

Líquen plano oral y transformación maligna: un estudio de seguimiento retrospectivo de los datos clínicos e histopatológicos

Michael M. Bornstein, DDS, Dr. Med Dent^a, Lucie Kalas, DDS, Dr. Med Dent^b, Sandra Lemp, DDS, Dr. Med Dent^c, Hans Jörg Altermatt, Profesor Dr. Med^d, Terry D. Rees, DDS, MSD^e, y Daniel Buser, DDS, Profesor Dr. Med Dent

Objetivo: Se examinaron para una posible malignización de una localización previamente biopsiada para líquen plano oral (LPO) a los pacientes del servicio estomatológico del Departamento de Cirugía Oral y Estomatología que fueron diagnosticados clínica e histológicamente de LPO entre los años 1995 a 2001.

Materiales y método: Se examinó en los archivos en los 145 pacientes incluidos durante el período de seguimiento hasta diciembre 2003, la localización inicial y el tipo de lesión, agentes potenciales nocivos, distribución entre tipos de LPO sintomática y asintomática, y la transformación maligna de un lugar conocido de LPO.

Resultados: El grupo estaba compuesto por 47 varones y 98 mujeres con una edad media de 56,3 años. De las 497 lesiones, casi la mitad se clasificaron como reticular o papilar, localizándose predominantemente en la mucosa oral, gíngiva y bordes de la lengua. Cuatro pacientes no acudieron a sus visitas de control programadas y se eliminaron del estudio. Durante el período de seguimiento 4 pacientes desarrollaron transformación maligna del LPO. En 3 de estos casos existía displasia en el diagnóstico inicial del LPO. Esto resulta en una

tasa de malignización del 2,84% entre los 141 pacientes restantes. Si los 3 pacientes con displasia se excluyen, la tasa baja a 0,771%.

Conclusión: Hasta que se derive más conocimiento de trabajos amplios en perspectiva, permanecen sin concluir los datos apoyando o negando un carácter potencialmente maligno de las lesiones LPO. Se ha de poner especial énfasis a unificar criterios de inclusión o exclusión para los hallazgos clínicos e histológicos y los factores de riesgo identificables para permitir la comparación con diferentes trabajos.

(Quintessence Int. 2006;37(4):261-71)

^aProfesor Adjunto. Departamento de Cirugía Oral y Estomatología. Escuela de Medicina Dental. Universidad de Berna. Berna. Suiza.

^bEstudiante de posgrado. Departamento de Cirugía Oral y Estomatología. Escuela de Medicina Dental. Universidad de Berna. Berna. Suiza.

^cProfesor de Patología. Laenggasse. Berna. Suiza.

^dProfesor. Departamento de Periodoncia. Texas A&M Universidad Health Science Center. Escuela Dental de Baylor. Dallas, Texas. Estados Unidos.

^eProfesor y Catedrático. Departamento de Cirugía Oral y Estomatología. Escuela de Medicina Dental. Universidad de Berna. Berna. Suiza.

Correspondencia: Dr. Michael M. Bornstein.

Department of Oral Surgery and Stomatology. School of Dental Medicine. Freiburgstrasse 7. CH -3010 Berna. Suiza.

Correo electrónico: michael.bornstein@zmk.unibe.ch

El líquen plano oral (LPO) es una enfermedad crónica autoinmune mucocutánea que afecta frecuentemente a la mucosa oral. El LPO afecta del 1 al 2% de la población general adulta^{1,2} y se halla más frecuentemente en mujeres que en varones^{1,3}. Las lesiones cutáneas característicamente se presentan como pápulas de cabeza plana, poligonales, violáceas regularmente cubiertas por una red de líneas finas afectando las muñecas, tobillos y genitales⁴. Rara vez se ve la implicación conjuntival, laríngea o esofágica⁵. Intraoralmente, el LPO se presenta como estrías blancas (estrías de Wickham, tipo reticular), pápulas blancas (papular), placas blancas (en placas), eritema (atrófica), erosiones (erosiva) o ampollas (bullosa) afectando la mucosa bucal en la gran mayoría de los casos; también se pueden afectar lengua, encía, paladar y labios^{5,6}. Los patrones reticular, como placas, y papular normalmente son asintomáticos, en contraste con los tipos atrófico/erosivo que pueden causar molestia e irritación y pueden hacer difícil comer y un buen realizado de la higiene oral para los pacientes

Tabla 1. Criterios clínica e histopatológicos modificados para el diagnóstico del liquen plano oral¹⁵

Criterios clínicos	Criterios histopatológicos
• Distribución bilateral de las lesiones de mucosa	• Infiltrado linfocítico en banda en la unión estroma epitelio, limitada a la parte superficial del tejido conectivo
• Presencia de un patrón reticular blanco-grisáceo en la mucosa oral (estrías de Wickham) aisladas o con lesiones como placa, erosivas, atróficas, y bullosas	• Signos de licuefacción de una célula basal
• Exclusión de lesiones sugestivas de una asociación directa/contacto con una restauración dental (reacción liquenoide)	• Rasgos adicionales, pero no obligatorios: rebordes rete delgados, tipo diente de sierra, cuerpos Civatte, paraqueratosis, acantosis, número aumentado de linfocitos intraepiteliales

afectados. Histopatológicamente, las muestras de biopsia de LPO se caracterizan por un infiltrado subepitelial denso linfohistocítico compuesto principalmente por células T, un recuento aumentado de linfocitos intraepiteliales y degeneración de los queratinocitos basales que pueden formar cuerpos coloides (también llamados cuerpos de Civatte) que tienen el aspecto de estructuras homogéneas eosinófilas en el epitelio o tejido conectivo subyacente^{7,8}. La posible malignización del LPO es un hecho muy debatido. Varios estudios en perspectiva^{9,10} y retrospectivos¹¹⁻¹³ han enfocado en este tema y han publicado tasas de malignización variando entre un 0 y un 9%. Una pregunta importante en el debate continuo se centra en el correcto diagnóstico de esta enfermedad. Por ejemplo, una revisión crítica de 223 casos con malignización de LPO mostró fallos en su publicación tales como: diagnóstico inicial de LPO sin biopsia (por lo tanto basándose exclusivamente en impresión clínica), desarrollo del carcinoma oral de células escamosas (COCE) en lugares anatómicamente remotos a las lesiones originales de LPO, y ninguna mención de exposición previa a los carcinógenos¹⁴.

En el estudio actual retrospectivo, se examinaron los pacientes del servicio estomatológico del Departamento de Cirugía Oral y Estomatología de la Universidad de Berna que fueron diagnosticados clínica e histopatológicamente con LPO en los años 1995 a 2001 para una posible malignización del lugar de LPO previamente biopsiado. Los datos clínicos e histológicos del primer diagnóstico del LPO se compararon con los hallazgos al desarrollarse el COCE.

Basándose en estos resultados, se comentan críticamente los conceptos actuales para el diagnóstico de

LPO y su potencial de malignización incluyendo el hecho controvertido de la presencia de displasia en las biopsias iniciales.

Materiales y método

Durante el período de 1995 a 2001, se diagnosticaron y trataron de LPO 166 pacientes (111 mujeres y 55 varones) en el servicio estomatológico del Departamento de Cirugía Oral y Estomatología. Estos pacientes fueron referidos por su dentista ($n = 129$; 78%), su médico ($n = 27$; 16%) y el Departamento de Dermatología del Hospital Universitario de Berna ($n = 10$; 6%). Todos los pacientes se examinaron según el mismo protocolo, una historia médica completa, historial reciente dental/estomatológico, examen intraoral y extraoral y biopsia oral. Las muestras de biopsia se fijaron en solución de formalina al 4% amortiguada a neutro, se fijaron en parafina, se seccionaron y tiñeron con hematoxilina-eosina para una evaluación histopatológica convencional. Adicionalmente todas las muestras se tiñeron con ácido periódico Schiff (PAS) para investigar una posible infección de cándida. Cuando era positivo, los pacientes se trataban primero con un agente de micostatina tópico (Mycostatin, Nystatin, Sanofi-Synthélabo) antes de comenzar cualquier otro tratamiento terapéutico.

Durante el período de 1995 a 2001, todos los 166 pacientes recién diagnosticados con LPO fueron consecutivamente colocados en una hoja de cálculo contenido los datos de todos los pacientes de nuestro servicio de estomatología. La búsqueda en esta base de datos para el diagnóstico de «LPO» facilitó el análisis retrospectivo de los registros de los pacientes incluidos.

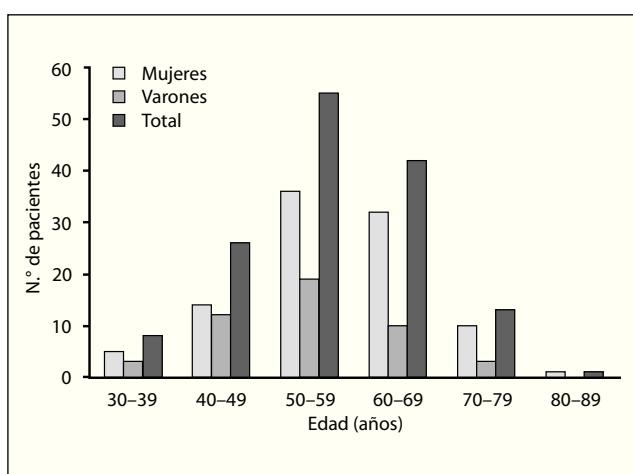


Figura 1. Distribución de los pacientes con LPO según edad y sexo (n = 145).

En el estudio actual, sólo fueron incluidos los pacientes que cumpliesen tanto los criterios clínicos como los histopatológicos para aportar un diagnóstico final de LPO¹⁵ (tabla 1). Utilizando estos criterios, se excluyeron 21 pacientes del estudio porque los hallazgos no cumplían los criterios de inclusión. Por lo tanto, el diagnóstico final en estos 21 pacientes fue cambiado de LPO a lesión oral liquenoide (LOL). De estos 21 LOL, 15 eran lesiones de contacto (lesiones liquenoides en relación sólo con restauración dental), y 6 se consideraron erupciones liquenoides a los medicamentos. No se hallaron lesiones asociadas con una condición sistémica como la enfermedad de injerto contra huésped. Si los hallazgos clínicos e histopatológicos cumplían los criterios de LPO y existía displasia, se incluían estas lesiones para evaluar su comportamiento a largo plazo.

Se examinaron los archivos acerca de los 145 pacientes incluidos, agentes potencialmente nocivos como la utilización del tabaco (fumar), consumo diario de alcohol, infección conocida del virus de la hepatitis C y niveles altos subjetivos de estrés. Se marcó la localización de todas las lesiones en una hoja separada de registro según una clasificación topográfica modificada para las lesiones de tejidos blandos orales de Roed-Petersen y Renstrup¹⁶. Las lesiones se clasificaron aun más en 5 formas diferentes de LPO: reticular (también incluyendo la forma papular), como placa, atrófica, erosiva y bullosa. Según estos hallazgos, las lesiones LPO se agruparon en asintomático (papular, reticular, y en placas) y tipos sintomáticos (atrófico, bulloso y erosivo). Los síntomas incluían las quejas subjetivas de dolor y sensaciones urentes.

En general en nuestro departamento los pacientes con lesiones LPO asintomáticas se revisaron cada 6 a 12 meses sin tratamiento al menos que cambiase la forma clínica del LPO o desarrollaran síntomas. Los pacientes con LPO sintomático se evaluaron cada 3 a 6 meses y recibieron corticoesteroides tópicos (Kenacort A Orobase, una pasta adhesiva conteniendo un 0,1% triamcinolona, Bristol-Meyers Squibb, o Topsyn, un gel conteniendo un 0,05% fluocinonida, Teofarma) para aplicarse durante 2 a 3 semanas, 3 veces al día en las fases agudas. En casos excepcionalmente severos, si falla, el tratamiento tópico, se inició terapia con corticosteroides sistémicos (Prednisone tablettry, Strevli Pharmaceutica) en conjunción con el Departamento de Dermatología en el Hospital Universitario de Berna.

Entre las anotaciones de seguimiento en las fichas de los pacientes hasta diciembre 2003 se buscó la transformación maligna en localizaciones previamente biopsiadadas para LPO. Se compararon los hallazgos clínicos e histopatológicos de las localizaciones de carcinomas *in situ* recién desarrollados (Cis)/carcinomas orales de células escamosas (COCE) con los datos clínicos e histopatológico asociados a diagnóstico inicial de LPO. Entonces fue comparada la tasa de incidencia para la malignización de los pacientes LPO con las tasas de incidencia de cáncer en la cavidad oral y faringe de los registros de la Asociación Suiza del Cáncer¹⁷.

Resultados

El grupo de 145 pacientes con LPO incluidos en el trabajo actual se formaba de 47 varones (32%) y 98 mujeres (68%) con una edad media de 56,3 años (57,4 para las mujeres y 55,1 para los varones).

Las edades de los pacientes en el diagnóstico inicial variaban entre 30 a 80 años (fig. 1). Los pacientes presentaron con un total de 497 lesiones diferentes, predominantemente localizadas en la mucosa bucal, la encía de la maxila y mandíbula, y los bordes derechos e izquierdos de la lengua (fig. 2). El suelo de la boca sólo se afectó en 5 casos. En el examen inicial de las 497 lesiones diferentes de LPO, casi la mitad se clasificaron como tipos reticular o papular (n = 224; 45%), y sólo 2 eran del tipo bulloso (fig. 2). Ambas lesiones bullosas de LPO se localizaron en la encía (uno en la arcada superior, la otra en la inferior). Se hallaron lesiones de piel en 16 pacientes (11%), 2 mujeres informaron de lesiones genitales y no se anotó afectación faríngea, esofágica u ocular.

De los 145 pacientes incluidos en este estudio, sólo 12 mujeres (8% del total, 12% de las mujeres) y 6 de los

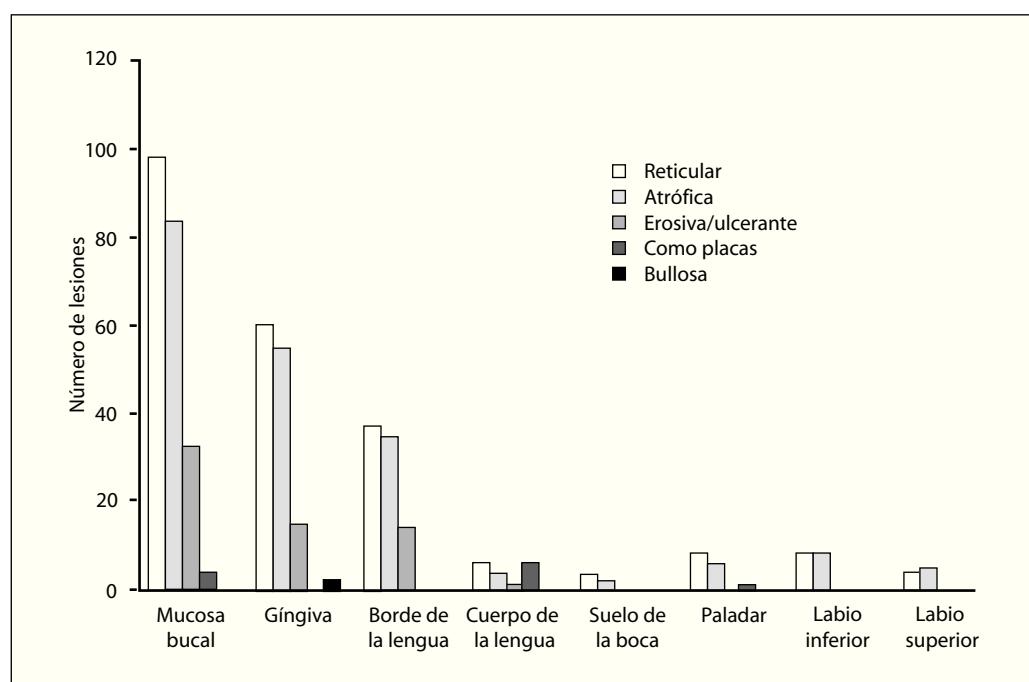
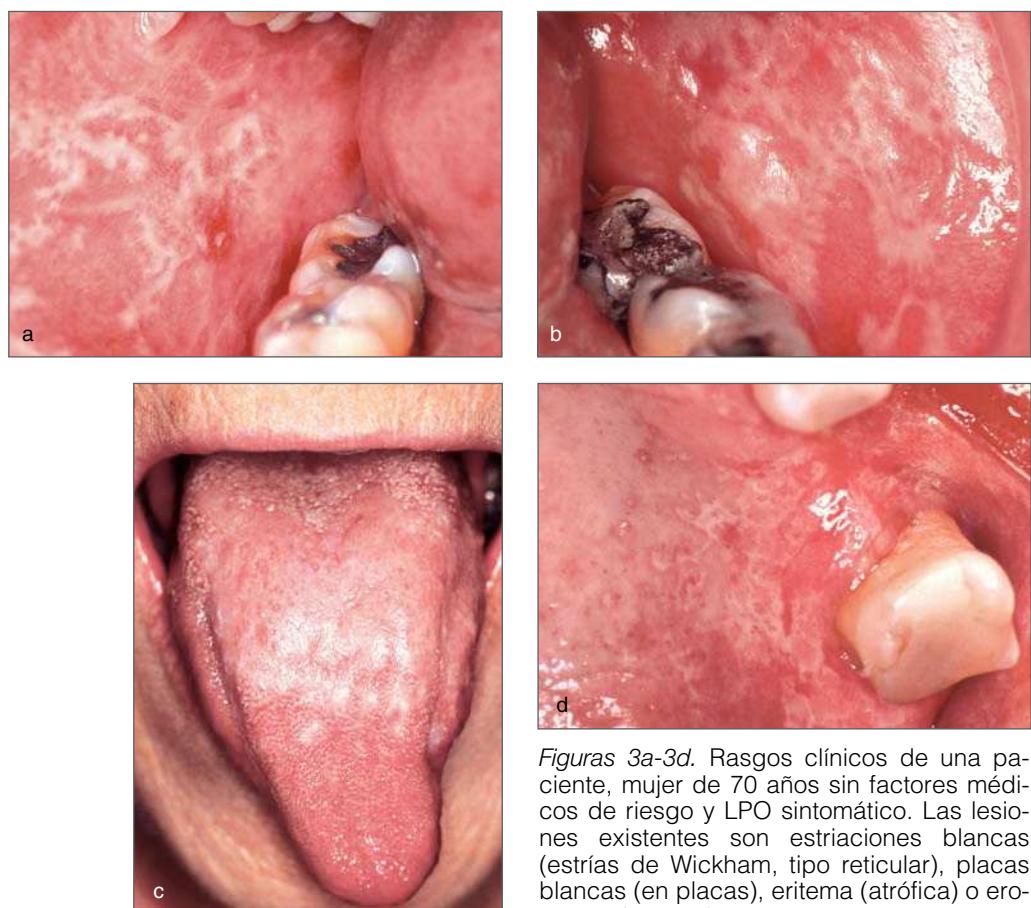


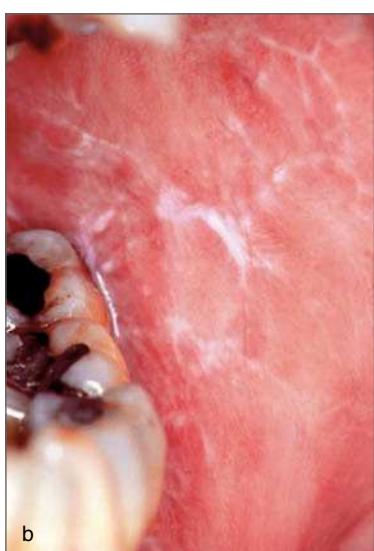
Figura 2. Distribución de las lesiones de LPO por lugar y tipo.



Figuras 3a-3d. Rasgos clínicos de una paciente, mujer de 70 años sin factores médicos de riesgo y LPO sintomático. Las lesiones existentes son estriaciones blancas (estriás de Wickham, tipo reticular), placas blancas (en placas), eritema (atrófica) o erosiones (erosiva) afectando la mucosa bucal en ambos lados de la boca (a, b), la lengua (c) y el paladar (d).



a



b



c

Figuras 4a-4c. Rasgos típicos del LPO sintomático en un paciente varón de 60 años con una conocida infección de hepatitis C, diabetes tipo 2, hipertensión y tabaquismo. Las lesiones existentes son estriaciones blancas (estriás de Wickham, tipo reticular), placas blancas (en placas), eritema (atrófica) o erosiones (erosiva) afectando la mucosa bucal de ambos lados de la boca (a, b), la lengua (c), la encía y el paladar.

varones (4% del total, 13% de los varones) eran fumadores, 52 pacientes (29 mujeres y 23 varones) anotaron consumo regular de alcohol (diario).

Durante el examen inicial y la toma de historia dental/estomatología, 5 pacientes (cuatro mujeres y un hombre) aquejaron niveles altos de estrés subjetivo relacionados con hechos recientes profesionales o personales. Estos 5 pacientes todos tenían LPO sintomático en su examen inicial. Se sabía que un paciente presentaba una infección de hepatitis C. Este paciente inicialmente presentó con LPO sintomático (irritación y tipo LPO atrófico) y desarrolló CCEO durante el período de seguimiento.

Cerca de dos tercios de los pacientes ($n = 87$, 60%) se clasificaron como presentando LPO sintomático (figs. 3a a 3d). Además de recibir recetas regulares para corticoides tópicos (Kenacort A Orobase o Topsyn) para aplicación 3 veces al día durante 2 a 3 semanas en las fases agudas, 65 de los pacientes estaban bajo control y ajuste de su higiene oral por una higienista dental. En 2 casos excepcionalmente severos (2 mujeres con lesio-

nes de LPO urogenitales), se inició tratamiento con corticoesteroides sistémicos (Prednisone Streuli) en conjunción con el Departamento de Dermatología del Hospital Universitario de Berna.

De los 145 pacientes incluidos en este estudio, 141 (97%) fueron revisados de forma regular. Cuatro pacientes no se atuvieron a sus visitas de control programadas en el Departamento de Cirugía Oral y Estomatología y se eliminaron del estudio. El período de seguimiento de los 141 pacientes restantes fue de una media de 3,7 años, con una variación entre 2,1 a 8,8 años. Durante este período (1995 a 2003) 4 pacientes (2 mujeres y 2 varones) sufrieron malignización de su LPO en el lugar previamente biopsiado. En la presentación inicial, la displasia existía en 3 de las 145 biopsias orales, 2 ligeras y 1 moderada. Los 3 pacientes con displasia inicial desarrollaron CCEO durante el período de seguimiento (tabla 2). Un paciente –clasificado clínicamente como presentando LPO sintomático, una infección conocida de hepatitis C, y sin signos de displasia en la muestra histopatológica– desarrolló 3 CCEO simultáneos, uno

Tabla 2. Hallazgos clínicos e histopatológicos en el momento del diagnóstico inicial del liquen oral plano (LPO) y al desarrollo del carcinoma oral de células escamosas (COCE) en 4 pacientes

Paciente	Sexo	Edad	Estado general de salud y factores de riesgo	Localización del LPO ^a	Hallazgos clínicos e histopatológicos ^a	Período de seguimiento ^b	Localización del COCE	Hallazgos histopatológicos ^c
B.F. ^d	H	60	Infección de hepatitis C, diabetes tipo II, hipertensión, fumador	Mucosa bucal, borde de la lengua, cuerpo de la lengua, encía, paladar	Reticular/atrófico, sin displasia	3 y 5 meses	Mucosa bucal izquierda y derecha, dorso izquierdo de la lengua	COCE de baja a moderadamente diferenciado (T1 en la lengua y mucosa derecha bucal, T4 en la mucosa bucal izquierda/trígono retromolar)
C.A.	H	52	Artritis	Mucosa bucal, borde de la lengua, labio superior, suelo de la boca	Reticular/erosivo, ligera displasia	1 mes	Mucosa bucal	Carcinoma in situ
G.R.	M	69	Historia conocida de rabdomiosarcoma del músculo cuádriceps izquierdo	Mucosa bucal	Reticular/erosivo, ligera displasia	5 años	Mucosa bucal	Carcinoma in situ
S.B.	M	69	Sin factores de riesgo conocidos	Borde de la lengua	Reticular/atrófico/erosivo, moderada displasia	1 mes	Borde de la lengua	CECO invasivo, moderadamente diferenciado (T1)

^aEn el momento de diagnóstico del LPO; ^btiempo desde el diagnóstico del LPO hasta la malignización; ^cen el momento de la malignización; ^dpaciente falleció a los 2 meses de diagnosticado el CECO.

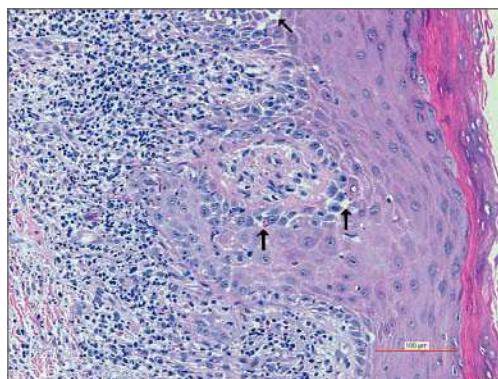


Figura 5a. Histopatología del LPO de la mucosa bucal izquierda con hiperqueratosis y rebordes elongados del epitelio (paciente de la fig. 4). La capa basal muestra degeneración de licuefacción (flechas). Un infiltrado denso predominantemente linfocítico yace inmediatamente debajo de la capa basal (tinción con hematoxilina-eosina; aumento original x20).

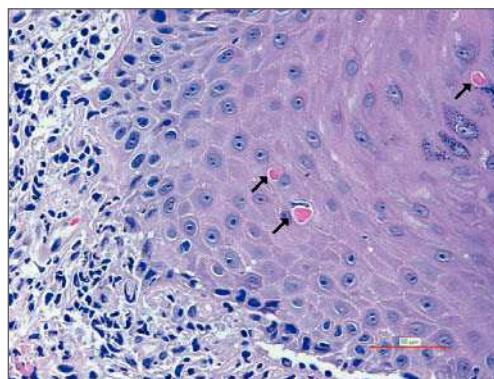


Figura 5b. Un signo patognomónico del LPO son los cuerpos redondos, hialinos y eosinofílicos (cuerpo de Civatte) en las capas más profundas del epitelio (flechas) y menos frecuentemente en el estroma subepitelial (no mostrado) (tinción con hematoxilina-eosina; aumento original x40).

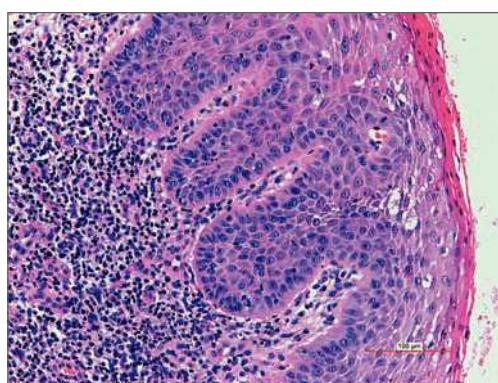


Figura 5c. Muestra histopatológica del LPO con displasia de la mucosa bucal izquierda en el mismo paciente 3 años después del diagnóstico inicial. Acanthosis con rebordes elongados del epitelio y arquitectura alterada. Se distinguen núcleos grandes con nucleolos prominentes en las capas superiores del epitelio. La capa superficial del epitelio revela hipoperqueratosis marcada (tinción con hematoxilina-eosina; aumento original x20).

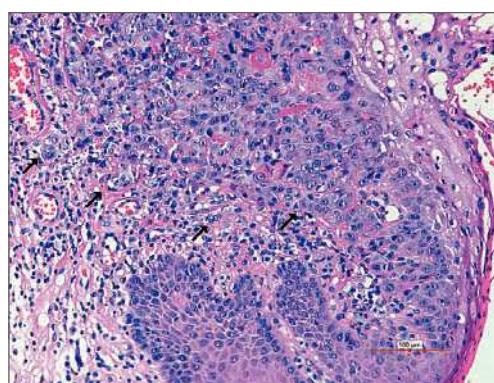


Figura 5d. Hallazgos histopatológicos en la mucosa bucal izquierda 3,5 años después del diagnóstico inicial. Existe LPO con displasia en la parte inferior de la figura. Observen la transición continua en un carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado con bordes de invasión mal definidos (flechas) en las parte superior de la micrografía (tinción con hematoxilina-eosina; aumento original x20).

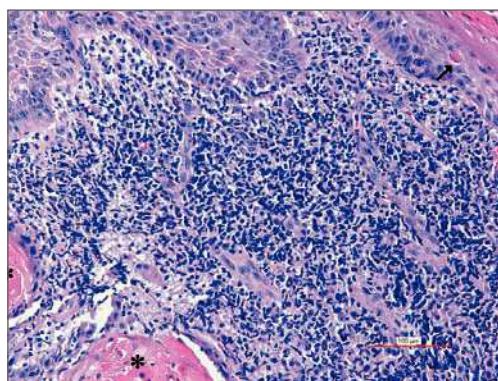


Figura 5e. El lado superior derecho de la figura muestra los remanentes liquenoides con displasia y un cuerpo de Civatte único (flecha). El carcinoma invasivo de células escamosas (asteriscos) está induciendo una reacción desmoplásica del estroma y un intenso infiltrado linfocítico (tinción con hematoxilina-eosina; aumento original x20).

en la localización izquierda (lugar de la biopsia original), 1 en la mucosa bucal derecha y zona retromolar, y 1 en el dorso izquierdo de la lengua (tabla 2, figs. 4 y 5). Esto resulta en una tasa de malignización del 2,84% de todos los 141 pacientes con LPO y revisiones regulares incluidos en este estudio. Si se excluyen los 3 pacientes con displasia inicial, la tasa baja al 0,71% (3 CCEO desarrollados en 1 paciente de los 138 pacientes con LPO).

En Suiza, durante el período de 5 años desde 1997 a 2001 se publicó un total aproximado de 3.100 nuevos casos de cáncer de cavidad oral y faringe en varones (una media anual de 620 nuevos casos) y 1.300 en mujeres¹⁷ (media anual de 260). Por lo tanto, la tasa esperada de incidencia del cáncer oral y de faringe para la población general (población media de 7.151.995) es de 0,0123% durante 1 año o 0,0455% durante el período de 3,7 años. Estos números sugieren un posible aumento en susceptibilidad de transformación maligna entre los pacientes con LPO del estudio actual (tasa de malignización de 2,84% para todos los 141 o 0,71 para 138 pacientes, excluyendo los 3 casos con displasia inicial).

Comentario

En un estudio demográfico clásico de Suecia, 20.333 personas de 15 años y más fueron examinados clínicamente para signos de LPO¹. La prevalencia de LPO era del 1,9% (1,6% entre los varones y 2,2% entre las mujeres), con la forma reticular siendo el tipo más común y la mucosa bucal la localización intraoral más frecuentemente. En el estudio de seguimiento de 570 pacientes con LPO¹⁸ (384 [37%] mujeres y 186 [33%] varones con una edad media de 52 años), la mayoría de pacientes tenían una afectación en múltiples lugares, siendo la mucosa bucal la mucosa más frecuente, seguido por la encía y lengua. Aproximadamente dos tercios de estos pacientes tuvieron que ser tratados de las molestias asociadas con la enfermedad (LPO sintomático). Los datos del Centro Estomatológico en la Escuela Dental de Baylor en Dallas mostraron que se afectaban más mujeres (76,2%) que varones (23,8%), y que los tipos reticular y atrófico eran las formas más comunes de LPO¹⁹. El grupo analizado en el estudio actual era de una naturaleza muy selectiva, basado en la parcialidad de pacientes referidos. Por lo tanto, el LPO asintomático está probablemente poco representado ya que no hay mucha probabilidad de que se refieran tales casos. A pesar de ello los hallazgos clínicos de nuestros datos comparan favorablemente con los de la literatura.

Debido a la naturaleza retrospectiva de este trabajo, no se aplicaron de antemano con los pacientes de nues-

tro servicio de estomatología los criterios estrictos clínicos e histopatológicos para definir al LPO. Esto pudo resultar en que algunos pacientes se excluyeran de nuestro estudio aunque padeciesen LPO. La variabilidad inter- e intraobservador en la evaluación clínica e histológica del LPO es un asunto importante y sin resolver que también lleva a problemas al comparar estudios, como se demostró recientemente en 2 trabajos de los Países Bajos^{20,21}. En un esfuerzo por resolver este tema el grupo de los Países Bajos propuso una serie más estricta de criterios diagnósticos modificados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para obtener un diagnóstico más reproducible en el futuro²². Se ha de anotar, sin embargo, que los criterios de la OMS y su propuesta modificada se basan en la opinión de expertos en vez de datos documentados clínicos e histológicos.

Incluso la clásica subclasificación de LPO no carece de problemas. Por ejemplo, los pacientes a menudo presentan las lesiones reticular-atrófico-erosivas a la par, lo cual dificulta un registro exacto de las lesiones. Adicionalmente, el LPO bulloso sólo es un hallazgo transitorio ya que las vesículas se pueden romper fácilmente y convertirse en erosivo. Quizás una clasificación LPO en 2 objetivos –hiperqueratinizada (conteniendo los tipos reticular, en placas y papular) y la erosiva (conteniendo las formas ulcerativa, bullosa y atrófica)– y 2 tipos subjetivos intraorales –sintomático (irritación, sensación urente) y asintomático (sin molestias)– podría facilitar y simplificar un exacto informe de las lesiones.

La crítica de los estudios informando sobre una tasa significativa de desarrollo de COCE en los pacientes con LPO se ha dirigido principalmente hacia la falta de suficientes datos para apoyar el diagnóstico inicial de LPO. Estos autores afirman que el diagnóstico de LPO se ha realizado demasiado a menudo sin adherirse a estrictos criterios de diagnóstico^{14,23,24}. Especialmente parece poco enfatizado la citomorfología epitelial normal, maduración y arquitectura para las lesiones «clásicas» de LPO²⁵. Estos autores concluyen que, si existe evidencia histomorfológicamente de desviación sutil u obvia de la maduración y crecimiento normal del epitelio, esto precluye el diagnóstico de LPO²³⁻²⁵. Krutchkoff y Eisenberg han denominado y clasificado estas lesiones como displasia liquenoide²³ (DL). El hecho de que el LPO y la DL pueden ser dos entidades nosológicas diferentes ha sido apoyado por los estudios recientes de citogenética y pérdida de heterocigotidad en el LP sin displasia y las lesiones displásicas liquenoides. Los resultados demostraron que la DL, a diferencia del LP, exhibe una alta frecuencia de pérdida de heterocigotidad, similar a la observada en la displasia oral^{26,27}. Otros autores hallaron

demasiado rígido el concepto de excluir lesiones basadas en los hallazgos de microscopio de luz exclusivamente, y por lo tanto ellos enfatizan la importancia de basar el diagnóstico final en la correlación clinicopatológica cuidadosa^{28,29}. Epstein et al³⁰ afirmaron que el término *displasia liquenoide* define una «entidad» sólo en base a los hallazgos histopatológicos limitados al área de donde se tomó la muestra de biopsia.

Un estudio retrospectivo de Finlandia en pacientes con transformación maligna del LPO describió a ocho casos de desarrollo de COCE³¹. En 1 caso ya existía una displasia moderada en el momento del diagnóstico inicial, y en 2 casos el diagnóstico de LPO y COCE fue realizado de la misma muestra de biopsia. En otro trabajo de Italia sin excluir «displasia» del diagnóstico de LPO, la tasa de malignización de LPO era del 4,8%¹³ (24 casos en 502 pacientes). En un estudio reciente en prospectiva que se adhería a criterios de diagnóstico más estrictos para LPO y lesiones liquenoides (excluyendo lesiones con signos de displasia epitelial del grupo LPO), 3 de 173 pacientes desarrollaron un COCE³². Todas las transformaciones malignas ocurrieron en el grupo de lesión liquenoide oral. Los autores por lo tanto publicaron que las lesiones liquenoide orales son premalignas por naturaleza, pero no se demostró riesgo aumentado en los pacientes con LPO. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones de peso de este pequeño estudio de duración relativamente corta.

Al evaluar críticamente los 4 casos de COCE que se desarrollaron en nuestro grupo de 141 pacientes con un seguimiento regular, se ha de tratar el hecho de la existencia de displasia en el diagnóstico inicial de LPO. Muchos autores diferencian entre las lesiones LPO verdaderas y las lesiones liquenoides en base a la existencia o ausencia de displasia en la muestra histopatológico inicial^{14,23,24,32}. No se debe olvidar, sin embargo, que los pacientes referidos a un Servicio de Estomatología representan una población altamente selectiva. En muchos casos, estos pacientes sólo son referidos para más evaluación y tratamiento en un centro especializado cuando los pacientes refieren dolor o molestias. El hecho de que casi dos tercios de los pacientes en este trabajo ($n = 87,60\%$) fueron clasificados como de LPO sintomático enfatiza este problema. El LPO asintomático puede existir durante años sin ser observados por el paciente y/o el odontólogo antes de llegar a ser sintomático, posiblemente desarrollando displasia durante este período de tiempo. Se ha publicado que es más probable que las lesiones de LPO atrófico y erosivo desarrollen COCE que las lesiones hiperqueratósicas³³. En nuestro estudio, se halló un diagnóstico casi simultáneo de LPO y COCE

en 2 pacientes; en 1 paciente el COCE desarrolló 5 años después del diagnóstico inicial en un lugar donde existía la displasia en la biopsia inicial.

Después de excluir las lesiones LPO con displasia inicial de nuestra población de estudio, sólo un paciente desarrolló COCE después de un período de revisión de 3 años y 5 meses (0,71% en 138 pacientes con LPO). Este paciente era fumador, tenía una infección conocida de hepatitis C, y era diabético. La presencia simultánea de LPO y factores principales de riesgo para COCE han sido motivo de un reciente debate³⁵. Se ha propuesto que la transformación maligna relacionada al LPO no se podía reclamar en los pacientes con factores principales de riesgo coexistentes tales como el uso de tabaco y alto consumo de alcohol^{14,34}. También pueden estar presentes otros factores de riesgo carcinogénicos, tales como la deficiencia nutritiva y la infección crónica con organismos de cándida; sin embargo, no son considerados al referir la incidencia de malignización en los pacientes con LPO³⁵. También se ha debatido la hepatitis C³⁶ y la diabetes mellitus³⁷ aún sin confirmar como riesgo potencial para una malignización. Aunque se ha propuesto a la infección de hepatitis C como factor etiológico posible de LPO, no se ha planteado esta cuestión en las publicaciones recientes^{38,39}.

Cuando se tienen en consideración estos temas controvertidos para los 4 casos en nuestra población de estudio, no se puede determinar si el LPO es realmente o no una condición oral premaligna, aunque nuestra información muestra una mayor tasa de incidencia de desarrollo del cáncer en la cavidad oral entre los pacientes con LPO que en la población media de Suiza. Se requieren criterios mucho más estrictos de inclusión y exclusión para los trabajos futuros epidemiológicos y de seguimiento terapéutico para definir con mayor claridad el potencial de riesgo de malignización del LPO y las lesiones liquenoides con o sin displasia. Los factores de riesgo como el tabaco, alcohol o las enfermedades infecciosas han de ser definidas con base más amplia para hacer a los trabajos comparables.

Adicionalmente, incluso no parece haber información que demuestre que el seguimiento intenso de los pacientes con LPO resulte en una morbilidad y mortalidad reducida del cáncer oral en relación al LPO⁴⁰. En un futuro, podrían estar disponibles comercialmente marcadores histológicos especiales para identificar con más exactitud los pacientes de riesgo.

Estas herramientas de pronóstico podrían jugar un papel muy importante en la evaluación de las lesiones de los tejidos blandos incluyendo la LPO, leucoplasia oral o incluso el cáncer oral.

Métodos como la tinción con azul de toluidina⁴¹, los frotis biopsia/citología⁴², el contenido en ADN^{42,43} (aneuploidía), y la expresión del gen p53 mutado⁴⁵, podrían arrojar nuevas pistas sobre el carácter benigno/maligno de las lesiones y permitir al clínico tomar decisiones informadas sobre los riesgos para el paciente y el tratamiento más adecuado. Sin embargo, en el momento actual los resultados de este estudio apoyan el concepto de que la presencia de cambios displásicos en la LPO tienen consecuencias importantes.

Conclusión

Hasta que se derive más conocimiento de estudios grandes, en perspectiva, incluso en múltiples centros, permanecen sin concluir los datos que apoyan o niegan el carácter potencialmente maligno de la lesiones de LPO. Se ha de poner especial énfasis hacia la unificación de criterios de inclusión o exclusión en cuanto a datos clínicos, hallazgos histológicos y también factores de riesgo para permitir la comparación entre los diferentes estudios. Los trabajos realizados con estos procedimientos estandarizados también aportarán nueva luz al dilema del carácter potencialmente maligno de las lesiones lichenoides orales.

Agradecimientos

Los autores quisieran expresar su agradecimiento al Dr. Pierre Magnin, profesor adjunto, Departamento de Cirugía Oral y Estomatología, Universidad de Berna, Suiza, por su ayuda logística en la planificación de este proyecto.

Bibliografía

1. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus—A demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987;15:52-6.
2. Kovac-Kovacic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med.* 2000;29:331-5.
3. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: Epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16:295-300.
4. Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Bigby M. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2000;18:533-9.
5. Eisen D. 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;88:431-6.
6. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968;25:31-42.
7. Andreasen JO. Oral lichen planus. 2. A histologic evaluation of 97 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968;25:158-66.
8. Rees TD. Diseases of the oral mucous membranes. In: Meyerhoff WL, Rice DH (eds). *Otolaryngology: Head and Neck Surgery.* Philadelphia: Saunders; 1992:589-609.
9. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol.* 1988;17:219-25.
10. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannotti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72:665-70.
11. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1993;22:421-4.
12. Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: A clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol.* 1998;34:239-46.
13. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: A 5-year experience. *Oral Oncol.* 2001;37:262-7.
14. Krutchkoff DJ, Cutler LS, Laskowski S. Oral lichen planus: The evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol.* 1978;7:1-7.
15. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;46:518-39.
16. Roed-Petersen B, Renstrup G. A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing. Its application to 560 leukoplakias. *Acta Odontol Scand.* 1969;27:681-95.
17. Pury P, Lutz JM, Jundt G, et al. Cancer in Switzerland. Volume 1—Statistics of Incidence 1981-2001. Geneva: Association of Swiss Cancer Registries, 2005. PDF available at www.asrt.ch/asrt/newsstat/i2001ch.pdf.
18. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: Persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60:30-4.
19. Buser D, Rankin V, Meier E, Plemons JM, Altermatt HJ, Rees TD. Oral lichen planus. 1. The clinical manifestations, histopathology, etiology, long-term course and patient data from the Stomatology Center at the Baylor College of Dentistry in Dallas, USA [in German]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 1997;107:295-306.
20. Van der Meij EH, Reibel J, Slootweg PJ, van der Waal JE, de Jong WFB, van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28:274-7.
21. Van der Meij EH, Schepman KP, Plonait DR, Axell T, van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the clinical assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2002;31:95-8.
22. 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 modification. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:507-512.
23. Krutchkoff DJ, Eisenberg E, Anderson C. Dysplasia of oral mucosa: A unified approach to proper evaluation. *Modern Pathol.* 1991; 4: 113-9.
24. Eisenberg E. Lichen planus and oral cancer: Is there a connection between the two? *J Am Dent Assoc.* 1992;123:104-8.
25. Eisenberg E. Oral lichen planus: A benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58:1278-85.
26. Zhang L, Michelsen C, Cheng X, Zeng T, Priddy R, Rosin MP. Molecular analysis of oral lichen planus. A premalignant lesion? *Am J Pathol.* 1997;151:323-7.
27. Zhang L, Cheng X, Li Y, et al. High frequency of allelic loss in dysplastic lesions. *Lab Invest.* 2000;80:233-7.
28. Silverman S Jr. Oral lichen planus: A potentially premalignant lesion. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58:1286-8.
29. De Jong WF, Albrecht M, Banoczy J, van der Waal I. Epithelial dysplasia in oral lichen planus. A preliminary report of a Dutch-Hungarian study of 100 cases. *Int J Oral Surg.* 1984;13:221-5.

30. Epstein JB, Wan LS, 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;96:32-37.
31. Hietanen J, Paasonen M-R, Kuhlefeldt M, Malmström M. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. *Oral Oncol.* 1999;35:278-82.
32. Van der Meij EH, Schepman K-P, van der Waal I. The possible malignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:164-71.
33. Sugerman PB, Savage NM, Walsh LJ, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13:350-65.
34. Van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Waal JE, Bezemter PD, van der Waal I. A review of recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:307-10.
35. Lozada-Nur F. Oral lichen planus and oral cancer: Is there enough epidemiologic evidence? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89:265-6.
36. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissue. *J Oral Pathol Med.* 2000;29:259-66.
37. Colella G, Itro A, Corvo G. A case of a carcinoma arising in lichen planus in a subject with diabetes mellitus and arterial hypertension (Grinspan's syndrome) [in Italian]. *Minerva Stomatol.* 1992;41: 417-20.
38. Bokor-Bratic M. Lack of evidence of hepatic disease in patients with oral lichen planus in Serbia. *Oral Dis.* 2004;10:283-6.
39. Campisi G, Fedele S, Lo Russo L, et al. HCV infection and oral lichen planus: A weak association when HCV is endemic. *J Viral Hepat.* 2004;11:465-70.
40. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: Is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13:390-6.
41. Epstein JB, Zhang L, Poh C, Nakamura H, Berean K, Rosin M. Increased allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95:45-50.
42. Remmerbach TW, Mathes SN, Weidenbach H, Hemprich A, Böcking A. Noninvasive brush biopsy as an innovative tool for early detection of oral carcinomas [in German]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004;8:229-36.
43. Sudbo J, Kildal W, Risberg B, Koppang HS, Danielsen HE, Reith A. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. *N Engl J Med.* 2001;344:1270-8.
44. Sudbo J, Lippmann SM, Lee JJ, et al. The influence of resection and aneuploidy on mortality in oral leukoplakia. *N Engl J Med.* 2004;350:1405-13.
45. Girod SC, Krueger G, Pape HD. P53 and Ki 67 expression in preneoplastic and neoplastic lesions of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1993;22:285-8.