

## El liquen plano oral y su transformación maligna Un estudio retrospectivo de datos clínicos e histopatológicos

Michael M. Bornstein, Dr. med. dent.<sup>a</sup>, Lucie Kalas, Dr. med. dent.<sup>a</sup>, Sandra Lemp, Dr. med. dent.<sup>a</sup>, Reto Morger, Dr. med. dent.<sup>a</sup>, Hans Jörg Altermatt, Prof. Dr. med.<sup>b</sup>, Terry D. Rees, DDS, MSD<sup>c</sup>, y Daniel Buser, Prof. Dr. med. dent.<sup>d</sup>

*En el presente estudio retrospectivo se ha estudiado un grupo de pacientes de la consulta estomatológica de la Clínica de Cirugía Oral y Estomatología de Berna que habían sido diagnosticados clínica e histopatológicamente de un liquen plano oral (LPO) entre 1995 y 2001. El motivo del estudio fue investigar la posible transformación maligna del LPO. Se valoró la documentación médica de 145 pacientes en cuanto a la localización y el tipo de la lesión inicial de LPO, los factores de riesgo potenciales desencadenantes, la distribución entre LPO sintomático y asintomático, así como la posible transformación maligna del LPO inicial, hasta la conclusión del período del estudio (en diciembre de 2003). El grupo de 145 pacientes objeto del estudio que presentaban un LPO constaba de 47 hombres y 98 mujeres. La edad promedio en el momento del diagnóstico inicial fue de 56,3 años. Del total de 497 lesiones de LPO, casi la mitad de ellas fueron clasificadas clínicamente como de tipo reticular o papular. Las localizaciones más habituales fueron la mucosa bucal, la encía y el borde lingual lateral. Cuatro pacientes no se presentaron a su cita de seguimiento, por lo que fueron excluidos del estudio. Durante el período de los controles de seguimiento (1995-2003) se pudo diagnosticar a cuatro pacientes una transformación maligna de su LPO. Teniendo en*

*cuenta a los 141 pacientes con LPO incluidos en el presente estudio, la tasa de transformación maligna encontrada fue del 2,84%. En tres de los pacientes que presentaban degeneración maligna ya se había podido demostrar la existencia de una displasia en el diagnóstico inicial del LPO. Si se excluyen estos tres pacientes, la tasa de transformación maligna se reduce al 0,71%. Hasta que no se dispongan de más datos procedentes de estudios prospectivos más extensos, seguirá sin aclararse si el LPO posee o no una naturaleza premaligna. Se necesita, sobre todo, una clasificación estándar y unos criterios de inclusión y exclusión razonables, para que los futuros estudios puedan compararse entre sí.*

(Quintessenz. 2006;57(8):819-29)

### Introducción

El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad crónica mucocutánea frecuente que afecta en muchas ocasiones a la mucosa oral. Con una prevalencia de un 1% a un 2% entre la población adulta, constituye una de las enfermedades de la mucosa oral más frecuentes<sup>3,18</sup>, afectando más a mujeres que a hombres<sup>3,21,24,46</sup>. El LPO se manifiesta dermatológicamente sobre todo en las articulaciones de manos y pies y en los genitales, en forma de lesión papular poligonal ligeramente sobrelevada recubierta por unas líneas finas entrelazadas<sup>39</sup>. En contraste, la afectación de la conjuntiva, la laringe o el esófago se ha observado sólo en raras ocasiones<sup>10</sup>.

Andreasen<sup>1</sup> propuso en 1968 la clasificación del LPO en 6 formas clínicas diferentes, clasificación todavía de uso generalizado. El tipo mejor conocido es el reticular, que se caracteriza por unas estrías blanquecinas con forma de helecho (estrías de Wickham). El tipo papular se distingue por presentar pequeñas papilas blanqueci-

<sup>a</sup>Clinica de Cirugía Oral y Estomatología de las Clínicas de Odontología de la Universidad de Berna. Suiza.

<sup>b</sup>Pathologie Länggasse. Berna. Suiza.

<sup>c</sup>Departamento de Periodoncia. Texas A&M University Health Science Center. Baylor College of Dentistry. Dallas. Texas. Estados Unidos.

<sup>d</sup>Clinica de Cirugía Oral y Estomatología de las Clínicas de Odontología de la Universidad de Berna. Suiza.

Correspondencia: Freiburgstrasse 7. CH-3010 Berna. Suiza.

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

nas, considerándose también como un estadio inicial de la forma reticular. El tipo de LPO que se asemeja a unas placas (*plaque-like*) se caracteriza por unas lesiones planas blancas que no saltan al raspado y que pueden recordar a una leucoplasia. Sin embargo, por lo general en la periferia de las lesiones (o en otros puntos de la cavidad oral) aparecen alteraciones reticulares liquenoides de la mucosa, lo que facilita el diagnóstico clínico. El tipo atrófico se distingue por una pérdida de espesor del epitelio, por la cual, además de las lesiones blanquecinas, aparecen unas zonas enrojecidas. El tipo ulcerativo puede de presentar ulceraciones en el centro de la lesión, en parte amplias y recubiertas de fibrina, y rodeadas de un contorno con las típicas reacciones liquenoides. El tipo bulloso se caracteriza por sus frágiles vesículas que, por lo general, se rompen rápidamente. La localización más frecuente del LPO es la cara yugal, y con menos frecuencia la lengua, el paladar y los labios<sup>1</sup>.

Clínicamente, se distingue también entre el tipo asintomático (reticular, papular y en placas) y el tipo sintomático (atrófico, ulcerativo y bulloso). Mientras que el tipo citado en primer lugar no ocasiona ninguna molestia, el tipo sintomático puede ser extremadamente doloroso para los pacientes que lo padecen, dificultando la alimentación y la higiene oral diaria.

El aspecto histopatológico de las preparaciones del LPO se caracteriza por un infiltrado denso leucocitario subepitelial en forma de banda, formado sobre todo por células T. Además, se aprecia un número aumentado de linfocitos intraepiteliales y la destrucción de queratinocitos basales. Por último, se forman corpúsculos coloides (cuerpos de Civatte) que se encuentran localizados en el epitelio o en la zona de la membrana basal formando estructuras eosinófilas homogéneas<sup>2,30</sup>.

En el pasado, la posible transformación maligna del LPO ha sido motivo de controversia general. Algunos estudios prospectivos<sup>17,35</sup> y retrospectivos<sup>4,21,22,27,46</sup> se han ocupado de esta cuestión, habiéndose obtenido una tasa de transformación maligna resultante de las lesiones de LPO de entre un 0% y un 9%. Esta notable variabilidad puede deberse a que parte de los diagnósticos iniciales del LPO se establecieron sin biopsias (es decir, basándose únicamente en el aspecto clínico de las lesiones), o a que apareciera un carcinoma oral de células escamosas sin relación alguna con la localización anatómica de la lesión primaria del LPO, o a que no se hubieran tenido en cuenta otros factores de riesgo carcinógenos<sup>19</sup>.

En el presente estudio retrospectivo se han estudiado, tanto clínica como histopatológicamente, a los pacientes de la consulta estomatológica de la Clínica de Cirugía Oral y Estomatología de Berna que habían sido diagno-

ticados de un liquen plano oral (LPO) entre los años 1995 y 2001. El motivo del presente estudio fue investigar la posible transformación maligna del LPO. Los datos clínicos e histopatológicos obtenidos en el diagnóstico inicial del LPO fueron comparados con los hallazgos en el momento de la aparición del carcinoma oral de células escamosas (COCE). Sobre la base de los resultados obtenidos, se analizan críticamente los métodos de diagnóstico del LPO existentes y su potencial naturaleza premaligna.

### Pacientes y métodos

En el intervalo de tiempo que va desde el año 1995 hasta 2001 fueron diagnosticados de un LPO y tratados consiguientemente en la Clínica de Cirugía Oral y Estomatología de Berna un total de 166 pacientes. Los 166 pacientes con diagnóstico inicial de LPO fueron registrados sistemáticamente en una hoja de Excel. Los pacientes habían sido remitidos por odontólogos con consulta propia ( $n = 129/78\%$ ), por médicos de familia ( $n = 27/16\%$ ) y por la Clínica Dermatológica del Hospital Inselspital de Berna ( $n = 10/6\%$ ).

Todos los pacientes fueron examinados y tratados según el siguiente procedimiento: anamnesis médica general, anamnesis dental y estomatológica actual, examen extraoral e intraoral y biopsia. Las muestras de la biopsia se fijaron en una solución neutra tamponada de formalina al 4%, y a continuación se incluyeron en parafina, se cortaron y se realizó la tinción con hematoxilina-eosina para su examen histopatológico convencional. Todos los preparados fueron teñidos adicionalmente con PAS para descartar una posible candidiasis. En los casos en que se comprobó la existencia de una candidiasis oral, los pacientes fueron tratados en primer lugar con fungistáticos locales (Mycostatin suspensión, Nystatin, de Sanofi-Synthélabo, Meyrin, Suiza), antes de comenzar el verdadero tratamiento del LPO.

En el presente estudio sólo se han incluido aquellos pacientes cuyo diagnóstico, tanto clínico como histopatológico, era claramente de un LPO<sup>45</sup> (tabla 1). Según estos criterios, fueron excluidos del estudio 21 pacientes, ya que no cumplían los requisitos definidos. De acuerdo con estos criterios, el diagnóstico definitivo de 21 pacientes fue rectificado de LPO a reacción liquenoides oral (RLO). De estas 21 RLO, 15 eran lesiones por contacto (lesiones liquenoides asociadas con una restauración dental) y 6 eran lesiones de origen medicamentoso. En todas las lesiones se pudo descartar la existencia de una participación sistémica (por ejemplo, una reacción tipo injerto contra huésped). Si en la lesión de LPO

**Tabla 1.** Criterios clínicos e histopatológicos modificados para el diagnóstico de un LPO<sup>45</sup>

Criterios clínicos	Criterios histopatológicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>Distribución simétrica bilateral de las lesiones de la mucosa</li> <li>Presencia de una estructura reticular gris-blanquecina sobre la mucosa oral (estrías de Wickham) acompañada o no de lesiones de tipo en placas, erosivas, atróficas o bullosas</li> <li>Exclusión de localización o asociación directa con una restauración dental (reacción liquenoide)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltrado linfocitario en banda en la membrana basal o en el tejido conjuntivo superficial (linfocitos T)</li> <li>Signos de una fusión celular basal (degeneración por licuefacción)</li> <li>Otros signos adicionales, no facultativos: forma de diente de sierra de las crestas interpapilares, cuerpos de Civatte, paraqueratosis, acantosis, número aumentado de linfocitos intraepiteliales</li> </ul>

extraída mediante biopsia ya existía una displasia, entonces se asignaba de todas formas el paciente al grupo de estudio, con objeto de realizar el seguimiento del comportamiento a largo plazo de estas lesiones.

En los 145 pacientes que quedaban se evaluaron los desencadenantes potenciales de las lesiones, como el tabaquismo, el consumo diario de alcohol, la infección conocida de hepatitis C y el estrés subjetivo. Las localizaciones del LPO fueron registradas en un formulario especialmente confeccionado para la clasificación topográfica de las lesiones de la mucosa oral<sup>32</sup>. Las lesiones de LPO se subdividieron en: tipo reticular (incluyendo el tipo papular), tipo en placas, tipo atrófico, tipo ulcerativo y tipo bulloso. Además se diferenció clínicamente entre el tipo asintomático (reticular, papular y en placas) y el tipo sintomático (atrófico, ulcerativo y bulloso), en el que se detectaron lesiones extremadamente dolorosas y acompañadas de escozor según el paciente.

A los pacientes que presentaban un LPO asintomático se les solicitó por escrito que acudieran a la clínica para las citas de seguimiento cada 6 a 12 meses, siempre y cuando la lesión no se manifestara mientras tanto como un LPO sintomático. Los pacientes con formas sintomáticas de LPO eran sometidos a una revisión cada 3 a 6 meses, recetándoles los siguientes medicamentos para controlar la sintomatología: corticosteroides locales (Kenacort A Orabase, pasta adhesiva dental, triamcinolona 0,1%, de Bristol-Myers Squibb, Baar, Suiza, o bien Topsyn Gel, Fluocinonida 0,05%, de la empresa Teofarma, Pavía, Italia) tres veces al día durante un período de 2 a 3 semanas durante la fase de dolor agudo. En casos excepcionales, como cuando el tratamiento tópico local no obtenía resultados satisfactorios, se realizó un tratamiento sistémico con corticosteroides (Prednison Streuli,

de la empresa Streuli, Uznach, Suiza) en estrecha colaboración con la Clínica Dermatológica del Hospital Inselspital de Berna.

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta todos los hallazgos de transformación maligna, comenzando por el diagnóstico inicial del LPO hasta diciembre de 2003 (fecha de conclusión del período de seguimiento). A continuación, se realizó una comparación de los hallazgos clínicos e histopatológicos de los carcinomas *in situ* (CIS) de nueva aparición y de los carcinomas orales de células escamosas (COCE) con los datos clínicos e histopatológicos del diagnóstico inicial del LPO. La tasa de incidencia de la transformación maligna en los pacientes con LPO, recabada de nuestro grupo de pacientes, fue comparada seguidamente con los datos actuales de la Asociación de Registros Suizos del Cáncer en cuanto a las tasas de incidencia de tumores de la cavidad oral y de faringe en la población suiza<sup>29</sup>.

## Resultados

De los 145 pacientes que padecían un LPO y que fueron incluidos en el presente estudio, 47 eran hombres (32%) y 98 mujeres (68%), con una edad promedio de 56,3 años (hombres: 55,1 años; mujeres: 57,4 años). La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico inicial variaba entre 30 y 80 años (fig. 1). En este grupo de pacientes se detectaron un total de 497 lesiones diferentes. Las localizaciones más frecuentes de las mismas fueron la mucosa bucal, la encía, el maxilar y la mandíbula, así como el borde lateral derecho e izquierdo de la lengua (fig. 2). Solamente hubo cinco casos de LPO en el suelo de la boca. La distribución entre los tipos de LPO fue la siguiente: de las 497 lesiones de LPO encontradas, casi

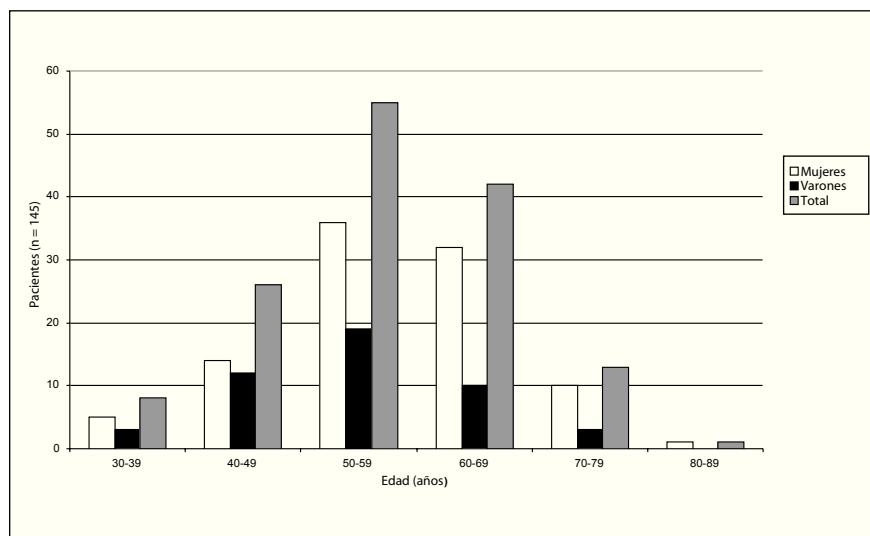


Figura 1. Distribución por edad y sexo de los pacientes con LPO (n = 145).

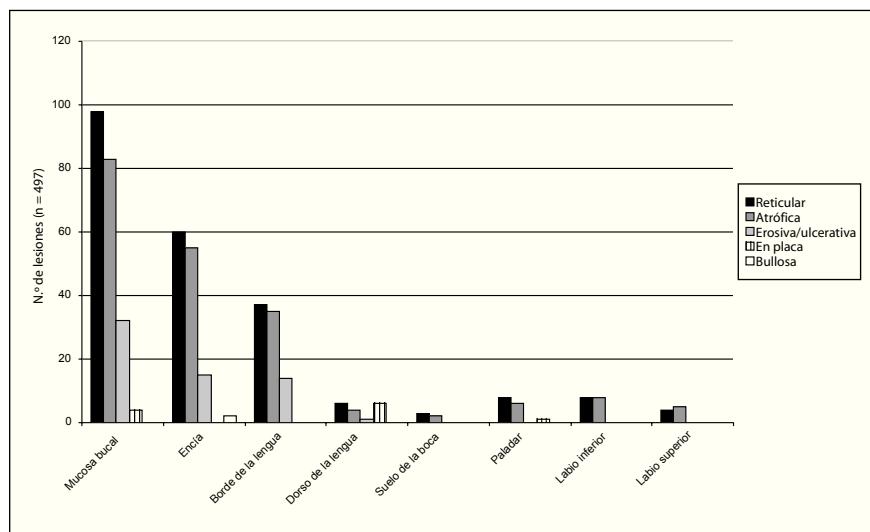
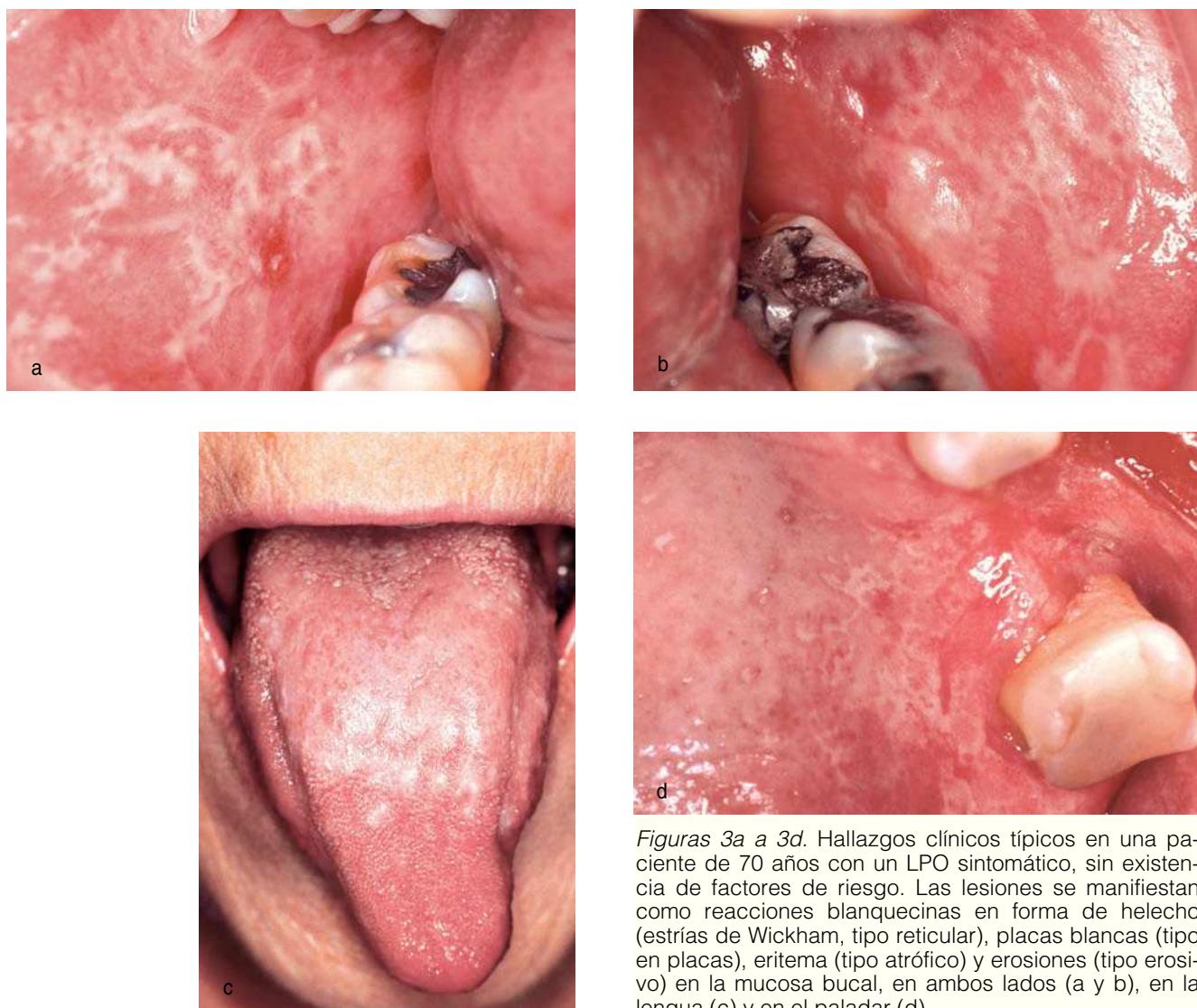


Figura 2. Distribución de las lesiones de LPO (n = 497) según su localización y tipo.

la mitad fueron de tipo reticular o papular (n = 224/45%). Tan sólo dos lesiones, ambas localizadas en la encía (una en el maxilar y otra en la mandíbula), fueron clasificadas dentro del tipo bulloso (fig. 2). Se constataron hallazgos dermatológicos en 16 personas (11%). Además, dos pacientes de sexo femenino refirieron en la anamnesis también una lesión genital. No se pudo registrar ningún caso en faringe, esófago ni ojos.

De los 145 pacientes, sólo eran fumadores 12 mujeres (el 8% de todos los pacientes o el 12% de las mujeres) y 6 hombres (el 4% de todos los pacientes o el 13% de los hombres). En la anamnesis, 52 pacientes (29 mujeres y 23 hombres) reconocieron consumir alcohol habitualmente (a diario). Durante la anamnesis y la exploración inicial, 5 pacientes (4 mujeres y 1 hombre) refirieron un elevado estrés subjetivo, tanto en su vida laboral actual

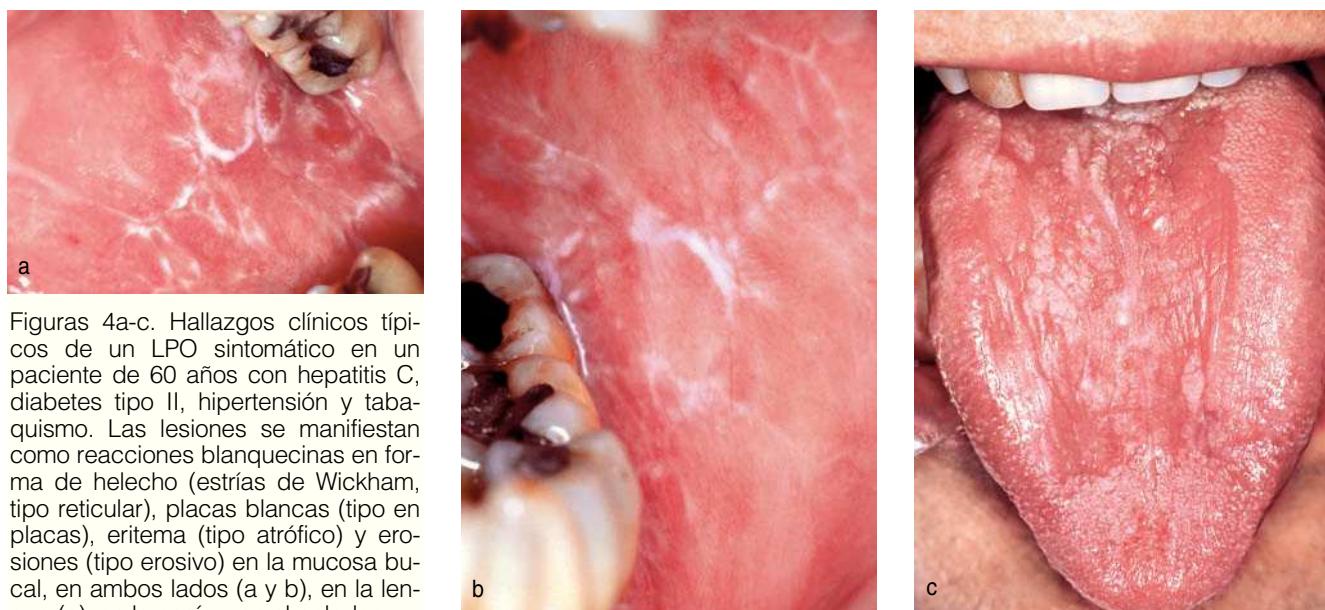
como privada. En los cinco pacientes sin excepción se hallaron LPO sintomáticos en el diagnóstico inicial. Una de las pacientes comunicó en la anamnesis haber sufrido una infección por el virus de la hepatitis C. En esta paciente se observó un LPO sintomático en el diagnóstico inicial (de tipo atrófico). Esta lesión evolucionó a lo largo del estudio hasta llegar a un COCE. En unas 2 terceras partes de los pacientes (n = 87/60%) se encontraron LPO sintomáticos (figs. 3a-d). Aparte de la prescripción de corticosteroides locales (Kenacort A Orabase o Topsyn) tres veces al día durante de 2 a 3 semanas durante las fases agudas, una higienista dental optimizó además la higiene oral de 65 pacientes. Las dos pacientes de sexo femenino con LPO orogenital recibieron corticoides sistémicos (Prednison Streuli) en colaboración con la Clínica Dermatológica del Hospital Inselspital de Berna.



Figuras 3a a 3d. Hallazgos clínicos típicos en una paciente de 70 años con un LPO sintomático, sin existencia de factores de riesgo. Las lesiones se manifiestan como reacciones blanquecinas en forma de helecho (estrías de Wickham, tipo reticular), placas blancas (tipo en placas), eritema (tipo atrófico) y erosiones (tipo erosivo) en la mucosa bucal, en ambos lados (a y b), en la lengua (c) y en el paladar (d).

De los 145 pacientes incluidos en el presente estudio, 141 (97%) siguieron las invitaciones por escrito para acudir a las citas de seguimiento en la Clínica de Cirugía Oral y Estomatología. Cuatro de los pacientes no se presentaron a sus citas de seguimiento, por lo que fueron excluidos del estudio. El período en el que se realizaron revisiones a los 141 pacientes ascendió a un promedio de 3,7 años (de 2,1 a 8,8 años). Durante este intervalo (1995-2003), en cuatro pacientes (dos mujeres y dos hombres) se constató una transformación maligna del LPO inicial. En el momento de comienzo del estudio se observó una displasia en tres de estos cuatro pacientes (dos displasias leves y una moderada). Los tres pacientes diagnosticados de LPO con displasia desarrollaron durante el período de seguimiento un COCE

(tabla 2). En el otro paciente, que no presentaba displasias iniciales cuando se estableció el diagnóstico de LPO, se hallaron simultáneamente tres COCE en la fase de seguimiento: un COCE en la cara yugal izquierda (en la localización del LPO inicial), un COCE en la cara yugal y en el trígono retromolar derechos, y un COCE en el borde y base izquierda de la lengua (tabla 2, figs. 4a-c, figs. 5a-e). De estos datos resulta una tasa de transformación maligna del 2,84%, teniendo en cuenta los 141 pacientes que acudieron regularmente a las revisiones acordadas. Si se excluyen los tres pacientes cuyo diagnóstico inicial era de LPO con displasia, el porcentaje se reduce al 0,71% (tres COCE en un solo paciente de un total de 138 pacientes con LPO).



Figuras 4a-c. Hallazgos clínicos típicos de un LPO sintomático en un paciente de 60 años con hepatitis C, diabetes tipo II, hipertensión y tabaquismo. Las lesiones se manifiestan como reacciones blanquecinas en forma de helecho (estrías de Wickham, tipo reticular), placas blancas (tipo en placas), eritema (tipo atrófico) y erosiones (tipo erosivo) en la mucosa bucal, en ambos lados (a y b), en la lengua (c), en la encía y en el paladar.

En el intervalo desde 1997 hasta 2001 fueron diagnosticados en Suiza alrededor de 3.100 nuevos casos de cáncer de cavidad oral y faringe en hombres (número medio de cánceres al año: 620) y 1.300 casos en mujeres<sup>29</sup> (número medio de cánceres al año: 260). Por lo tanto, la tasa de incidencia de carcinomas de cavidad oral y faringe esperada en la población suiza (número de habitantes: 7.151.995) era del 0,0123% al año o del 0,0455% durante un período de tiempo de 3,7 años. Los datos obtenidos en el presente estudio ponen de manifiesto la existencia de una mayor probabilidad de transformación maligna en los pacientes con LPO (tasa de transformación maligna del 2,84% si se parte de 141 pacientes, o del 0,71% si se parte de 138).

## Discusión

Un estudio epidemiológico clásico realizado en Suecia examinó a 20.333 pacientes (con edades desde los 15 años en adelante) para buscar indicios clínicos de LPO<sup>3</sup>. En este caso la prevalencia fue del 1,9% (hombres: 1,6%; mujeres: 2,2%), siendo el tipo reticular el que aparecía con más frecuencia y la mucosa bucal la localización primaria intraoral predilecta. En un estudio prospectivo de seguimiento realizado con 570 pacientes, de los cuales 384 eran mujeres (67%) y 186 hombres (33%), con una edad promedio de 52 años, la mayor parte de los pacientes presentaba múltiples lesiones de LPO. La localización más frecuente era la cara yugal, seguida de la encía y la lengua<sup>34</sup>. Alrededor de tres cuartas partes de los pacientes tuvieron que ser tratados far-

macológicamente debido a la sintomatología del LPO (dolor, escozor). Los datos del Centro de Estomatología del Baylor College of Dentistry de Dallas, Texas, EE.UU., confirman que el LPO aparece con más frecuencia en mujeres (76,2%) que en hombres (23,8%). Este estudio pudo establecer que las zonas por las que el LPO tiene más predilección son la mucosa bucal, la encía y la lengua. En cuanto a la distribución de frecuencias de los tipos de LPO, el tipo reticular y el atrófico fueron las formas que se observaron con más frecuencia<sup>6</sup>. Los pacientes del presente estudio constituyeron un grupo de pacientes muy selectivo, ya que fueron remitidos por médicos y odontólogos, por lo que es probable que el LPO asintomático se encuentre infrarrepresentado. Probablemente, los pacientes que padecen esta forma de LPO asintomático son remitidos a una clínica especializada con menor frecuencia. A pesar de ello, los datos clínicos de este trabajo se correlacionan bien con los resultados de la bibliografía conocida.

Puesto que el presente estudio es una investigación retrospectiva, los criterios estrictos clínicos e histopatológicos descritos para el establecimiento del diagnóstico de LPO no fueron aplicados desde el comienzo (1995) a todos los pacientes de la consulta estomatológica. Por ello, tuvieron que excluirse forzosamente del estudio algunos pacientes, aunque presentaran una alta probabilidad de padecer un verdadero LPO. La variabilidad diagnóstica en un mismo evaluador, y también entre distintos evaluadores, a la hora de valorar un LPO basándose en características clínicas o histopatológicas constituye un problema importante, aún sin resolver, que

Tabla 2. Hallazgos clínicos e histopatológicos en el momento del diagnóstico inicial del LPO y tras la malignización a un COCE

Paciente	Sexo	Edad <sup>a</sup> (años)	Anamnesis general y factores de riesgo	Localización del LPO <sup>a</sup>	Hallazgos clínicos e histopatológicos <sup>a</sup>	Período de seguimiento <sup>b</sup> (meses)	Localización del COCE	Resultado histopatológico <sup>c</sup>
B. F.	M	60	Hepatitis C, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, fumador	Mucosa bucal, borde de la lengua, superficie superior de la lengua, encía, paladar	Reticular-atrófico, sin displasia	41	Mucosa bucal bilateral, base de la lengua	COCE diferenciado leve a moderado (T1 en la mucosa bucal derecha, T4 en la mucosa bucal izquierda/trígono retromolar)
C. A.	M	52	Artritis	Mucosa bucal, borde de la lengua, labio inferior, suelo de la boca	Reticular-erosivo, ligera displasia	1	Mucosa bucal	Carcinoma in situ
G. R.	F	69	Rabdomiosarcoma conocido en cuádriceps izquierdo	Mucosa bucal	Reticular-erosivo, ligera displasia	60	Mucosa bucal	Carcinoma in situ
S. B.	F	69	Sin factores de riesgo conocidos	Borde de la lengua	Reticular-atrófico- erosivo, displasia moderada	1	Borde de la lengua Invasivo, COCE moderadamente diferenciado (T1)	

<sup>a</sup>Edad en el momento del diagnóstico inicial de LPO. <sup>b</sup>Intervalo de tiempo desde el diagnóstico inicial de LPO hasta la transformación maligna. <sup>c</sup>El paciente falleció 2 meses después del diagnóstico de COCE.

ocasiona considerables dificultades para la comparación entre distintos estudios. Esta circunstancia ha sido demostrada recientemente en unos estudios procedentes de los Países Bajos<sup>40,41</sup>. El grupo de investigadores holandeses propuso como solución el empleo de los criterios de diagnóstico, más estrictos y modificados, de la OMS para el LPO, lo que permitiría en lo sucesivo contar con diagnósticos más reproducibles<sup>44</sup>. La clasificación del LPO en seis tipos clínicos también es un tema controvertido. Por ejemplo, a menudo los pacientes presentan al mismo tiempo lesiones reticuló-atrófico-erosivas, lo que dificulta el diagnóstico preciso y claro de estas lesiones. Y dificulta aún más las cosas el hecho de que el tipo bulloso sólo se considera un «tipo intermedio», puesto que las frágiles vesículas se rompen muy rápidamente, pasando al tipo erosivo. La solución podría radicar en una simplificación de la clasificación en únicamente dos formas objetivas –hiperqueratinizada (reticular, en placas y papular) y erosiva (ulcerativa, bulbosa y atrófica)– y en dos formas subjetivas, sintomáticas (dolorosa, sensación de escozor) y asintomáticas (sin molestias).

A menudo se ha criticado que, en los estudios que refieren un incremento significativo de la incidencia del COCE a partir del LPO, el diagnóstico inicial de LPO no fue establecido con suficiente seguridad. Los autores subrayan que muchas veces el diagnóstico del LPO se establece sin respetar unos criterios diagnósticos estrictos<sup>11,19,20</sup>. En especial, se presta poca atención al hecho de que las lesiones clásicas de LPO muestran en un principio una citomorfología epitelial normal, así como una maduración y arquitectura epitelial normal<sup>12</sup>. Según estos autores, el LPO queda descarta-

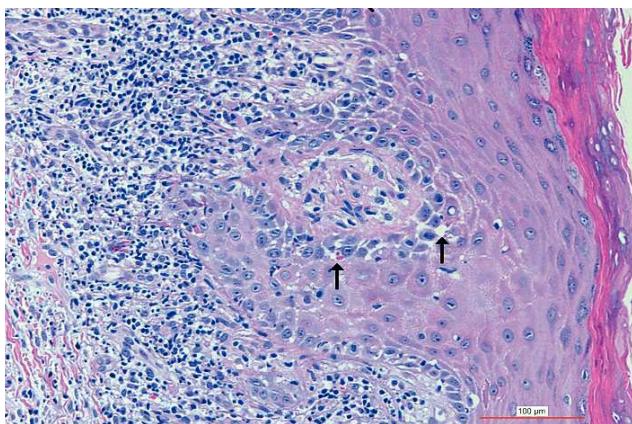


Figura 5a. Histopatología de un LPO localizado en la mucosa bucal izquierda con hiperparaqueratosis y crestas interpapilares alargadas (se trata del paciente de las figs. 4a-c). La membrana basal muestra fenómenos degenerativos (liquefaction degeneration) (flechas). Un infiltrado linfocitario acusado se encuentra consolidado por debajo de la membrana basal (hematoxilina-eosina,  $\times 20$  aumentos).

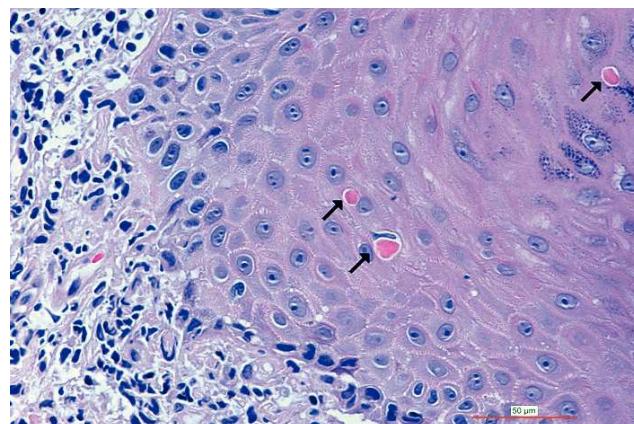


Figura 5b. Otro hallazgo característico del LPO son los corpúsculos redondeados, hialinos y eosinófilos (cuerpos de Civatte), que se encuentran a menudo en las capas epiteliales profundas (flechas), y más raramente (no mostrado) en el estroma subepitelial (hematoxilina-eosina,  $\times 40$  aumentos).

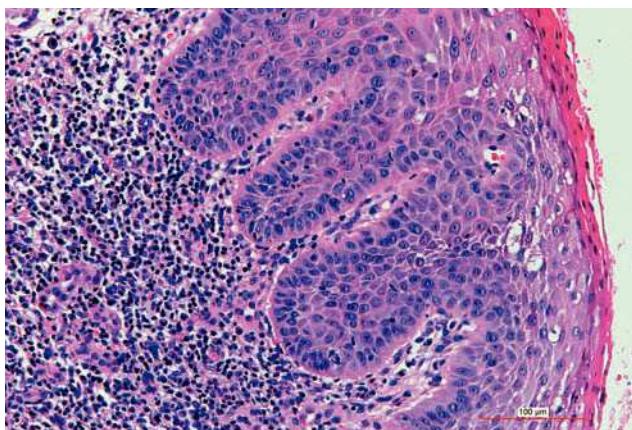


Figura 5c. Preparación histopatológica de un LPO con displasia localizado en la mucosa bucal izquierda. En el mismo paciente, tres años después del diagnóstico inicial de LPO se observó una acantosis con crestas interpapilares alargadas y arquitectura del epitelio destruida. Presencia de núcleos agrandados con nucléolos prominentes en las capas epiteliales profundas. Las capas epiteliales superficiales muestran una hiperparaqueratosis pronunciada (hematoxilina-eosina,  $\times 20$  aumentos).

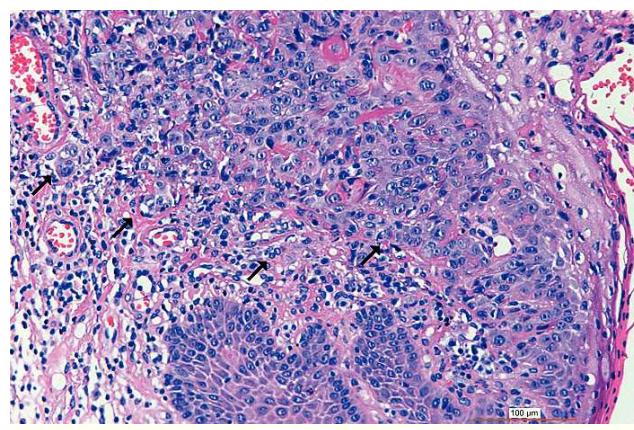
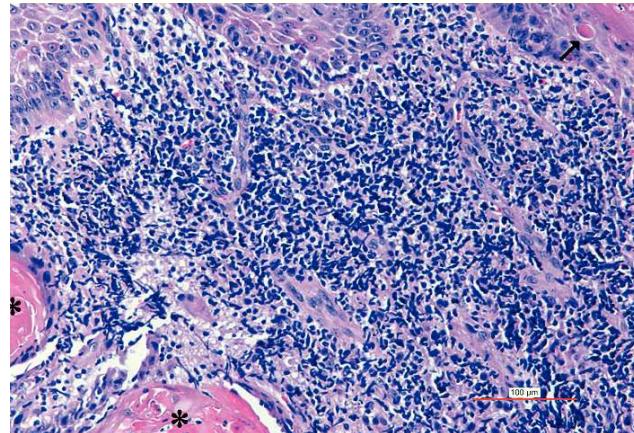


Figura 5d. Aspecto histopatológico de la mucosa bucal izquierda, 3 años después del diagnóstico inicial: LPO con displasia en la parte inferior de la imagen. Se observa una transición continua entre el epitelio displásico y el COCE moderadamente diferenciado, con límites infiltrativos en extensión (flechas), en la parte superior de la preparación (hematoxilina-eosina,  $\times 20$  aumentos).



Figura 5e. Imagen de restos liquenoideos con displasia y un cuerpo de Civatte (flecha) en la parte superior derecha de la imagen. El COCE invasivo (asteriscos) induce una reacción desmoplástica del estroma y un infiltrado denso rico en linfocitos (hematoxilina-eosina,  $\times 20$  aumentos).



do cuando la composición del epitelio difiere histológicamente de la estructura normal<sup>11,12,20</sup>. Krutchkoff et al<sup>20</sup> denominan a estas lesiones «displasias liquenoides» (DL). La tesis de que el LPO y la DL son dos entidades independientes ha sido corroborada por unos estudios publicados recientemente que comparan la pérdida de la heterocigosis en las lesiones de LPO sin displasia frente a las lesiones displásicas liquenoides. Los resultados ponen de manifiesto que la DL, al contrario que el LPO, presenta una frecuencia apreciablemente superior de pérdida de la heterocigosis, de forma análoga a la displasia oral<sup>47,48</sup>. Otros autores han subrayado la importancia del juicio clínico para la primera aproximación diagnóstica, criticando los diagnósticos basados exclusivamente en el examen por microscopía óptica por su bajo poder de discriminación<sup>9,33</sup>. Epstein et al<sup>13</sup> insisten en que el término DL define una «entidad» que sólo se basa en hallazgos puramente histopatológicos de la región inmediata de la biopsia.

Un estudio retrospectivo hecho en Finlandia refirió ocho transformaciones malignas en pacientes con LPO<sup>16</sup>. En uno de los casos, se comprobó la presencia de una displasia moderada en el momento del diagnóstico inicial, y en dos casos se estableció el diagnóstico de LPO y de COCE mediante biopsia. En otros estudios realizados en Italia<sup>27</sup> (tasa de transformación: 3,7%; n = 502/24), en los Países Bajos<sup>21</sup> (tasa de transformación: 1,5%; n = 200/3) y en China<sup>46</sup> (tasa de transformación: 0,6%; n = 674/4), debido al diseño de los estudios, no se pudo determinar con exactitud la presencia de displasia asociada cuando se realizó el diagnóstico inicial del LPO. Finalmente, un estudio prospectivo holandés que diferenciaba estrictamente entre el LPO y la lesión liquenoide (con exclusión de las lesiones con displasia epitelial del grupo del LPO), se encontró un COCE en tres de los 173 pacientes<sup>43</sup>. Todas las transformaciones malignas aparecieron curiosamente en el grupo de las lesiones orales liquenoides. Los autores dedujeron de ello que la lesión oral liquenoide es de naturaleza premaligna, mientras que, por el contrario, no pudieron demostrar que los pacientes con LPO tuvieran un mayor riesgo de transformación maligna. A pesar de ello, no se pueden extraer conclusiones definitivas de este estudio porque el período de seguimiento (31,9 meses de promedio) fue relativamente corto y el número de pacientes más bien reducido.

Si se analiza críticamente la aparición de los cuatro COCE de entre los 141 pacientes con LPO del presente estudio, no se puede dejar de mencionar la presencia de displasias en el diagnóstico inicial del LPO. Muchos autores distinguen entre el LPO real y la lesión liquenoide

por la posible existencia de displasias en la preparación histopatológica inicial<sup>11,19,20,43</sup>. Sin embargo, no debemos olvidar nunca que los pacientes que se remiten a una consulta de estomatología son una población selectiva. En muchos casos los pacientes sólo son derivados a los especialistas cuando se quejan de dolores y malestar, lo que queda patente por el hecho de que en casi dos terceras partes de los pacientes del presente estudio (n = 87/60%) se encontró un LPO sintomático. Los LPO asintomáticos pueden pasar desapercibidos durante años tanto para el paciente como para el odontólogo, antes de que las lesiones se vuelvan sintomáticas, y posiblemente tras la aparición de una displasia durante este período. En el LPO atrófico y erosivo se ha referido con más frecuencia la aparición de un COCE que en el caso de lesiones asintomáticas e hiperqueratoïdes<sup>38</sup> (reticular, papular y en placas). En nuestro estudio se diagnosticó un LPO y un COCE en dos pacientes con un intervalo de tan sólo 1 mes. Un paciente desarrolló un COCE 5 años después del diagnóstico inicial de LPO, aunque en la primera preparación de la biopsia se apreciaban ya ligeras displasias.

Una vez excluidas las lesiones de LPO con displasia inicial de la población del estudio, sólo quedó un paciente en el que se encontró un COCE en el período de seguimiento subsiguiente de 3 años y 5 meses (0,71% de 138 pacientes con LPO). Además, el paciente mencionado era fumador, diabético y había referido en la anamnesis una infección por el virus de la hepatitis C. En la actualidad se hace referencia una y otra vez a una mayor frecuencia de aparición de COCE a partir de una lesión de LPO en presencia de otros factores de riesgo<sup>23</sup>. Se ha propuesto que las transformaciones malignas asociadas al LPO en pacientes con factores de riesgo, como el tabaquismo o el consumo de alcohol, no se relacionen con el LPO, sino más bien con el factor de riesgo carcinógeno correspondiente<sup>19,42</sup>. La bibliografía no aporta datos concluyentes sobre los efectos de otros factores de riesgo cancerígeno asociados al LPO, como la alimentación deficiente o la infección crónica por *Candida albicans*<sup>23</sup>. Hasta el momento no se ha podido confirmar claramente que la hepatitis C<sup>28</sup> y la diabetes mellitus<sup>8</sup> sean factores potenciales de riesgo para la transformación maligna del LPO. La hepatitis C fue considerada en el pasado un posible factor etiológico del LPO, pero según unas publicaciones de reciente aparición, esta afirmación es bastante controvertida<sup>5,7</sup>.

Si se tienen en cuenta estos puntos de controversia en lo que respecta a los cuatro casos de CECO del presente estudio, no se puede determinar con seguridad que el

LPO sea realmente una alteración premaligna, aunque nuestros datos muestren una mayor tasa de incidencia de malignoma en los pacientes con LPO, en comparación con la media de la población suiza. Se necesitan criterios de inclusión y exclusión más nítidos para las lesiones liquenoides y de LPO para los futuros estudios epidemiológicos y terapéuticos de seguimiento, con el fin de poder valorar con más exactitud el riesgo de transformación maligna del LPO y de las lesiones liquenoides (con y sin displasia). Para permitir la comparación cruzada entre distintos trabajos de investigación, los factores de riesgo potenciales, como el tabaquismo y el consumo de alcohol, o las enfermedades infecciosas existentes, deben definirse claramente, así como citarse y tenerse en cuenta en los estudios.

También resulta problemático que actualmente no haya datos disponibles en la bibliografía que demuestren que la revisión intensiva de los pacientes con LPO redunde en una reducción de la morbilidad y de la mortalidad producida por un COCE resultado de la degeneración del LPO<sup>25</sup>. Recientemente, un grupo de investigadores italianos han publicado unos datos sobre la tasa de supervivencia a 5 años de las transformaciones malignas ocurridas a partir del LPO. Mientras que el pronóstico a 5 años de los pacientes que se hallaban en el estadio inicial (Tis, T1) era bastante prometedor, con más de un 95% de supervivencia, el pronóstico descendía al 50% en el estadio avanzado<sup>26</sup> (T3, T4). Estos datos demuestran la importancia de la detección precoz del COCE.

En el futuro, el desarrollo y uso comercial de los marcadores moleculares podría permitir la identificación de los pacientes de riesgo. Estos métodos diagnósticos auxiliares podrían adquirir una importancia pronóstica extraordinaria para evaluar las lesiones de riesgo de la mucosa oral (LPO, leucoplasia oral, eritroplasia) en cuanto a su degeneración maligna. Los métodos como la tinción vital con azul de toluidina<sup>14</sup>, la biopsia con cepillo y citopatología<sup>31</sup>, la citometría de ADN<sup>36,37</sup> (determinación de aneuploidía cromosómica) y la detección de proteína p53 mutada<sup>15</sup> podrían aportar nuevos datos sobre la naturaleza maligna o benigna del LPO. Serviría entonces a los facultativos de herramienta de decisión con base científica fundada ante lesiones de riesgo, ayudándoles a establecer el tratamiento adecuado. Sin embargo, con los resultados del presente estudio, en el momento actual solamente se puede concluir que las alteraciones displásicas observadas en las lesiones de LPO poseen una relevancia pronóstica importante en cuanto a una transformación maligna subsiguiente.

## Conclusiones

Hasta que se disponga de más conocimientos procedentes de estudios prospectivos amplios (multicéntricos), seguirá sin dilucidarse la cuestión de la naturaleza premaligna del LPO. Es preciso conceder también una atención especial a los criterios estándar de inclusión y exclusión de pacientes con LPO, de acuerdo con los resultados clínicos e histopatológicos, así como valorar la influencia de posibles factores de riesgo de desarrollo de cáncer. Pero esto sólo será posible cuando tengamos oportunidad de comparar estudios futuros. Asimismo, dichos estudios, referidos a un conjunto de datos uniformados y estandarizados, deben ofrecer nuevos conocimientos sobre la posible naturaleza premaligna de las lesiones orales liquenoides.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Pierre Magnin, especialmente, director médico adjunto de la Clínica de Cirugía Oral y Estomatología de Berna, su apoyo durante la planificación del presente estudio.

## Bibliografía

1. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25:31-42.
2. Andreasen JO. Oral lichen planus. 2. A histologic evaluation of 97 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25:158-166.
3. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus – a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15:52-56.
4. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993;22:421-424.
5. Bokor-Bratic M. Lack of evidence of hepatic disease in patients with oral lichen planus in Serbia. *Oral Dis* 2004;10:283-286.
6. Buser D, Rankin V, Meier E, Plemons JM, Altermatt HJ, Rees TD. Oraler Lichen planus. Teil 1: Klinische Manifestationen, Histopathologie, Ätiologie, Langzeitverlauf und Patientendaten des Stomatologie-Zentrums am Baylor College of Dentistry in Dallas/ USA. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1997;107:295-306.
7. 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;11:465-470.
8. 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). *Minerva Stomatol* 1992;41:417-420 (Original in Italianisch).
9. 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;13:221-225.
10. 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;88:431-436.
11. Eisenberg E. Lichen planus and oral cancer: is there a connection between the two? *J Am Dent Assoc* 1992;123:104-108.
12. Eisenberg E. Oral lichen planus: A benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:1278-1285.

13. 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.
14. 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.
15. Girod SC, Krueger G, Pape HD. P53 and Ki 67 expression in pre-neoplastic and neoplastic lesions of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993;22:285-288.
16. 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;35:278-282.
17. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988;17: 219-225.
18. Kovac-Kovacic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med* 2000;29:331-335.
19. Krutchkoff DJ, Cutler LS, Laskowski S. Oral lichen planus: The evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol* 1978;7:1-7.
20. Krutchkoff DJ, Eisenberg E, Anderson C. Dysplasia of oral mucosa: A unified approach to proper evaluation. *Modern Pathol* 1991;4:113-119.
21. Laeijendecker R, van Joost T, Kuizinga MC, Tank B, Neumann HA. Premalignant nature of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2005; 85:516-520.
22. 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;34:239-246.
23. Lozada-Nur F. Oral lichen planus and oral cancer: Is there enough epidemiologic evidence? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:265-266.
24. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:295-300.
25. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:390-396.
26. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: A description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. *Oral Oncol* 2006 (Epub ahead of print).
27. 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* 2003;37:262-267.
28. 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;29:259-266.
29. 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: [www.asrt.ch/asrt/newstat/i2001ch.pdf](http://www.asrt.ch/asrt/newstat/i2001ch.pdf).
30. Rees TD. Diseases of the oral mucous membranes. In: Meyerhoff WL, Rice DH (eds). *Otolaryngology: Head and neck surgery*. Philadelphia: Saunders, 1992:589-609.
31. Remmerbach TW, Mathes SN, Weidenbach H, Hemprich A, Böcking A. Nichtinvasive Bürstenbiopsie als innovative Methode in der Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2004;8:229-236.
32. 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;27:681-695.
33. Silverman S Jr. Oral lichen planus: a potentially premalignant lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:1286-1288.
34. 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;60:30-34.
35. 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;72:665-670.
36. 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;344:1270-1278.
37. Sudbo J, Lippmann SM, Lee JJ et al. The influence of resection and aneuploidy on mortality in oral leukoplakia. *N Engl J Med* 2004;350:1405-1413.
38. Sugerman PB, Savage NM, Walsh LJ et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:350-365.
39. Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Bigby M. Oral lichen planus. *Clin Dermatol* 2000;18:533-539.
40. 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;28:274-277.
41. 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;31:95-98.
42. 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;88:307-310.
43. Van der Meij EH, Schepman KP, 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;96:164-171.
44. 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.
45. 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;46:518-539.
46. 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; 34:467-472.
47. Zhang L, Cheng X, Li Y et al. High frequency of allelic loss in dysplastic lesions. *Lab Invest* 2000;80:233-237.
48. 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;151:323-327.