup> **Fitzpatrick S, Hirsch S, Gordon S.** The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A systematic review. *JADA.* 2014; 145(1):45-56.
- <sup>299</sup> **Marder MZ, Deesen KC.** Transformation of oral lichen planus to squamous cell carcinoma: a literature review and report of case. *J Am Dent Assoc.* 1982; 105:55-60.
- <sup>300</sup> **Barnard NA, Scully C, Eveson JW, cunninghan S, Porter SR.** Oral Cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1993;22:421-4.
- <sup>301</sup> **Fulling HJ.** Cancer development in oral lichen planus. A follow-up study of 327 patients. *Arch Dermatol.* 1973; 108:667-9.
- <sup>302</sup> **Moncarz V, Ulmansky M, Lustmann J.** Lichen planus: exploring its malignant potential. *J Am Dent Assoc.* 1993; 124:102-7.
- <sup>303</sup> **Sumairi B, Ismail, Satish K.s. Kumar and Rosnah B.Zain.** Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007; 49:89-106.
- <sup>304</sup> **Aguirre Urizar JM.** Letter to the editor: oral lichenoid disease. A new classification proposal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13(4):E224.
- <sup>305</sup> **van der Waal I.** Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Jul 1; 14(7):E310-4.

- 
- <sup>306</sup> **Chainani-Wu N, Lozada-Nur F, Terrault N.** Hepatitis C virus and lichen planus: a review. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics.* 2004; 98:171–83.
- <sup>307</sup> **Safak Kaya, Eyup Arslan, Birol Baysal, Sule Nergiz Baykara et al.** Lichen Planus Induced by Pegylated Interferon Alfa-2<sup>a</sup> Therapy in a Patient Monitored for Delta Hepatitis. Hindawi Publishing Corporation. *Case Reports in Infections Diseases.* Volumen 2015, Article ID 389131, 3 pages
- <sup>308</sup> **Arirachakaran P, Hanvanich M, Kuysakom P, Thongprasom K.** Antiretroviral drug-associated oral lichenoid reaction in HIV patient: a case report. *International Journal of Dentistry* 2010. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/291072>.
- <sup>309</sup> **Ceballos Salobrena, A., Aguirre Uriza JM, Bagan Sebastian JM.** Oral manifestation associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25:523-6.
- <sup>310</sup> **Mc Cartan BE, Lamey PJ.** Expression of CD1 and HLA-DR by Langerhans cells (LC) in oral lichenoid drug eruptions (LDE) and idiopathic oral lichen planus (LP). *J Oral Pathol Med.* 1997; 26:176-80.
- <sup>311</sup> **Robledo-Sierra J, Mattsson U, Jontell M:** Use of systemic medication in patients with oral lichen planus - a possible association with hypothyroidism. *Oral Dis.* 2013; 19:313-9.
- <sup>312</sup> **Robertson WD, Wray D.** Ingestion of medication among patients with oral Keratoses including lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 74:183-5.
- <sup>313</sup> **Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED.** Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol and Endod.* 2003; 95(3):291–9.
- <sup>314</sup> **Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PG, van Joost T, Neumann MH.** Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol.* 2004; 140:1434-8.

- 
- <sup>315</sup> **James J, Ferguson MM, Forsyth A, Tulloch N, Lamey PJ.** Oral lichenoid reactions related to mercury sensitivity. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1987;25:474-480.
- <sup>316</sup> **Juhani Laine, Kirsti Kalimo and Risto-Pekka Happonen.** Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis.*1997; 36:141-146.
- <sup>317</sup> **Östman PO, Anneroth G, Skoglund A.** Amalgam-associated oral lichenoid reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg.* 1996; 81:459-65.
- <sup>318</sup> **Lartitegui-Sebastián MJ, Martínez-Revilla B, Saiz-Garcia C, Eguizabal-Saracho S, Aguirre-Urizar JM.** Oral lichenoid lesions associated with amalgam restorations: a prospective pilot study addressing the adult population of the Basque Country. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Jul 1; 17(4):e545-9.
- <sup>319</sup> **Sancho Inerser JJ.** Bocio multinodular. En: Sitges-Serra A, Sancho Inerser J. *Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Endocrina.* 2ªEd. Arán Ediciones: Madrid; 2009.
- <sup>320</sup> **García-Mayor R V, Rios M, Galofré JC.** Epidemiología de las enfermedades de la glándula tiroides en Galicia. *Rev Med Univ Navarra.* 2006; 50(1):11-16.
- <sup>321</sup> **Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC.** The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(3):923-31.
- <sup>322</sup> **Wang C, Crapo LM.** The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:189-218
- <sup>323</sup> **Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al.** The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol.*1977; 7:481-93.

- <sup>324</sup> **Vanderpump MP**. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011; 99(1):39-51.:<http://bmb.oxfordjournals.org/content/99/1/39.long>. Acceso en Junio de 2015
- <sup>325</sup> **Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al**. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015; 313(9):926-35. doi:10.1001/jama.2015.0956. PubMed PMID: 25734734.
- <sup>326</sup> **Joseph-Bravo P, Jaimes-Hoy L, María Uribe R, Charli JL**. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: TRH, the first hypophysiotropic releasing hormone isolated: control of the pituitary-thyroid axis. *J Endocrinol*. 2015; 226(2):85-100. doi: 10.1530/JOE-15-0124. Epub 2015 Jun 22. Review. PubMed PMID: 26101376.
- <sup>327</sup> **Arora S, Chawla R, Tayal D, Gupta VK, Sohi JS, Mallika V**. Biochemical markers of liver and kidney function are influenced by thyroid function-a case-controlled follow up study in Indian hypothyroid subjects. *Indian J Clin Biochem*. 2009; 24(4):370-4. doi: 10.1007/s12291-009-0067-1. Epub 2009 Dec 30. PubMed PMID: 23105863; PubMed Central PMCID: PMC3453052.
- <sup>328</sup> **Rugge JB, Bougatsos C, Chou R**. Screening for and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014Oct. Acceso en Agosto 2015 en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285869/> PubMed PMID: 25927133.
- <sup>329</sup> **Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA**; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012; 18(6): 988-1028.
- <sup>330</sup> **Foz M, Sanmartí A, Lucas A**. Enfermedades del tiroides. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. (13ª .ed). Mosby/Doyma 1995; 2053-2082.

- 
- <sup>331</sup> **Pérez Unanua MP, Mateo Pascual C, Muñoz González Y, Ruiz Begué M, Ortega Inclán N.** Manejo de la patología tiroidea en Atención Primaria I. Cribado de patología tiroidea. Hipotiroidismo. SEMERGEN. 2008; 34(9): 450-4.
- <sup>332</sup> **LeFevre ML;** U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015; 162(9):641-50. doi: 10.7326/M15-0483. PubMed PMID: 25798805.
- <sup>333</sup> **Ochoa J, Areso N, Olloqui J.** Orientación inicial del paciente con sospecha de patología tiroidea. . *FMC en Atención Primaria* 1996; 1:17-31.
- <sup>334</sup> **Donnay S, Balsa JA, Álvarez J, Crespo C, Pérez-Alcántara F, Polanco C.** Burden of illness attributable to subclinical hypothyroidism in the Spanish population. *Rev Clin Esp (Barc).* 2013; 213(8): 363-9. doi: 10.1016/j.rce.2013.04.009.
- <sup>335</sup> **Boix P.** Actualización en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tiroideas. *Aten Primaria* 2000; 1: 123-125.
- <sup>336</sup> **Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P.** Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(2):174-80. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.016.
- <sup>337</sup> **Kussmaul T, Greiser KH, Haerting J, Werdan K, Thiery J, Kratzsch J.** Thyroid analytes TSH, FT3 and FT4 in serum of healthy elderly subjects as measured by the Roche modular system: do we need age and gender dependent reference levels? *Clin Lab.* 2014; 60(9): 1551-9. PubMed PMID: 25291952.
- <sup>338</sup> **Shaw L, Foster TD.** Size and development of the dentition in endocrine deficiency. *J Pedod.* 1989; 13(2): 155-60. PubMed PMID: 2600741.
- <sup>339</sup> **Cano JF, Bundó M.** Disfunción tiroidea. En: Martín A, Cano JF, editores. *Atención primaria conceptos, organización y práctica clínica.* (4ª.ed). Harcourt 1999; 1372-1397.

- 
- <sup>340</sup> **Brees M, Berkow R**, editores. Trastornos tiroideos. El Manual Merck. (10<sup>a</sup>. ed).Harcourt 1999; 85-96.
- <sup>341</sup> **Galogré JC, García-Mayor RV, Fluiters E, Fernández-Calvet L, Rego A, Páramo C, et al**. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidol Clin Exp*. 1994; 6: 49-54.
- <sup>342</sup> **Sitges-Serra A, Sancho Inerser J**. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Endocrina. 2<sup>a</sup>Ed. Arán Ediciones: Madrid; 2009.
- <sup>343</sup> **Moreno Llorente P**. Hipertiroidismo. En: Sitges-Serra A, Sancho Inerser J. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Endocrina. 2<sup>a</sup>Ed. Arán Ediciones: Madrid; 2009. 67-78.
- <sup>344</sup> **Histyakov DA, Savost'anov KV, Turakulov RI, Nosikov VV**. Genetic determinants of Graves disease. *Mol Genet Metab*. 2000; 71(1-2):66-9. Review. PubMed PMID: 11001797.
- <sup>345</sup> **Gould DJ, Roth FS, Soparkar CN**. The diagnosis and treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Aesthetic Plast Surg*. 2012; 36(3):638-48. doi: 10.1007/s00266-011-9843-4.
- <sup>346</sup> **Barragán-Garfias JA, Zárate A**. Relation between autoimmune thyroid diseases and connective tissue diseases. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013; 51(2):1-5.
- <sup>347</sup> **Schwartz P, Cuder A**. Alteraciones de las pruebas endocrinológicas. En: Espinàs J, Alonso MR, et al. editores. Guía de actuación en atención primaria. (1<sup>a</sup>. ed) Edide 1998; 1084-1085.
- <sup>348</sup> **Alvarez C, Lopez A, et al**. Hipotiroidismo e hipertiroidismo: etiopatogenia y manifestaciones clínicas. *Medicine*. 1997; 44:1919-1927.
- <sup>349</sup> **Larrad A**. Carcinoma diferenciado de tiroides. En: Sitges-Serra A, Sancho Inerser J. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Endocrina. 2<sup>a</sup>Ed. Arán Ediciones: Madrid; 2009. 27-44
- <sup>350</sup> **Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J**. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg* 2000; 24:1409-17

- <sup>351</sup> **Rosa MM, Dias T.** Commonly used endocrine drugs. *Handb Clin Neurol.* 2014; 120:809-24. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00054-1. Review. PubMed PMID: 24365354.
- <sup>352</sup> **Xing H, Guan X.** Necrotizing gingivostomatitis and osteonecrosis associated with antithyroid drug propylthiouracil therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Feb; 119(2): 65-8. doi: 10.1016/j.oooo.2014.11.001. Epub 2014 Nov 14. PubMed PMID: 25577420.
- <sup>353</sup> **Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, Iwaku K, Kobayashi S, Suzuki M, Ohye H, Matsumoto M, Kunii Y, Mukasa K, Sugino K, Ito K.** Frequency of Adverse Events of Antithyroid Drugs Administered during Pregnancy. *J Thyroid Res.* 2014; 2014:952352. doi:10.1155/2014/952352. Epub 2014 Jan 9. PubMed PMID: 24523983; PubMed Central PMCID: PMC3913092.
- <sup>354</sup> **Bensenor I .** Screening for thyroid disorders in asymptomatic adults from Brazilian populations.. *Sao Paulo Med J.* 2002 Sep 2; 120(5):146-51.
- <sup>355</sup> **WHO guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions.** *Community Dent Oral Epidemiol* 1980; 8: 1-26.
- <sup>356</sup> **Salonen L, Axéll T, Helldén L.** Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *J Oral Pathol Med.* 1990 Apr; 19(4):170-6.
- <sup>357</sup> **Rosón Hernández B.** Consumo de riesgo y perjudicial de alcohol. Prevalencia y métodos de detección en la práctica clínica. *Galicia Clin* 2008;69(1):29-44.
- <sup>358</sup> **Qari H, Villasante C, Richert J, Rees T, Kessler H.** The diagnostic challenges of separating chronic ulcerative stomatitis from oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Jul 22. pii: Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 Jul 22. pii:
- <sup>359</sup> **Mostafa B, Ahmed E.** Prevalence of oral lichen planus among a sample of the Egyptian population. *J Clin Exp Dent.* 2015 Feb 1; 7(1):e7-e12. doi: 10.4317/jced.51875. eCollection 2015.

- <sup>360</sup> **Czerninski R, Zeituni S, Maly A, Basile J.** Clinical characteristics of lichen and dysplasia vs lichen planus cases and dysplasia cases. *Oral Dis.* 2015 May; 21(4):478-82.
- <sup>361</sup> **Rad M, Hashemipoor MA, Mojtahedi A, Zarei MR, Chamani G, Kakoei S, Izadi N.** Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Jun; 107(6):796-800. doi:
- <sup>362</sup> **Mravak-Stipetić M, Lončar-Brzak B, Bakale-Hodak I, Sabol I, Seiwert S, Majstorović M, Grce M.** Clinicopathologic correlation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a preliminary study. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 746874. doi: 10.1155/2014/746874. Epub 2014 Oct 29
- <sup>363</sup> **Hassona Y, Scully C, Almangush A, Baqain Z, Sawair F.** Oral potentially malignant disorders among dental patients: a pilot study in Jordan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(23): 10427-31.
- <sup>364</sup> **Feng J, Zhou Z, Shen X, Wang Y, Shi L, Wang Y, Hu Y, Sun H, Liu W.** Prevalence and distribution of oral mucosal lesions: a cross-sectional study in Shanghai, China. *J Oral Pathol Med.* 2015 Aug; 44(7): 490-4. doi: 10.1111/jop.12264. Epub 2014 Sep 22.
- <sup>365</sup> **Bhatnagar P, Rai S, Bhatnagar G, Kaur M, Goel S, Prabhat M.** Prevalence study of oral mucosal lesions, mucosal variants, and treatment required for patients reporting to a dental school in North India: In accordance with WHO guidelines. *J Family Community Med.* 2013 Jan; 20(1): 41-8. doi: 10.4103/2230-8229.108183.
- <sup>366</sup> **Patil PB, Bathi R, Chaudhari S.** Prevalence of oral mucosal lesions in dental patients with tobacco smoking, chewing, and mixed habits: A cross-sectional study in South India. *J Family Community Med.* 2013 May; 20(2): 130-5.
- <sup>367</sup> **Babu RA, Chandrashekar P, Kumar KK, Reddy GS, Chandra KL, Rao V, Reddy B.** A study on oral mucosal lesions in 3500 patients with dermatological diseases in South India. *Ann Med Health Sci Res.* 2014 Jul; 4(Suppl 2):S84-93. doi: 10.4103/2141-9248.138019.

- <sup>368</sup> **Hiremath S, Kale AD, Hallikerimath S.** Clinico-pathological study to evaluate oral lichen planus for the establishment of clinical and histopathological diagnostic criteria. *Turk Patoloji Derg.* 2015; 31(1): 24-9. doi: 10.5146/tjpath.2014.01285.
- <sup>369</sup> **Shen ZY, Liu W, Zhu LK, Feng JQ, Tang GY, Zhou ZT.** A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: analysis of 518 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Nov 1; 17(6): 943-7.
- <sup>370</sup> **Sanchis Bielsa JM, Bagan Sebastian JV, Jordá Cuevas E, Jimenez Soriano Y, Peñarrocha Diago M.** Liquen plano oral: estudio clínico evolutivos de 156 pacientes seguidos durante un año. *Archivos de Odontoestomatología* 1994; 10: 231-36.
- <sup>371</sup> **Yap T, McCullough M.** Oral medicine and the ageing population. *Aust Dent J.* 2015; 60 Suppl 1: 44-53.
- <sup>372</sup> **Díaz Peromingo JA, Valle Feijoo L, Rodríguez Méndez ML, Valle Feijoo B, Díaz Díaz JL, Rodríguez Framil M.** Comorbilidad y hábito tabáquico en pacientes atendidos en Servicios de Medicina Interna. *Estudio COTAMIR Galicia Clin* 2014; 75 (3): 115-121.
- <sup>373</sup> **Torres Rodríguez, A; Rodríguez-Roda, M; Pippi, M; Fernandez- Vergel, R; Peñarrubia MT .** Prevalencia y registro del consumo de alcohol en Atención Primaria. *Butlletí (Castellano):* 2008; 26 (2);4:1-8.
- <sup>374</sup> **Leyes Borrajo JL, Garcia VL, Lopez CG, Rodriguez-Nuñez I, Garcia FM, Gallas TM.** Efficacy of CHX mouthrinses with and without alcohol: a clinical study. *J Periodontol* 2002; 73: 317-21.
- <sup>375</sup> **Bolanowski SJ, Gescheider GA, Sutton SV.** Relationship between oral pain and ethanol concentration in mouthrinses. *J Periodontol Res* 1995; 30: 192-7.
- <sup>376</sup> **Thongprasom K, Mravak-Stipetić M, Luckprom P, Canjuga I, Biocina-Lukenda D, Vidović-Juras D, Sikora M, Brailo V, Jirawechwongsakul S.** Oral lichen planus: a retrospective comparative study between Thai and Croatian *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009; 17(1):2-8.

- <sup>377</sup> **Femopase F, Bingui M, López de Blanc S, Gandolfo M, Lanfranche H.** A comparative study of oral lichen planus and leukoplakia in two Argentine populations. *Acta Odontol Latinoamer* 1997;2 :89-96.
- <sup>378</sup> **Chainani-Wu N, Purnell DM, Silverman S Jr.** Oral leukoplakia development in patients with pre-existing oral lichen planus. *J Calif Dent Assoc.* 2015; 43(1):35-9.
- <sup>379</sup> **Twomey CD, Baldwin DS, Hopfe M, Cieza A.** A systematic review of the predictors of health service utilisation by adults with mental disorders in the UK. *BMJ Open.* 2015 Jul 6;5(7):e007575. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007575.
- <sup>380</sup> **Agha-Hosseini F, Moosavi MS.** An evidence-based review literature about risk indicators and management of unknown-origin xerostomia. *J Dent (Tehran).* 2013 May; 10(3):273-82.
- <sup>381</sup> **Lo Russo L, Fierro G, Guiglia R, Compilato D, Testa NF, Lo Muzio L, Campisi G.** Epidemiology of desquamative gingivitis: evaluation of 125 patients and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2009 Oct;48(10):1049-52.
- <sup>382</sup> **Di Fede O, Belfiore P, Cabibi D, De Cantis S, Maresi E, Kerr AR, Campisi G.** Unexpectedly high frequency of genital involvement in women with clinical and histological features of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86(5):433-8.
- <sup>383</sup> **Monsálvez V, Rivera R, Vanaclocha F.** Lichen sclerosus. *Actas Dermosifiliogr.* 2010 Jan-Feb; 101(1):31-8.
- <sup>384</sup> **Davarmanesh M, Samsami Dehaghani A, Deilami Z, Monabbati A, Dastgheib L.** Frequency of genital involvement in women with oral lichen planus in southern Iran. *Dermatol Res Pract.* 2012; 2012:365230. doi: 10.1155/2012/365230. Epub 2012 May (1),
- <sup>385</sup> **Camacho-Alonso F(1), López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A.** Gingival involvement of oral lichen planus. *J Periodontol.* 2007 Apr; 78(4):640-4.

- <sup>386</sup> **Radochová V, Dřížhal I, Slezák R.** A retrospective study of 171 patients with oral lichen planus in the East Bohemia. *J Clin Exp Dent.* 2014 Dec 1;6(5):e556-61. doi: 10.4317/jced.51784.
- <sup>387</sup> **Nagao Y, Sata M, Taníkawa K, Itoh K, Kameyama T:** Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:910-4.
- <sup>388</sup> **Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EM, Granada M:** Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine* 2010; 38:391-6.
- <sup>389</sup> **Papaleontiou M, Haymart MR:** Approach to and treatment of thyroid disorders in the elderly. *Med Clin North Am* 2012; 96:297-310.
- <sup>390</sup> **Cigic L, Gavic L, Simunic M, Ardalic Z, Biocina-Lukenda D.** Increased prevalence of celiac disease in patients with oral lichen planus. *Clin Oral Investig.* 2015 Apr; 19(3):627-35.
- <sup>391</sup> **Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A.** Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38:48-54.
- <sup>392</sup> **Prucktrakul C, Youngnak-Piboonratanakit P, Kanjanabuch P, Prueksri-sakul T, Thongprasom K.** Oral lichenoid lesions and serum antinuclear antibodies in Thai patients. *J Oral Pathol Med.* 2015 Jul; 44(6):468-74.
- <sup>393</sup> **Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A:** Pathogenesis of oral lichen planus- a review. *J Oral Pathol* 2010;39:729-34
- <sup>394</sup> **Casparis S, Borm JM, Tektas S, Kamarachev J, Locher MC, Damerau G, Grätz KW, Stadlinger B.** Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2011. *Oral Maxillofac Surg.* 2015 Jun;19(2):149-56
- <sup>395</sup> **Kamath VV, Setlur K, Yerlagudda K.** Oral lichenoid lesions - a review and update. *Indian J Dermatol.* 2015 Jan-Feb; 60(1):102.

- <sup>396</sup> **Petronela-Toderescu MCMS, Alonso J, Pérez MI, Sánchez MC, Dumbraveanu A:** Hipotiroidismo en tratamiento en el Área de Salud de Guadalajara (España): características y prevalencia estimadas a partir del consumo de hormona tiroidea. *Rev Clin Med Fam* 2012; 5:89-96.
- <sup>397</sup> **Ebrahimi M, Lundqvist L, Wahlin YB, Nylander E:** Mucosal lichen planus, a systemic disease requiring multidisciplinary care: a cross-sectional clinical review from a multidisciplinary perspective. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16:377-80.