

EXPRESSÃO DAS CITOQUERATINAS 10, 13, 14 E 19 NO LÍQUEN PLANO ORAL

Claudio de Moura Castro Jacques

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Marcia Ramos-e-Silva

Prof^a. Dr^a. Tullia Cuzzi

Rio de Janeiro

Fevereiro/2004

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

EXPRESSÃO DAS CITOQUERATINAS 10, 13, 14 E 19 NO LÍQUEN PLANO ORAL

Claudio de Moura Castro Jacques

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Marcia Ramos-e-Silva

Prof^a. Dr^a. Tullia Cuzzi

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Aprovada por:

Presidente, Prof. Dr. Absalom Lima Filgueira

Prof. Dr. Celio Abdalla

Prof. Dr. Pedro Leonardo do Vale Briggs Peçanha

Rio de Janeiro

Fevereiro/2004

Jacques, Claudio de Moura Castro
Expressão das Citoqueratinas 10, 13, 14 e 19 no
Líquen Plano Oral / Claudio de Moura Castro Jacques.–
Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2004.
xv, 100 f. : il.
Orientadores: Marcia Ramos-e-Silva e Tullia Cuzzi
Dissertação (Mestrado) – UFRJ / Faculdade de
Medicina / Dermatologia, 2004.
Referências Bibliográficas: f. 73-89.
1. Líquen Plano. 2. Boca. 3. Citoqueratinas.
4. Imunohistoquímica. 5. Dermatologia – Tese. I. Ramos-
e-Silva, Marcia; Cuzzi, Tullia. II. Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. III. Título.

Aos meus pais Mario e Lucia, pelo amor, apoio, amizade, carinho, compreensão, ... por tudo.

Ao meu avô Luiz, colega que infelizmente já nos deixou. Tenho certeza que esse seria um momento muito especial para você. Sinto sua falta.

Aos meus sogros Celio e Lucy, pelo carinho de sempre. Vocês são meus segundos pais.

À minha mulher Simone, pelo amor, amizade e cumplicidade. Seu apoio e compreensão foram fundamentais nessa jornada. Te amo muito.

Aos meus filhos, Isabela e Rodrigo, meu amor por vocês é infinito.

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Marcia Ramos-e-Silva, pela orientação, amizade e sugestão do tema. Obrigado por acreditar em mim. Foi uma grande honra poder contar com a sua experiência e dedicação durante esses três anos de curso.

À Profª Drª Tullia Cuzzi, por sua inestimável orientação no desenvolver desse estudo. Obrigado pela paciência, pelas sugestões e pelas fotos.

Ao Prof. Absalom Lima Filgueira, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Dermatologia, e aos demais professores do Serviço de Dermatologia do HUCFF-UFRJ, pela atenção e amizade.

Às secretárias do Serviço de Dermatologia do HUCFF-UFRJ, Sras. Gilsara Jaccoud da Costa e Deise Pereira da Cunha, pelo carinho, atenção e amizade.

À bioestatística Sra. Rosângela Aparecida Martins Noé, da Comissão Científica do HUCFF-UFRJ, pela orientação na parte estatística desse estudo.

À técnica em imunohistoquímica Sra. Antonia Ferreira de Mesquita, do Serviço de Anatomia Patológica do HUCFF-UFRJ, pelo carinho, dedicação e paciência no preparo do material e execução da etapa laboratorial.

À técnica em imunohistoquímica Sra. Elizabeth Jovette D'Ávila, do Serviço de Anatomia Patológica do HUCFF-UFRJ, pelo auxílio na execução da fase de laboratório.

Aos funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do HUCFF-UFRJ, pela boa vontade, paciência e atenção dispensada.

À minha querida amiga Dr^a Ana Líbia Cardozo Pereira, pelo apoio nos melhores e piores momentos, pelo companheirismo na divisão das tarefas e pela ajuda inestimável em diversas etapas desse estudo.

Aos colegas de mestrado, pela amizade, carinho e convivência excepcionais.

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudo. O apoio financeiro foi fundamental na realização dessa pesquisa.

RESUMO

EXPRESSÃO DAS CITOQUERATINAS 10, 13, 14 E 19 NO LÍQUEN PLANO ORAL

Fundamentação Teórica: O líquen plano oral é uma doença inflamatória de etiologia desconhecida, que apresenta caráter crônico, e que pode eventualmente evoluir para um carcinoma espinocelular. As citoqueratinas são filamentos proteicos intracitoplasmáticos, que se constituem em componente importante do citoesqueleto, possuindo função de manutenção da estrutura das células epiteliais. Essas proteínas são excelentes marcadores da diferenciação epitelial, sendo utilizadas largamente no estudo de diversas doenças neoplásicas e inflamatórias.

Objetivos: Estudar o perfil de expressão das citoqueratinas 10, 13, 14 e 19 nas lesões orais do líquen plano, comparando os resultados com a literatura, além de investigar possíveis associações entre a expressão dessas citoqueratinas e dados clínico-epidemiológicos ou alterações displásicas.

Metodologia: Foram utilizados anticorpos monoclonais para as citoqueratinas supracitadas, em 26 amostras de líquen plano oral. Tendo sido empregada a técnica da estreptavidina-biotina nos cortes de tecido emblocados em parafina.

Resultados: A análise das amostras revelou expressão suprabasal da citoqueratina 10 em 16 das 17 amostras, expressão suprabasal da citoqueratina 13 em 18 das 23 amostras, sendo que 16 delas apresentaram retardo na marcação, expressão basal e suprabasal da citoqueratina 14 em todas as amostras, e expressão basal focal da citoqueratina 19 em 4 das 21 amostras

Conclusões: A expressão das citoqueratinas 10, 13, e 14 se mostrou alterada nas lesões de líquen plano oral, quando comparada com a literatura relativa à expressão das mesmas na mucosa oral normal. A citoqueratina 19 foi expressa nas lesões de líquen plano oral, em padrão semelhante ao da literatura referente à mucosa oral não-ceratinizada. Dados como sexo, idade, localização das lesões, forma clínica e presença de displasia de grau leve não alteraram a expressão das citoqueratinas em questão. Não foi observada diferença no padrão de expressão dessas citoqueratinas entre as lesões de líquen plano localizadas nas mucosas ceratinizada e não-ceratinizada.

Palavras-chave: líquen plano; oral; citoqueratinas

Rio de Janeiro

Fevereiro/ 2004

ABSTRACT

EXPRESSION OF CYTOKERATINS 10, 13, 14 AND 19 IN ORAL LICHEN PLANUS

Background: Oral lichen planus is an inflammatory disease of unknown etiology, presenting a chronic nature that may eventually develop into a squamous-cell carcinoma. Cytokeratins are intracytoplasmatic proteic filaments that constitute a relevant component of the cytoskeleton, having a function of upholding the structure of the epithelial cells. These proteins are excellent markers for epithelial differentiation, being widely used in the study of several neoplastic and inflammatory diseases.

Objectives: To study the profile of expression of cytokeratins 10,13, 14 and 19 in lesions caused by oral lichen planus, comparing the results with the literature, besides investigating possible associations between the expression of these cytokeratins and clinical-epidemiological data or dysplasic alterations.

Methodology: Monoclonal antibodies were used for the above-mentioned cytokeratins, in 26 samples of oral lichen planus. The streptavidin-biotin technique was employed in the tissue sections cast in paraffin.

Results: Analysis of the samples revealed suprabasal expression of cytokeratin 10 in 16 of the 17 samples studied, suprabasal expression of cytokeratin 13 in 18 of 23 samples observed, basal and suprabasal expression of cytokeratin 14 in all samples studied, and focal basal expression of cytokeratin 19 in 4 of 21 samples.

Conclusions: Expression of cytokeratins 10, 13 and 14 presented alterations in oral lichen planus lesions, when compared with what is mentioned in the literature for the normal oral mucosa. Cytokeratin 19 was expressed in the lesions, in a pattern similar to what is mentioned in the literature for the non-keratinized oral mucosa. Factors as sex, age, location of lesions, clinical form and presence of light dysplasia did not change the expression of the cytokeratins in focus. No differences in pattern of expression were observed between keratinized and non-keratinized areas in lesions caused by oral lichen planus.

Key-words: lichen planus; oral; cytokeratins

Rio de Janeiro

Fevereiro/2004

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1	LÍQUEN PLANO ORAL	3
2.1.1	DEFINIÇÃO	3
2.1.2	EPIDEMIOLOGIA	4
2.1.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	5
2.1.4	HISTOPATOLOGIA	8
2.1.5	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	10
2.1.6	ETIOPATOGENIA	10
2.1.7	LÍQUEN PLANO ORAL E TRANSFORMAÇÃO MALIGNA	15
2.2	CITOQUERATINAS	17
2.2.1	DEFINIÇÃO	17
2.2.2	CITOESQUELETO	18
2.2.3	FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS.....	19
2.2.4	CLASSIFICAÇÃO	24
2.2.5	APLICAÇÃO DIAGNÓSTICA DE ANTICORPO MONOCLONAL PARA AS CITOQUERATINAS.....	29
2.2.6	EXPRESSÃO DAS CITOQUERATINAS NA MUCOSA ORAL NORMAL.....	31
2.2.7	EXPRESSÃO DAS CITOQUERATINAS NO LÍQUEN PLANO ORAL.....	32
3.	OBJETIVOS	35
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	35
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	35
4.	METODOLOGIA	36
5.	RESULTADOS.....	40
5.1	ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS.....	41
5.2	ALTERAÇÕES DISPLÁSICAS.....	43

5.3	CITOQUERATINAS	44
5.3.1	CITOQUERATINA 10	44
5.3.2	CITOQUERATINA 13	45
5.3.3	CITOQUERATINA 14	46
5.3.4	CITOQUERATINA 19	47
6.	DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA	49
7.	DISCUSSÃO	57
7.1	ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS.....	57
7.2	ALTERAÇÕES DISPLÁSICAS.....	59
7.3	CITOQUERATINAS	60
7.3.1	CITOQUERATINA 10	61
7.3.2	CITOQUERATINA 13	63
7.3.3	CITOQUERATINA 14	64
7.3.4	CITOQUERATINA 19	66
8.	CONCLUSÕES	71
9.	SUGESTÕES PARA PESQUISAS FUTURAS	72
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
	ANEXO I - QUESTIONÁRIO	90
	ANEXO II - ORAL LICHEN PLANUS PART I: EPIDEMIOLOGY, CLINICS, ETIOLOGY, IMMUNOPATHOGENY AND DIAGNOSIS.	91
	ANEXO III - ORAL LICHEN PLANUS PART II: THERAPY AND MALIGNANT TRANSFORMATION.	97

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

C	complemento
CD	"clusters of differentiation"
CK(s)	citoqueratina(s)
HLA	antígeno de histocompatibilidade
ICAM	molécula de adesão intercelular
IFN-γ	interferon-gama
Ig	imunoglobulina
IL	interleucina
kDa	quilodalton
mg	miligrama
ml	mililitro
mm	milímetro
MMP	metaloproteinase
nm	nanômetro
TGF-β1	"transforming-growing factor" – beta 1
TNF-α	fator de necrose tumoral-alfa
μm	micrômetro

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

QUADRO 1: FORMAS CLÍNICAS DE LÍQUEN PLANO ORAL SEGUNDO A OMS	5
QUADRO 2: FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS: CLASSIFICAÇÃO, PESO MOLECULAR E ORIGEM	21
QUADRO 3: CLASSIFICAÇÃO DAS CITOQUERATINAS DE ACORDO COM SEU PESO MOLECULAR E pH	24
QUADRO 4: PRINCÍPIOS GERAIS DA CO-EXPRESSÃO DOS PARES DE CITOQUERATINAS	26
QUADRO 5: DISTRIBUIÇÃO DAS CITOQUERATINAS PELO EPITÉLIO DA MUCOSA ORAL NORMAL	31
QUADRO 6: ANTICORPOS PRIMÁRIOS UTILIZADOS	38
FIGURA 1: REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ESTRUTURA DOS FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS.....	22
FIGURA 2: MODELO DE POLIMERIZAÇÃO HELICOIDAL DOS COMPONENTES DA ESTRUTURA DOS FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS	23
FIGURA 3: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS EM RELAÇÃO AO SEXO	41

FIGURA 4: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA	42
FIGURA 5: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS POR LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	42
FIGURA 6: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS POR FORMA CLÍNICA.	43
TABELA 1: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS EM RELAÇÃO AOS DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS	40
TABELA 2: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS QUANTO À PRESENÇA DE DISPLASIA	44
TABELA 3: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS QUANTO À MARCAÇÃO PARA A CK 10	45
TABELA 4: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS QUANTO À MARCAÇÃO PARA A CK 13	46
TABELA 5: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS QUANTO À MARCAÇÃO PARA A CK 14.....	47
TABELA 6: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS QUANTO À MARCAÇÃO PARA A CK 19	48

LISTA DE FOTOGRAFIAS

- FOTO 1: CK 10 – MARCAÇÃO RESTRITA A POUCAS CÉLULAS SUPRABASAIS EM LESÃO DA MUCOSA NÃO-CERATINIZADA. OBJ.:10X 49**
- FOTO 2: CK 10 – MARCAÇÃO SUPRABASAL FOCAL NA MUCOSA NÃO-CERATINIZADA. OBJ: 40X 50**
- FOTO 3: CK 10 – MARCAÇÃO SUPRABASAL DIFUSA. OBJ.: 40X..... 50**
- FOTO 4: CK 13 – MARCAÇÃO DAS PORÇÕES MAIS ALTAS DO ESTRATO DE MALPIGHI, COM RETARDO. OBJ: 10X 51**
- FOTO 5: CK 13 – RETARDO NA EXPRESSÃO, COM MARCAÇÃO NEGATIVA NAS CÉLULAS BASAIS E PARABASAIS. OBJ.: 10X 51**
- FOTO 6: CK 13 – RETARDO NA EXPRESSÃO, COM ASPECTO SEMELHANTE AO DESCRITO NA FOTO ANTERIOR, NOTANDO-SE ENTRETANTO, GRANDE INTENSIDADE DA REAÇÃO NAS PORÇÕES MAIS ALTAS DO ESTRATO DE MALPIGHI. OBJ: 10X 52**
- FOTO 7: CK 14 – ÁREA COM MAIOR INFLAMAÇÃO E HIPERPLASIA ESCAMOSA, COM MARCAÇÃO POR TODA A ESPESSURA EPITELIAL. OBJ:10X 52**
- FOTO 8: CK 14 – EXPRESSÃO BASAL E PARABASAL EM ÁREA COM POUCA INFLAMAÇÃO. OBJ: 10X 53**

FOTO 9: CK 14 – MARCAÇÃO POR TODA A EXTENSÃO EPITELIAL. OBJ.: 40X	53
FOTO 10: CK 19 – POSITIVIDADE BASAL FOCAL. OBJ: 10X	54
FOTO 11: CK 19 – POSITIVIDADE BASAL FOCAL. (DETALHE DA FOTO ANTERIOR). OBJ.: 40X	54
FOTO 12: AMOSTRA 12 - HEMATOXILINA-EOSINA. ALTERAÇÕES DISPLÁSICAS NAS CÉLULAS BASAIS: NÚCLEOS HIPERCROMÁTICOS, OU GRANDES E VESICULOSOS COM NUCLÉOLO EVIDENTE. OBJ.: 10X	55
FOTO 13: AMOSTRA 12 – CK 19. POSITIVIDADE DA REAÇÃO EM ALGUMAS CÉLULAS BASAIS E PARABASAIS COM DISPLASIA LEVE. OBJ: 10X	55
FOTO 14: AMOSTRA 19 - HEMATOXILINA-EOSINA. SEMELHANTE À FOTO 12, COM PREDOMÍNIO DE CÉLULAS COM NÚCLEO HIPERCROMÁTICO OBJ.: 10X	56
FOTO 15: AMOSTRA 19 - CK 19. MARCAÇÃO POSITIVA AO LONGO DA CAMADA BASAL. OBJ: 10X	56

1. INTRODUÇÃO

O líquen plano é uma doença inflamatória de etiologia desconhecida que pode apresentar lesões na pele e nas mucosas. Ao acometer a boca, essa doença adquire um caráter de cronicidade na sua evolução, além da possibilidade de apresentar sintomatologia relacionada à dor ou sensação de queimação, ou ainda sofrer transformação maligna, conforme já descrito na literatura.

O diagnóstico dessa doença se baseia na clínica, com a confirmação sendo dada através do exame histopatológico. No entanto, não são raras as situações em que nos deparamos com casos de diagnóstico duvidoso, devido ao fato das alterações clínico-histopatológicas poderem ser compartilhadas por outras doenças.

As citoqueratinas são filamentos proteicos intracitoplasmáticos que têm sido bastante utilizados no estudo de doenças tumorais e inflamatórias, devido à sua estabilidade e pouca variabilidade no tecido.

Nesse estudo, será feita uma análise da expressão das citoqueratinas 10, 13, 14 e 19 nas lesões orais do líquen plano, comparando com os achados na literatura referentes à mucosa oral normal e ao próprio líquen plano oral.

Essas quatro citoqueratinas foram escolhidas para esse estudo, devido ao fato de serem normalmente expressas na mucosa oral, seja nas regiões ceratinizadas ou não-ceratinizadas.

Será também estudada a ocorrência de outros fatores que possam estar influenciando na expressão dessas proteínas, como sexo, idade, localização, forma clínica e presença de alterações displásicas no tecido.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LÍQUEN PLANO ORAL

2.1.1 DEFINIÇÃO

O líquen plano é uma dermatose inflamatória de causa desconhecida. Foi descrito por Erasmus Wilson em 1869, e se apresenta clinicamente como lesões papulosas poligonais, brilhantes, isoladas, simétricas, de coloração eritemato-violácea, com estrias esbranquiçadas na superfície (estrias de Wickham). Pode acometer qualquer parte do tegumento, porém apresenta predileção pelas superfícies flexoras dos antebraços, coxas, terço distal dos membros inferiores, abdome, região sacro-coccígea, genitália, unhas e mucosas. (MOLLAOGLU, 2000)

O líquen plano oral pode preceder ou se manifestar concomitantemente ao quadro cutâneo, ou ainda ser manifestação isolada de líquen plano. (SILVERMAN & BAHL, 1997)

A prevalência das lesões nas mucosas é menor em relação ao acometimento cutâneo. No entanto, essas lesões podem se acompanhar de dor ou sensação de queimação, trazendo desconforto ao paciente. (LOZADA-NUR & MIRANDA, 1997; GARCÍA-POLLA VALLEJO, 1998)

Segundo CHIAPPELLI (1997), as lesões mucosas do líquen plano são mais duradouras que as de localização cutânea, podendo persistir por 20 anos ou mais.

2.1.2 EPIDEMIOLOGIA

A mucosa acometida com maior freqüência é a oral, apesar de já terem sido descritas lesões em outras regiões, como as mucosas do nariz, genitália, faringe, laringe, esôfago, estômago, intestinos, ânus, conjuntiva, uretra e bexiga. (BOYD & NELDER, 1991)

RAMIREZ-AMADOR (2000) encontrou prevalência de 8,3% de líquen plano oral entre 60 pacientes mexicanos com queixas referentes à mucosa oral.

O achado de lesões orais entre pacientes portadores de líquen plano variou de 70 a 77 %, segundo SCULLY & EL-KOM (1985).

JUNGELL (1991) relatou que 50% dos pacientes de líquen plano apresentavam lesões na mucosa oral. Nesse mesmo trabalho, o líquen plano oral foi encontrado como manifestação isolada em 25% dos casos.

O líquen plano oral na ausência de lesões cutâneas ocorreu em 20 a 30% dos casos estudados por MOLLAOGLU (2000).

Reverendo 584 portadores de líquen plano oral, EISEN (1999) encontrou concomitância de lesões cutâneas de líquen plano em 93 indivíduos, lesões genitais em 83, alterações ungueais em 11, líquen plano pilar em 6, lesões esofágicas em 6 e conjuntivais em 1 dos examinados.

Ao realizarem inquérito epidemiológico com 23.333 suíços maiores de 15 anos, AXELL & RUNDQVIST (1987) encontraram 1,9 % de casos de líquen plano oral, sendo que a idade média dos doentes era de 53 anos, e havia um predomínio de casos no sexo feminino, numa proporção de 2:1.

O líquen plano oral foi mais freqüente na população feminina, mantendo-se numa proporção de 3:2 em relação aos homens, em diversos estudos

realizados. (KÖVESI & BANOCZY, 1973; SCULLY & EL-KOM, 1985; SILVERMAN & BAHL, 1997)

KÖVESI & BANOCZY (1973) relatam que a maioria dos casos de líquen plano oral está situado na faixa etária de 40 a 70 anos, sendo raro o acometimento de crianças.

2.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O líquen plano oral pode acometer qualquer parte da cavidade oral, porém as lesões se localizam com mais freqüência na mucosa jugal. (BOUQUOT & GORLIN, 1986)

A língua, a gengiva e os lábios são outras localizações comuns, enquanto o acometimento do palato é ocasional. (JUNGELL, 1991)

A Organização Mundial da Saúde reconhece sete diferentes formas clínicas de líquen plano oral, conforme mostra o Quadro 1. (SILVERMAN & BAHL, 1997; CHAIYARIT, 1999).

QUADRO 1: FORMAS CLÍNICAS DE LÍQUEN PLANO ORAL SEGUNDO A OMS

RETICULAR
EROSIVA
PAPULOSA
EM PLACA
ATRÓFICA
BOLHOSA
ULCERADA

No entanto, a forma ulcerada não é reconhecida por alguns autores, que a consideram como consequência da ruptura das lesões da forma bolhosa. (ANDREASEN, 1968; MOLLAOGLU, 2000)

O líquen plano oral reticular é a forma clínica mais freqüente, sendo caracterizado por uma ou mais lesões eritemato-violáceas, encimadas por estrias esbranquiçadas que se apresentam em padrão arboriforme ou em forma de rede. É quase sempre bilateral, e sua localização preferencial é a mucosa jugal, podendo também afetar as porções laterais da língua, a gengiva e os lábios. (BOISNIC, 1995; CHAIYARIT, 1999)

A forma erosiva do líquen plano oral é a segunda mais prevalente, podendo se apresentar como uma ou várias erosões, recobertas por uma pseudomembrana, e localizadas muitas vezes no interior de lesão da forma reticular. (LOZADA-NUR & MIRANDA, 1997) Essa variante clínica costuma se acompanhar de dor ou sensação de queimação, além de um "gosto metálico", que eventualmente pode ser motivo de queixa pelo paciente. (LISSIA, 1988)

O potencial de desenvolvimento de um carcinoma espinocelular a partir do líquen plano oral erosivo é com freqüência mencionado na literatura. (KRUTCHKOFF, 1978; MARDER, 1982)

A forma papulosa do líquen plano oral é rara e consiste em pequenas pápulas esbranquiçadas, com cerca de 0,5 mm de diâmetro. É provável que muitas vezes essas lesões passem despercebidas ao exame clínico devido ao seu tamanho diminuto. (BRICKER, 1994)

O líquen plano oral em placa, em geral, se apresenta como lesão única, de coloração esbranquiçada, com superfície lisa ou irregular, localizada de preferência na mucosa jugal e dorso da língua. É a variante de líquen plano oral

mais encontrada em fumantes e se apresenta clinicamente de forma bastante similar à leucoplasia, da qual deve ser diferenciada. (THORN, 1988; BRICKER, 1994)

As lesões da variante atrófica podem ser encontradas por toda a mucosa oral, porém apresentam predileção pelas gengivas. Clinicamente consistem em uma ou mais áreas eritemato-atróficas, mal delimitadas, com estrias esbranquiçadas na periferia e distribuição simétrica. (BRICKER, 1994)

O líquen plano oral bolhoso é a forma clínica menos comum, e se manifesta como vesículas e/ou bolhas, de diâmetros variados, em geral acompanhadas de sensação de queimação. Ao se romperem, essas lesões originam ulcerações bastante dolorosas. Sua localização preferencial é a mucosa jugal, entre os segundo e terceiro molares inferiores. Também acomete as bordas laterais da língua e, raramente afeta a gengiva. (ZEGARELLI, 1993; BRICKER, 1994)

O líquen plano oral se apresenta, por vezes, como máculas hiperpigmentadas, entremeadas a estrias esbranquiçadas, ambas com padrão reticular. Há controvérsia na literatura quanto a se considerar essas lesões como uma variante clínica do líquen plano oral, ou simplesmente se tratar de hiperpigmentação pós-inflamatória. (LISSIA, 1988; CAMPANILE, 1999)

Independentemente da forma clínica, o líquen plano oral se apresenta como doença crônica, com a maioria dos casos evoluindo por 25 anos ou mais. (SCULLY & EL-KOM, 1985)

Ao contato com fatores irritantes, como o fumo ou certos alimentos, as lesões das variantes atrófica, erosiva e bolhosa costumam apresentar dor e/ou sensação de queimação; ao contrário das formas reticular, papulosa e em placas,

que são assintomáticas, muitas vezes sendo descobertas ocasionalmente durante a inspeção da boca. (JACQUES, 2003 – ANEXO II)

2.1.4 HISTOPATOLOGIA

As lesões cutâneas de líquen plano apresentam histopatologia correspondente a uma dermatite de interface, caracterizada por hiperkeratose e/ou parakeratose, hipergranulose focal, acantose com padrão em "dentes-de-serra" dos cones interpapilares, presença de corpos colóides na derme superficial e também na camada basal e na área suprabasal da epiderme, áreas de degeneração por liquefação da camada basal denominadas "espaços de Max-Joseph", e infiltrado linfo-histiocitário em faixa na derme superficial. (TOUSSAINT, 1990)

As alterações histopatológicas encontradas no líquen plano oral foram primeiramente descritas em 1906 por Dubreuilh, e se apresentam de forma semelhante à observada no líquen plano cutâneo. Diferem, no entanto, das lesões da pele pela ausência freqüente da hipergranulose focal e do aspecto em "dentes-de-serra" dos cones interpapilares. (ODUKOYA, 1985)

Além disso, segundo SHKLAR (1968), a ocorrência de parakeratose é muito mais freqüente em relação à hiperkeratose nas lesões de mucosa, embora em alguns casos possa ser observada uma alternância desses dois tipos de ceratinização. Também, nas formas clínicas que cursam com pouca ceratinização ou erosão, pode haver ausência de acantose, sendo esta substituída pelo afinamento ou ausência da epiderme.

Além das alterações histopatológicas anteriormente descritas, o líquen plano oral costuma também apresentar alterações displásicas de grau leve a moderado. (KAUGARS, 1988)

DE JONG (1984) encontrou um percentual de 25% de displasia em 100 pacientes oriundos da Holanda e da Hungria, tendo encontrado somente graus leve e moderado nas lesões.

Estudando 100 portadores de líquen plano oral, ODUKOYA (1985) observou displasia leve em 57%, moderada em 9% e grave em 2%. Como grupo-controle, foram utilizados 100 portadores de lesões inflamatórias não-específicas da mucosa oral, sendo observados 32% de displasia leve, 10% de displasia moderada e nenhum caso de displasia grave. Os autores concluíram que o achado de displasia pode ser considerado relativamente freqüente no líquen plano oral e outros processos inflamatórios da mucosa oral, e que houve uma maior prevalência, estatisticamente significativa, de displasia no líquen plano oral em comparação ao grupo-controle.

CAFFARENA (1986), relatou 26,1% de displasia em 65 casos, sendo 12 casos de grau leve (70,5%), 5 casos de grau moderado (29,4%), e nenhum caso de displasia grave.

EPSTEIN (2003), afirma que a presença de displasia em lesões liquenóides da mucosa oral aumenta o risco de transformação maligna, devendo esses casos ser acompanhados clinicamente por longo período, enquanto DE JONG (1984) e URBIZO-VÉLEZ (1989) referem que a presença de alterações displásicas de grau leve a moderado é relativamente freqüente no líquen plano oral, sem que esse achado signifique obrigatoriamente uma tendência à transformação maligna por parte dessas lesões.

À imunofluorescência direta, as lesões de líquen plano oral apresentam positividade para IgG, IgA, C3 e fibrina nos corpos colóides. Esse padrão não é específico para a doença, podendo também ser observado no lúpus eritematoso e no eritema polimorfo. (TOUSSAINT, 1990)

2.1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Devido à grande variedade de apresentações clínicas, o líquen plano oral faz diagnóstico diferencial com diversas doenças que acometem a boca, o que inclui tanto as lesões "brancas" (leucoplasias), como as "vermelhas" (eritropias).

Segundo CAMPANILE (1999), o diagnóstico diferencial do líquen plano oral inclui a leucoplasia, carcinoma epidermóide, leucoceratose, candidíase, lúpus eritematoso, eritema polimorfo, pênfigo vulgar, penfigóide bolhoso, penfigóide cicatricial, nevo espongiforme branco e placas mucosas da sífilis secundária.

A forma reticular do líquen plano oral e a doença enxerto-versus-hospedeiro crônica da mucosa oral apresentam características clínicas e histopatológicas similares, tendo sido sugerido por FUJII (1988) e MATTSON (1992) que essas doenças também apresentem mecanismos imunopatológicos semelhantes.

2.1.6 ETIOPATOGENIA

Apesar da etiopatogenia do líquen plano oral permanecer desconhecida, a tendência atual é considerá-lo como um processo inflamatório autoimune mediado por células, desencadeado a partir de alterações antigênicas na

superfície de células da camada basal da epiderme. (JACQUES, 2003 – ANEXO II)

Acredita-se que células de Langerhans e macrófagos atuem como células apresentadoras de antígenos para linfócitos T CD4⁺, resultando em sua ativação, com conseqüente proliferação desses linfócitos e também de linfócitos T CD8⁺, em processo similar à dermatite de contato alérgica. (REGEZI, 1978)

No infiltrado inflamatório do líquen plano oral, encontra-se uma predominância de linfócitos T CD8⁺, em relação aos CD4⁺. (JACQUES, 2003 – ANEXO II) Diversos estudos sugerem que essas células sejam as principais responsáveis pelo dano à membrana das células basais, atuando através de mecanismo de citotoxicidade. (SLOBERG, 1984; KILPI, 1987; JUNGELL, 1989; SUGERMAN, SATTERWHITE & BIGBY, 2000)

Os estudos de SUGERMAN (1992 e 1994) sugerem que o comportamento clínico do líquen plano oral seja determinado pelo balanceamento entre a indução e a supressão desses clones de linfócitos T ativados.

Segundo GONZÁLES-MOLES (1997), as células CD8⁺ apresentam tendência a se concentrar em locais onde há expressão seletiva de HLA-DR e ICAM-1 na superfície dos ceratinócitos. De acordo com diversos autores, é provável que a expressão desses antígenos exerça papel facilitador no acúmulo desses linfócitos nas camadas basal e suprabasal da epiderme. (JONTELL, 1986; HEDBERG, 1987; DEKKER, 1997)

Em estudo sobre receptores de superfície de linfócitos T nas lesões de líquen plano oral, ZHOU (1996) afirmou que essas células apresentam alta especificidade antigênica e oligoclonalidade. Esse autor concluiu que o líquen

plano oral é provavelmente uma doença antígeno-específica, ou pelo menos, relacionada a uma quantidade bastante limitada de superantígenos.

SUGERMAN (1995) sugeriu um possível papel antigênico das "heat shock proteins" 60 e 70, a partir da constatação da expressão dessas proteínas na superfície dos ceratinócitos localizados nas áreas afetadas.

Diversos autores defendem a hipótese de que o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) atue como indutor da apoptose dos ceratinócitos no líquen plano oral, assim como também ocorre na doença enxerto-versus-hospedeiro crônica da mucosa oral. (PIGUET, 1987; HERVE, 1992; SUGERMAN, 1996; SUGERMAN, SAVAGE & ZHOU, 2000)

Segundo ZHOU (1996), HATTORI (1999), e SUGERMAN, SAVAGE & ZHOU (2000), é provável que a metaloproteinase-9 (MMP-9) participe do processo de agressão à camada basal que ocorre no líquen plano oral.

Outras citocinas citadas na literatura como possivelmente envolvidas na patogênica do líquen plano oral são: IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ and TGF- β 1. (SIMARK-MATTSSON, 1999; SUGERMAN, SAVAGE & ZHOU, 2000)

A participação de fatores imunogenéticos na etiopatogenia do líquen plano baseia-se em estudos sobre a ocorrência de casos familiares e da possível associação entre casos não-familiares da doença e certos antígenos HLA. (CAROL, 1984; GIBSTINE, 1984; KOFOELD, 1985; LIN, 1986; PORTER, 1997)

Os casos de líquen plano oral em indivíduos da mesma família diferem dos demais casos de líquen plano pelo surgimento em indivíduos jovens, freqüente presença de múltiplas lesões e evolução limitada à cerca de dois anos de duração. (MAHOOD, 1983)

Alguns autores, como COPEMAN (1978), consideram o líquen plano familiar como uma entidade clínica isolada, com expressão freqüente de antígenos HLA-B27.

WATANABE (1986) e LIN (1990) descreveram a associação entre casos não-familiares de líquen plano oral e HLA-DRw9/DR9.

Nas formas clínicas erosivas foram descritas associações com HLA-DR2 e HLA-DR3. (JONTELL, 1987; ROITBERG-TAMBUR, 1994)

A associação específica entre líquen plano oral erosivo e antígenos HLA-B27, HLA-B51 e HLA-Bw57, além de importante redução na expressão de HLA-DQ1 foi descrita por PORTER (1993). Esse autor atribui ao HLA-DQ1 uma provável ação de resistência ao desenvolvimento da doença.

Diversos fatores têm sido relacionados como promotores do aparecimento de lesões de líquen plano oral, através da indução de modificações estruturais na superfície dos ceratinócitos. Vírus, drogas e materiais dentários são os mais comumente citados na literatura. (JACQUES, 2003 – ANEXO II)

A participação do vírus da hepatite C na etiopatogenia do líquen plano oral é mencionada em diversos artigos, embora ainda haja muita controvérsia acerca desse assunto. (REBORA, 1984; LODI, 1997; ARRIETA, 2000)

Estudando 27 pacientes com líquen plano oral, ROY (2000) não encontrou partículas do vírus da hepatite C tanto em amostras de sangue, como de tecido coletado por biópsia.

MIGNOGNA (2000) publicou artigo mostrando relevante associação estatística entre a forma reticular do líquen plano oral e o vírus da hepatite C, e entre a forma clínica em placa e pacientes negativos para o vírus da hepatite C.

Em estudo publicado por JONTELL (1990), foi detectada a presença do papilomavírus humano em 65% dos 20 indivíduos portadores de líquen plano oral erosivo observados, tendo sido encontrados os tipos 6, 11 e 16.

A lista de drogas potencialmente causadoras de erupção liquenóide da mucosa oral é bastante extensa, e fartamente citada na literatura. (FIRTH, 1989; GARCIA-POLA VALLEJO, 1998; SAMSON, 1998; SCULLY, 1998; BEZ, 1999; PEMBERTON, 2000; VARELA, 2000)

A associação entre líquen plano oral e restaurações dentárias por amálgama é mencionada em diversos artigos. (BOLEWSKA, 1990; SCULLY, 1998; YIANNIAS, 2000)

Dentre os vários metais utilizados nestas restaurações, os derivados do mercúrio são os mais prováveis causadores de reações liquenóides. (LAINE, 1997)

LITTLE (2001) mostrou que concentrações subcitotóxicas de bicloreto de mercúrio induzem a um aumento da expressão *in vitro* de ICAM-1 pelos ceratinócitos da mucosa oral, com conseqüente adesão de células T a esses ceratinócitos. Aumento da liberação de IL-8 e TNF- também foi demonstrado nesse estudo.

Segundo HENRIKSSON (1995) e IBBOTSON (1996), a remoção das restaurações dentárias foi seguida pela regressão das lesões em alguns pacientes.

Os testes alérgicos de contato se mostraram de pouco valor no diagnóstico do líquen plano oral induzido por materiais dentários, com 82,6% de negatividade. (SKOGLUND, 1994)

No entanto, SCALF (2001) encontrou reações positivas de contato estatisticamente relevantes ao ouro, timerosal e cromo em portadores de líquen plano oral.

2.1.7 LIQUEN PLANO ORAL E TRANSFORMAÇÃO MALIGNA

A possibilidade do líquen plano oral apresentar evolução para carcinoma espinocelular ainda suscita muita discussão na literatura mundial.

Dentre os autores contrários à possibilidade de evolução maligna do líquen plano oral, destacam-se os trabalhos publicados por ANDREASEN (1968), KRUTCHKOFF & EISENBERG (1985) e VINCENT (1990).

ANDREASEN (1968) acompanhou 115 pacientes portadores de líquen plano oral por um período de 10 anos e não encontrou nenhum caso de transformação maligna.

KRUTCHKOFF & EISENBERG (1985) publicaram estudo de revisão sobre o tema, sugerindo que lesões semelhantes clínica e histopatologicamente ao líquen plano oral, porém apresentando displasia, seriam uma entidade particular. Para este quadro cunharam o termo "displasia liquenóide".

VINCENT (1990) também não observou nenhum caso de transformação maligna nos 100 pacientes acompanhados por 9,1 anos, em média.

Em artigo de revisão sobre o tema, PEREIRA (2004) - ANEXO III - refere-se a vários trabalhos confirmando a hipótese de evolução das lesões de líquen plano oral para carcinoma espinocelular.

KAPLAN & BARNES (1985), referem que o líquen plano oral evoluiu para carcinoma espinocelular em 0,3 a 3% dos casos. Esses autores encontraram 54%

das lesões malignas localizadas na mucosa jugal, 30% na língua, 16% no lábio inferior e 8% nas demais regiões da boca.

Estudando 611 portadores de líquen plano oral na Dinamarca, HOLMSTRUP (1988) encontrou 9 casos de evolução para carcinoma espinocelular, o que correspondeu a 1,5% da amostra. A idade média dos pacientes à época do diagnóstico foi de 70,4 anos.

Após acompanhamento clínico por 9,9 anos, em média, SIGURGEIRSSON & LINDELÖF (1991) observaram 8 casos de evolução maligna em 2071 pacientes com líquen plano oral, o que correspondeu a 1%. Nesse estudo, os autores referem que a transformação maligna das lesões ocorreu após um período de 1 a 11 anos.

MARKOPOULOS (1997) relatou 4 casos de evolução para carcinoma espinocelular em uma amostra de 326 pacientes. Não foi possível observar associação a nenhum fator predisponente familiar ou irritativo nesse estudo.

RAJENTHERAN (1999) encontrou 0,8% de transformação maligna em 832 pacientes portadores de líquen plano oral.

Em estudo com 723 portadores de líquen plano oral, EISEN (2002) encontrou 6 casos de evolução para carcinoma espinocelular, o que correspondeu a 0,8% dos indivíduos observados.

No entanto, persiste a dúvida se este potencial de transformação maligna está relacionado ao líquen plano oral em si, ou a fatores de risco que eventualmente estejam presentes, como: fumo, história familiar, álcool, doenças sistêmicas, e os vírus da hepatite C, herpesvírus, papilomavírus humano ou Epstein-Barr. (MARKOPOULOS, 1997; VESCOVI, 2000)

Qualquer uma das diferentes formas clínicas de líquen plano oral pode desenvolver um carcinoma espinocelular. (BARNARD, 1993; LO MUZIO, 1998)

No entanto, as formas atrófica e erosiva são reconhecidamente de maior potencial de transformação maligna. (MARDER, 1982)

Clinicamente, a suspeita de que uma lesão de líquen plano oral esteja evoluindo para um carcinoma se baseia na presença de ulceração ou infiltração. (HIETANEN, 1999)

2.2 CITOQUERATINAS

2.2.1 DEFINIÇÃO

A palavra “queratina” vem do grego *keratos*, que significa chifre, e é usada para descrever o componente principal da camada córnea da pele, dos cabelos, das unhas, e também dos chifres, cascos, lã, escamas e penas. (PRIESTLY,1993)

A presença das queratinas na camada córnea leva à formação de uma capa superadaptada, quimicamente não reativa, dura, à prova d’água em ambas as direções, elástica e resistente à abrasão e trauma físico. (PRIESTLY,1993)

O termo “citoqueratina” (CK) é utilizado pelos biólogos celulares e patologistas para descrever as queratinas encontradas no citoplasma das células epiteliais, com o intuito de distinguí-las das queratinas especializadas, como as que compõem as unhas e cabelos na raça humana. No citoplasma das células eucarióticas, as citoqueratinas se constituem em importante componente do citoesqueleto, sendo responsáveis pela função de manutenção estrutural da célula e do tecido, proteção contra traumas mecânicos, e também provável papel

na intercomunicação entre células adjacentes. (ISHIDA-YAMAMOTO, 2002; OSHIMA, 2002)

O estudo das alterações primárias ou secundárias das citoqueratinas nas doenças dermatológicas vem se mostrando de grande valor para um melhor entendimento da etiopatogenia dessas doenças, e da sua aplicação no auxílio ao diagnóstico dermatológico.

2.2.2 CITOESQUELETO

Segundo LATKOWSKI (1998), todas as células eucarióticas, tanto animais quanto vegetais, apresentam em seu citoplasma um complexo de filamentos proteicos denominado citoesqueleto.

Essa estrutura é altamente dinâmica e se reorganiza continuamente, de acordo com as alterações a que a célula é submetida: mudança de forma, divisão celular ou interações com seu meio. (ALBERTS, 1994)

O citoesqueleto é formado por três tipos de filamento de proteína, classificados segundo seu diâmetro: filamentos de actina (6nm), filamentos intermediários (7 a 11nm) e microtúbulos (25nm). (LAZARIDES, 1980; OSBORN, 1983).

Segundo LAZARIDES (1980), esses três componentes formam um conjunto dinâmico integrado em estrutura e função, tanto entre si, quanto entre outros componentes menos conhecidos do citoesqueleto.

A noção de citoesqueleto é do início do século XX, quando se observou a existência de estrutura filamentosa no citoplasma de células fixadas e coradas. Admitiu-se então que a sua única função seria manter a morfologia celular, justificando essa denominação. (JUNQUEIRA, 2000)

Atualmente, sabe-se que, além da manutenção da forma, o citoesqueleto é diretamente responsável pelo movimento de “deslizamento” das células, pela contração muscular e pela movimentação de cílios e flagelos. (ALBERTS, 1994)

COOPER (2000) refere que o citoesqueleto também é responsável pela organização espacial intracelular, através da movimentação e posicionamento das organelas no citoplasma. Além disso, a separação e o deslocamento dos cromossomos durante a anáfase das mitoses é uma outra função dessa complexa estrutura.

Além dessas funções de manutenção estrutural, movimentação e organização espacial das organelas, esse conjunto de filamentos parece também atuar como meio de intercomunicação entre os componentes do citoplasma. (ALBERTS, 1994; CHU, 2002)

2.2.3 FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS

Os filamentos intermediários são polímeros de proteínas fibrosas encontrados no citoplasma da maioria das células animais, e que participam da manutenção da estrutura celular, não sendo responsáveis pelas funções de motilidade e contração, ao contrário dos demais componentes do citoesqueleto. (COOPER, 2000; LODISH, 2000)

No tecido epitelial dos mamíferos, os filamentos intermediários constituem cerca de 30% da proteína encontrada nas células da camada basal, e cerca de 85% nas células da camada córnea. (FUCHS, 1983)

Também segundo FUCHS (1998) esses filamentos correspondem à cerca de 1% de toda a proteína corporal.

Essas proteínas apresentam alta resistência e durabilidade, decorrentes de sua estabilidade química, e insolubilidade em detergentes não-iônicos e em soluções contendo alta ou baixa concentração salina. (MOLL, 1982; COOPER, 2000)

Os filamentos intermediários formam uma estrutura reticular perinuclear, chamada lâmina nuclear, que parece ter função de posicionar e fixar o núcleo. A partir daí, os filamentos se estendem em direção à periferia da célula, passando através dos desmossomas e hemidesmossomas, e se ancorando em ambos os lados dessas estruturas. Esse prolongamento para o meio intercelular permite aos filamentos intermediários de uma célula se ligarem aos filamentos intermediários das células adjacentes ou à membrana basal, conferindo estabilidade mecânica ao tecido epitelial. (ALBERTS, 1994; COOPER, 2000)

Os filamentos intermediários são classificados em seis tipos (I a VI), segundo sua seqüência de aminoácidos e tecido de origem. (SMACK, 1994) (Quadro 2)

As citoqueratinas correspondem aos tipos I e II, e são encontradas nos epitélios. O tipo III é composto por diferentes proteínas: vimentina, sintetizada pelas células mesenquimais e embrionárias; desmina, no tecido muscular liso e miocárdio; periferina, expressa nos neurônios periféricos; e proteína glial fibrilar ácida, encontrada nas células gliais e astrócitos. (McLEAN, 1995)

Neurofilamentos e -internexina são expressos pelos neurônios e constituem o tipo IV. As lamininas constituem o tipo V, e são expressas em todas as células nucleadas, e o tipo VI é representado pela nestina, encontrada em células-tronco do sistema nervoso central e do tecido muscular esquelético. (LATAKOWSKI, 1998)

De acordo com SUN, EICHNER, NELSON, TSENG, WEISS, JARVINEN & WOODCOCK-MITCHELL (1983), esses diferentes filamentos intermediários pertencem à mesma família multigênica.

QUADRO 2: FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS: CLASSIFICAÇÃO, PESO MOLECULAR E ORIGEM

FILAMENTO INTERMEDIÁRIO	CLASSIFICAÇÃO	PESO MOLECULAR (kDa)	TECIDO OU CÉLULA DE ORIGEM
Citoqueratinas ácidas	I	44-60	Epitélio
Citoqueratinas neutro-alcálicas	II	48-67	Epitélio
Vimentina	III	55	Células mesenquimais cultivadas e embrionárias
Desmina	III	54	Músculo liso e miocárdio
Periferina	III	54	Neurônios periféricos
Proteína glial fibrilar ácida	III	51	Células gliais e astrócitos
Neurofilamentos:			
* NF-I	IV	68	Neurônio
* NF-M	IV	105	Neurônio
* NF-H	IV	135	Neurônio
* α-internexina	IV	65	Neurônio
Laminina	V	65-70	Células nucleadas
Nestina	VI	200	Células-tronco neuroepiteliais e músculo-esqueléticas

kDa – quiloDalton

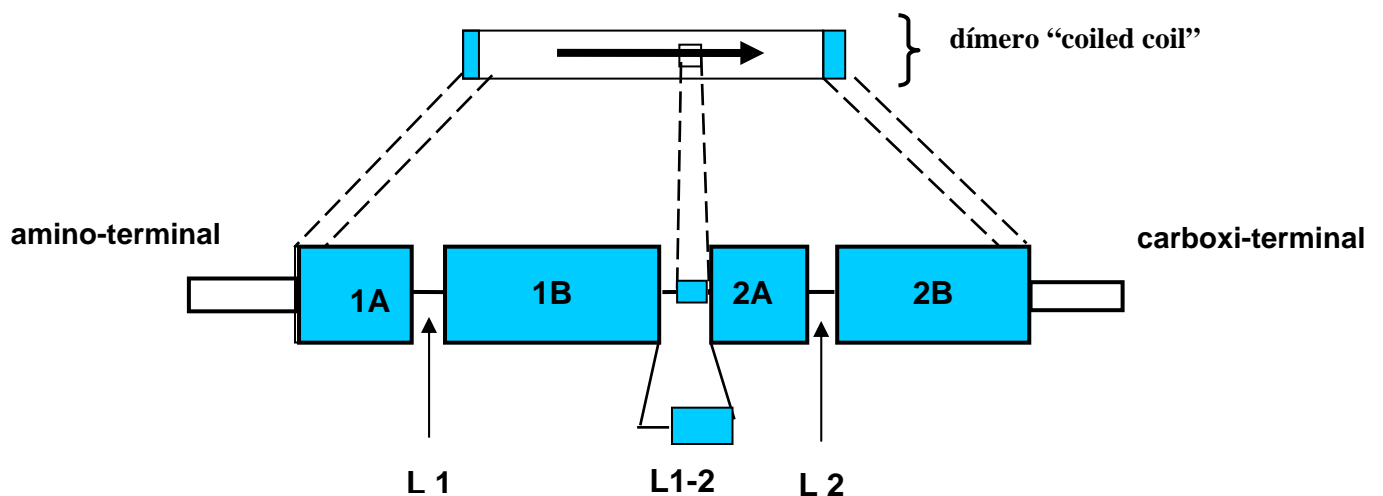
modificado de Seinert PM, Roop DR. Ann Rev Biochem 1988; 57:593-625.

A sub-unidade básica dos filamentos intermediários é constituída por um monômero que apresenta estrutura homóloga denominada domínio central, e que

se dispõe em configuração α -helicoidal, formada por 310 aminoácidos; com exceção das lamininas, que possuem 352 aminoácidos. (LATKOWSKI, 1998)

O domínio central é subdividido em quatro partes denominadas 1A, 1B, 2A e 2B, unidas entre si por três segmentos curtos não-helicoidais ("linkers"), identificados pelas siglas: L1, L1-2, e L2. Em cada uma de suas extremidades, o domínio central se encontra ligado a domínios terminais: uma estrutura carboxi-terminal por um lado, e uma estrutura amino-terminal por outro. (FUCHS, 1995) (Figura 1).

FIGURA 1: REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ESTRUTURA DOS FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS



modificado de Haake (1998)

As quatro subunidades do domínio central apresentam pouca variação entre si, em relação ao comprimento e seqüência de aminoácidos, ao contrário dos "linkers" e domínios terminais.

A variabilidade observada nesses domínios terminais é que determina a especificidade antigênica dos filamentos intermediários. A interação com outros

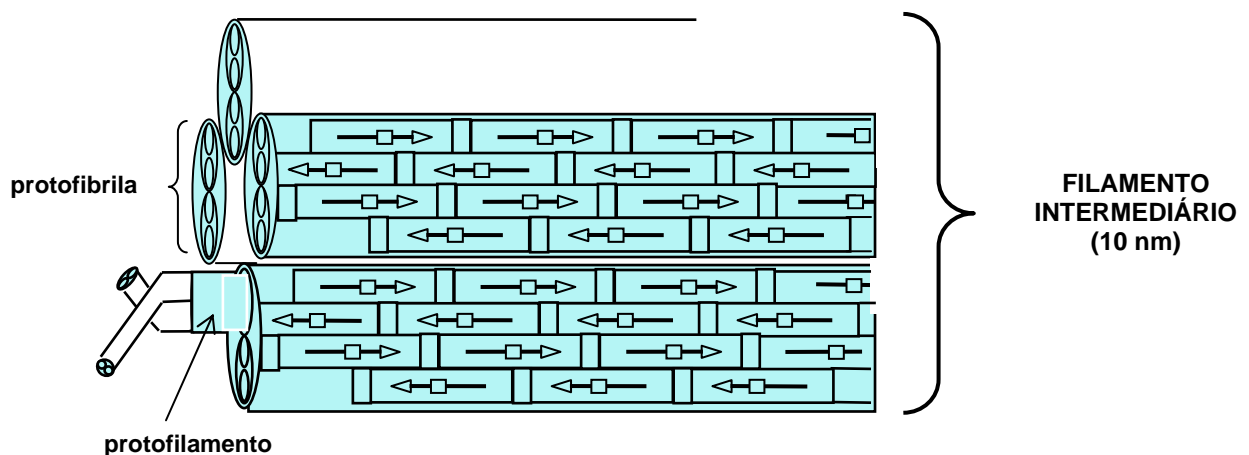
componentes da célula é mediada por essas porções laterais da molécula. (LATKOWSKI, 1998)

O domínio central é constituído por um padrão seqüencial repetitivo de sete aminoácidos, que se mantém idêntico entre filamentos intermediários do mesmo subtipo em taxa equivalente a 50-90%; enquanto que, entre diferentes subtipos, seqüências idênticas de aminoácidos ocorrem em aproximadamente 30%. (McLEAN, 1995; CHU, 2002)

Duas dessas estruturas monoméricas α -helicoidais se dispõem paralelamente, formando “coil-coiled” dímeros, que por sua vez se posicionarão lado-a-lado, formando tetrâmeros ou protofibrilas. (ALBERTS, 1994; FUCHS, 1998)

A estrutura final dos filamentos intermediários é definida por uma polimerização de tetrâmeros em disposição helicoidal, formando um filamento com diâmetro médio de 10nm. (ALBERTS, 1994) (Figura 2)

FIGURA 2: MODELO DE POLIMERIZAÇÃO HELICOIDAL DOS COMPONENTES DA ESTRUTURA DOS FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS



modificado de Haake (1998)

2.2.4 CLASSIFICAÇÃO

As queratinas se traduzem na mais diversificada das classes de proteínas dos filamentos intermediários, tendo sido descritas pelo menos 30 queratinas humanas individuais, sendo 20 epiteliais ou citoqueratinas, e 10 tricoqueratinas, formadoras dos pêlos e das unhas. Seu peso molecular varia de 40 a 70 kDa. (MOLL, 1982)

De acordo com SMACK (1994), a classificação mais utilizada nos dias atuais separa as citoqueratinas segundo seu peso molecular, pontos isoelétricos e pH.

As citoqueratinas tipo I ou ácidas são numeradas de CK 9 a CK 20 e possuem peso molecular variando de 40 a 56,6 kDa; enquanto as citoqueratinas numeradas de CK 1 a CK 8 correspondem ao tipo II ou neutro-alcálinas, e seu peso molecular varia de 52,5 a 68 kDa. (MOLL, 1982) (Quadro 3)

QUADRO 3: CLASSIFICAÇÃO DAS CITOQUERATINAS DE ACORDO COM SEU PESO MOLECULAR E pH

TIPO I – CKs ÁCIDAS			TIPO II – CKs NEUTRO-ALCALINAS		
Nº	PM (kDa)	pH	Nº	PM (kDa)	pH
9	64	5,4	1	68	7,8
10	56,6	5,3	2	65,5	7,8
11	56	5,3	3	63	7,5
12	55	4,9	4	59	7,3
13	54	5,1	5	58	7,4
14	50	5,3	6	56	7,8
15	50	4,9	7	54	6,0
16	48	5,1	8	52,5	6,1
17	46	5,1			
18	45	5,7			
19	40	5,2			
20	46	6,1			

CKs – citoqueratinas; PM – peso molecular; kDa – quiloDalton - baseado em Moll (1982)

Nos tecidos, as citoqueratinas são co-expressas em pares específicos, sempre compostos por uma unidade do tipo I e uma do tipo II. Como regra geral, esses pares são formados por citoqueratinas com pesos moleculares equivalentes dentro de cada tipo; ou seja, uma citoqueratina tipo I de alto peso molecular sempre será expressa junto a uma citoqueratina tipo II de alto peso molecular. O mesmo ocorre para as demais citoqueratinas, criando assim uma alta especificidade na formação desses pares, como demonstrado no Quadro 4. (COOPER, 1985; CHU, 2002)

A determinação do tipo de filamento intermediário presente em uma determinada célula ou tecido pode fornecer informações acerca da origem dessa célula ou tecido. (OSBORN, 1983)

A expressão das citoqueratinas apresenta grande heterogeneidade entre os animais, com sua composição polipeptídica variando entre as diferentes espécies, dentro de uma mesma espécie, e no epitélio de diferentes regiões de um mesmo indivíduo. (BADEN, 1980)

Segundo SUN, EICHNER, NELSON, VIDRICH & WOODCOCK-MITCHELL (1983) e EICHNER (1984), ocorrem também variações na composição destes filamentos, de acordo com alterações ambientais, estágio de diferenciação celular, período de desenvolvimento embrionário e presença ou não de estado patológico.

As citoqueratinas são codificadas por diferentes genes, sendo que a maioria das citoqueratinas ácidas é regulada pelos genes localizados no cromossoma 17q12-21, enquanto os genes das citoqueratinas neutro-básicas se localizam no cromossoma 12q11-13. (HAAKE, 1998)

MOLL (1982) publicou um catálogo das citoqueratinas humanas, onde relacionou a distribuição destas proteínas pelos mais variados tecidos.

O Quadro 4 apresenta um resumo da co-expressão das citoqueratinas nos diversos epitélios, mostrando que existe alta especificidade entre um dado tecido e o(s) par(es) co-expresso(s). (CHU, 2002)

QUADRO 4: PRINCÍPIOS GERAIS DA CO-EXPRESSÃO DOS PARES DE CITOQUERATINAS

EPITÉLIO	CK TIPO II		CK TIPO I		DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL
	Nº	PM (kDa)	Nº	PM (kDa)	
Simples	8	52,5	18	45	Maioria das células secretórias e parenquimatosas
	7	54	19	40	Epitélio ductal e gastrointestinal*
			20	46	Epitélio gastrointestinal, células de Merkel e papilas gustatórias da língua
			14	50	Células basais dos epitélios escamoso e glandular, mioepitélio e mesotélio

As citoqueratinas maiores – CKs 1, 2, 9, 10 e 11 - são expressas na diferenciação celular da epiderme interfolicular. (MOLL, 1982)

As CKs 2 e 9, no entanto, são geralmente componentes menores, exceto na epiderme palmo-plantar, onde são os principais componentes do sistema de filamentos. (CHU, 2002)

As CKs 1 e 10 também podem ser expressas na porção superior do ducto pilossebáceo, e no epitélio ceratinizado do canal anal. (MOLL, 1982)

O epitélio estratificado da córnea expressa as CKs 3 e 12, e estas duas citoqueratinas parecem ser específicas para esse tipo de diferenciação. Os epitélios escamosos estratificados não-ceratinizados de vários órgãos internos - esôfago, epiglote, mucosa jugal e glândulas apócrinas - expressam as CKs 4 e 13 nas células diferenciadas. (MOLL, 1982; BOISNIC, 1990)

A maioria dos epitélios estratificados, como esôfago, córnea, epiderme e folículo piloso, expressa as CKs 5 e 14 nas células da camada basal e nas células precocemente diferenciadas. (CHU, 2002)

A camada externa de células do folículo piloso e os dutos sebáceos também expressam as CKs 5 e 14, além das CKs 6 e 16. Essas últimas também são expressas na epiderme palmo-plantar, não sendo encontradas em circunstâncias normais na epiderme interfolicular, onde sua presença é uma indicação de hiperproliferação. As CKs 6 e 16, portanto, são expressas em resposta a qualquer ferida ou lesão da epiderme. (FREEDBERG, 2001)

A CK 15 foi descrita como um componente menor da epiderme e folículo piloso, mas parece ser abundante no epitélio da glândula sudorípara écrina, epiglote e traquéia. (MOLL, 1982)

A CK 17 é expressa em células mioepiteliais e nas células basais dos epitélios transicional e pseudo-estratificado dos tratos respiratório e urinário. Na epiderme, somente é encontrada em estados hiperproliferativos patológicos, onde parece ter função de promover ou permitir a contratilidade do ceratinócito. (FREEDBERG, 2001)

A CK 19 é a única a ser encontrada tanto nos epitélios simples, como nos estratificados. (STASIAK, 1989)

Alguns epitélios estratificados expressam as CKs 7 e 19; e essas citoqueratinas também foram encontradas nas glândulas écrinas e apócrinas, dutos de glândulas mamárias e epitélio traqueal. A CK 19 foi também identificada como uma citoqueratina menor na camada basal da epiderme e no folículo piloso, onde se localiza especificamente na porção germinativa. (FRANKE, 1981)

Segundo LINDBERG & RHEINWALD (1989), a CK 19 é expressa pelas células basais da mucosa oral não-ceratinizada.

STASIAK (1989) refere que a expressão da CK 19 está também associada a células onde o processo de diferenciação se apresenta heterogêneo, como nos epitélios transicionais, onde dois tipos de fenótipo de células epiteliais coexistem muito proximamente. Sua expressão é comum nas células basais do epitélio da mucosa oral, nas regiões limítrofes entre as mucosas ceratinizada e não-ceratinizada.

Outros epitélios transicionais, como da bexiga e da vesícula expressam as CKs 7 e 19, além das citoqueratinas características dos epitélios simples (CKs 8 e 18). O epitélio mucoso simples do intestino delgado e do cólon, e também o epitélio simples de outros órgãos internos, como o fígado e o rim, apresentam uma expressão mais simplificada de citoqueratinas, consistindo apenas das CKs

8 e 18, embora alguma expressão da CK 19 possa ser observada. (FRANKE, 1981)

A CK 20 pode ser encontrada no epitélio gastrointestinal, nas células de Merkel, e nas papilas gustatórias da língua, co-expressa com a CK 7. (CHU, 2002).

2.2.5 APLICAÇÃO DIAGNÓSTICA DE ANTICORPO MONOCLONAL PARA AS CITOQUERATINAS

A prática histopatológica é baseada em técnicas de coloração que revelam os principais componentes comuns dos tecidos ou células; ou em reações de colorações mais específicas para uma determinada célula, tecido, microorganismo ou substância de depósito. Entretanto, o arsenal de colorações específicas utilizáveis é restrito, e por isso, a identificação correta da natureza específica de uma dada lesão é muitas vezes dependente da experiência pessoal do patologista. (MAKIN, 1984)

Tentando melhorar a acurácia do diagnóstico histopatológico, muito esforço tem sido feito para desenvolver novas e mais específicas técnicas que possam ser usadas para revelar achados constitucionais específicos. Esses reagentes incluem anticorpos que permitem identificar tipos celulares específicos nos cortes tissulares, como células endoteliais, histiocíticas, monocíticas, diferentes tipos de células linfáticas, células epiteliais, neuronais e musculares. Entretanto, muitos desses marcadores falham pelo fato de que tumores indiferenciados podem perder a expressão de um marcador altamente específico, não permitindo a determinação de sua origem. (VIRTANEN, 1985)

Segundo LANE (1982), a especificidade e a estabilidade dos filamentos intermediários nos tecidos foi a base para a utilização de anticorpos contra esses filamentos nos tecidos, com a finalidade de melhor caracterização de tumores.

Os primeiros estudos imunohistoquímicos com citoqueratinas utilizavam anticorpos policlonais, os quais reagiam com várias citoqueratinas ao mesmo tempo. (PERKINS, 1992)

Atualmente estão disponíveis comercialmente anticorpos monoclonais para todas as 20 citoqueratinas conhecidas. (CHU, 2002)

Sua utilidade reside especialmente na determinação da origem celular de carcinomas indiferenciados e no estudo da histogênese de lesões tumorais benignas e malignas. (COOPER, 2000)

Em recente artigo, CHU (2002) faz extensa revisão do padrão das citoqueratinas nos mais variados tipos de neoplasias, mostrando que o perfil de expressão se mantém quase sempre constante, o que torna a utilização de anticorpos anti-citoqueratinas um método bastante útil na caracterização da origem de tumores pouco diferenciados.

A caracterização dos tumores cutâneos benignos e malignos também pode ser facilitada pela aplicação desses anticorpos, assim como também os tumores originados na mucosa oral. (LÖNING, 1982; PERKINS, 1992)

Tumores benignos da pele apresentam padrão de co-expressão similar ao epitélio normal, enquanto os tumores malignos apresentam perda total da expressão das citoqueratinas de alto peso molecular. (WINTER, 1983)

As células metastáticas de tumores sólidos apresentam padrão de expressão de citoqueratinas idêntico ao das células do tumor primário. (OSBORN, 1983)

A expressão das citoqueratinas em diversas dermatoses de origem inflamatória também têm sido estudadas. Na presença de estado hiperproliferativo, podem ser observadas alterações no padrão normal de expressão, principalmente com o aparecimento das CKs 6 e 16, e retardo na expressão das CKs 1 e 10. (MAGNALDO, 1993; NOGUEIRA-CASTAÑON, 1997)

2.2.6 EXPRESSÃO DAS CITOQUERATINAS NA MUCOSA ORAL NORMAL

A expressão das citoqueratinas pelo epitélio da mucosa oral se mostra bastante diferenciada quando se compara as regiões ceratinizadas (lábios, gengiva, dorso da língua e palato duro), com as regiões não-ceratinizadas (mucosas labial e jugal, face ventral da língua e palato mole). (Quadro 5)

QUADRO 5: DISTRIBUIÇÃO DAS CITOQUERATINAS PELO EPITÉLIO DA MUCOSA ORAL NORMAL

	Camada basal	porção suprabasal
mucosa não-ceratinizada	CKs 5 e 14	CKs 4 e 13
	CK 19 (focal e discreta)	
mucosa ceratinizada	CKs 5 e 14	CKs 1, 2, 10 e 11

CKs – citoqueratinas

Segundo MAEDA (1994) e BOISNIC (1995), as células basais expressam as CKs 5 e 14 em todo o epitélio da cavidade oral. No entanto, a CK 19 também pode ser detectada nas células basais das regiões não-ceratinizadas, o que não ocorre nas regiões ceratinizadas. (LINDBERG & RHEINWALD, 1989)

Em relação às células da porção suprabasal do epitélio, as regiões não-ceratinizadas apresentam expressão das CKs 4 e 13, enquanto as células das regiões ceratinizadas expressam as CKs 1, 2, 10 e 11. (MAEDA, 1994; BOISNIC, 1995; BLOOR, 2000)

2.2.7 EXPRESSÃO DAS CITOQUERATINAS NO LÍQUEN PLANO ORAL

Existem poucos estudos publicados acerca da expressão das citoqueratinas no líquen plano oral, com resultados variáveis nas diferentes populações estudadas.

MAEDA (1994) estudou 17 biópsias obtidas de portadores da doença na mucosa não-ceratinizada. Foram utilizados os marcadores policlonais AE1, para as CKs 10, 13, 14, 15, 16 e 19; e AE2, para as CKs 1, 2 e 10. Além desses, foram também utilizados anticorpos monoclonais para as CKs 5, 8, 13 e 19. Ocorreu marcação suprabasal homogênea para AE1 em todas as amostras, e em 10 espécimes para AE2 e CK 13. A CK 5 apresentou marcação positiva nas células basais de 11 amostras, e a CK 8 foi expressa de forma negativa em todos os casos. A marcação para CK 19 foi positiva de maneira focal nas células basais em somente 4 espécimes. Como controle foram utilizadas amostras de mucosa aparentemente normal obtidas de 13 dos 17 indivíduos estudados, tendo os resultados se mostrado de acordo com o Quadro 5. Esse autor refere que o padrão de marcação das citoqueratinas no líquen plano oral foi diferente do exposto na literatura em relação à expressão dessas proteínas nas leucoplasias, nas ceratoses friccionais e nas gengivas inflamadas; ressaltando não ter sido possível observar padrão consistente para utilização das citoqueratinas como método diagnóstico.

Em estudo comparativo da expressão das citoqueratinas nas lesões de líquen plano da mucosa ceratinizada e não-ceratinizada, BOISNIC (1995) utilizou anticorpos monoclonais para as CKs 4, 5, 10, 11, 13, 14, 17 e 19. Foram observados cinco pacientes com lesões na mucosa jugal e cinco com lesões gengivais. Como controle, utilizou-se 10 amostras de mucosa normal ceratinizada e não-ceratinizada, sendo cinco de cada tipo. As lesões da mucosa ceratinizada apresentaram redução ou negatividade na expressão das CKs 1, 2, 10, 11, 13 e 14, enquanto as lesões localizadas na mucosa não-ceratinizada apresentaram marcação positiva para as CKs 1, 2, 10 e 11; redução na marcação para as CKs 4, 5, 13 e 14; e aumento moderado da expressão das CKs 6, 16, 17 e 19. Esse autor ressaltou que a bateria de citoqueratinas estudada poderia ser útil na distinção entre ceratoses inflamatórias da mucosa e lesões quiescentes do líquen plano oral, e também no acompanhamento evolutivo dessa doença, quando sob tratamento.

Em estudo da expressão dos filamentos intermediários nas lesões benignas da mucosa oral, VAN DER VELDEN (1999) observou 3 casos de líquen plano da mucosa não-ceratinizada, tendo utilizado 14 diferentes anticorpos marcadores de citoqueratinas. Foi observado aumento na marcação suprabasal para as CKs 10 e 16, além de redução na expressão da CK 14 nas células basais.

BLOOR (2000) encontrou expressão homogênea das CKs 4 e 13 na porção suprabasal do epitélio de lesões de líquen plano oral que apresentavam paraceratose, enquanto que nas lesões apresentando hiperkeratose, a expressão suprabasal dessas duas citoqueratinas se mostrou heterogeneamente distribuída. Inversamente, as CKs 1 e 10 apresentaram marcação mais acentuada quando o

epitélio apresentava hiperkeratose. Foram observados 15 casos de líquen plano oral de mucosa não-ceratinizada nesse estudo.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Estudar o perfil de expressão das citoqueratinas 10, 13, 14 e 19 nas lesões orais do líquen plano, comparando os resultados com a literatura.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar possíveis associações entre a expressão dessas citoqueratinas e aspectos clínico-epidemiológicos, entre eles sexo, idade, forma clínica e localização das lesões.

Investigar possíveis correlações entre a expressão dessas citoqueratinas e alterações displásicas.

4. METODOLOGIA

Foram selecionadas para este estudo vinte e seis amostras de lesões de líquen plano oral, coletadas de diferentes indivíduos. Dessas amostras, vinte e três eram pertencentes aos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Universidade Federal do Rio de Janeiro), e três amostras foram coletadas em clínica particular.

Este material foi selecionado a partir do exame dos cortes corados pela hematoxilina-eosina, para confirmação do diagnóstico.

Considerou-se o diagnóstico de líquen plano oral a partir do achado das cinco alterações histopatológicas seguintes: disceratose (hiperceratose e/ou paraceratose), vacuolização da camada basal, infiltrado inflamatório em faixa na derme superficial, necrose de ceratinócitos e incontinência pigmentar. Cabe ressaltar que foi dada particular ênfase à associação de pelo menos dois dos três primeiros aspectos acima descritos.

Também foi anotada a presença ou não de ceratinócitos com alterações displásicas nestes cortes.

Considerou-se como alterações displásicas, os parâmetros listados pelo Centro Colaborador com a Organização Mundial de Saúde para Lesões Pré-Cancerosas Oraís, que relaciona as seguintes características histológicas: hipercromasia nuclear, perda da polarização da camada basal, estratificação epitelial irregular, aumento da proporção núcleo-citoplasma, aumento do nucléolo, ceratinização de uma célula isolada ou de um grupo de células, redução da

coesão celular, presença de mais de uma camada celular com aparência basalióide, cones interpapilares em forma de "gota", número de figuras de mitose acima do normal, presença de figuras de mitose na metade superior do epitélio e pleomorfismo celular. (KRAMER, 1978)

Em relação ao grau de displasia, considerou-se o achado de uma ou duas das características supracitadas como grau "leve", presença de três ou quatro características como grau "moderado", e o achado de mais de quatro características como displasia "grave", segundo publicado por BÁNÓCZY & CSIBA (1976).

Utilizou-se como critério de exclusão o histórico de transplante de medula óssea, devido à dificuldade no diagnóstico diferencial entre o líquen plano oral e a doença enxerto-versus-hospedeiro crônica da mucosa oral.

Foram coletados dados referentes ao sexo, idade, forma clínica e localização das lesões, através de anamnese (ANEXO I) ou de pesquisa no prontuário, nos casos em que não foi possível entrevistar e examinar os pacientes.

Estudou-se a expressão das CKs 10, 13, 14 e 19 através da técnica da estreptavidina-biotina. O Quadro 6 apresenta os anticorpos primários utilizados, assim como seus respectivos fabricantes e diluições. O tempo de incubação para todos os anticorpos foi de 12 horas.

As amostras de tecido da cavidade oral foram obtidas através de biópsia com "punch", sendo fixadas em formol tamponado a 10% e emblocadas em parafina. Este material foi então submetido a cortes de 5µm e desparafinizados em xilol a 60°C por 30 minutos, e depois em xilol à temperatura ambiente por mais 20 minutos, sendo posteriormente hidratados em cadeia decrescente de etanol.

QUADRO 6 – ANTICORPOS PRIMÁRIOS UTILIZADOS

CKs	CÓDIGO	FABRICANTE	DILUIÇÃO
10	M7002	DAKO	1/50
13	M7003	DAKO	1/25
14	NCL-LL002	NOVOCASTRA	1/20
19	NCL-CK19	NOVOCASTRA	1/100

CKs - citoqueratinas

Numa etapa seguinte, estes cortes foram submetidos a lavagem em água corrente, e depois imersos em solução de água oxigenada a 3% em água destilada por 10 minutos, para inibição da peroxidase endógena.

Para a recuperação antigênica, o material foi então colocado imerso em "target" por 40 min, em panela a vapor.

Posteriormente, os cortes foram lavados com solução tampão de TRIS (tris-hidroxi-metil-amino-metano) em pH 7,6. Desta etapa em diante, cada passo da reação foi precedido por lavagens nesta solução tampão.

Cada um dos anticorpos primários para as quatro citoqueratinas estudadas foi preparado em solução contendo albumina bovina a 1% e TRIS para diminuição da coloração inespecífica de fundo.

As diluições recomendadas por cada fabricante foram confirmadas através da observação de marcação positiva em cortes de tecido-controle adequados para cada antígeno. Para as CKs 10 e 14 foram utilizados cortes de pele normal, para a CK 13 utilizou-se mucosa oral não-ceratinizada normal, e para a CK 19, tecido glandular normal.

Após três sessões de lavagem em solução de TRIS, os cortes foram incubados por 30 minutos junto aos anticorpos secundários. Foi utilizado o Kit de Detecção Universal Novostain (NOVOCASTRA NCL-RTU-D).

A reação foi então revelada com diaminobenzidina (DAB) 32mg diluída em 10ml de TRIS e 0,6ml de água oxigenada a 6% por período de 3 minutos.

Seguiu-se a lavagem dos cortes em água corrente, depois em água destilada por duas vezes, e então foi feita contra-coloração com Hematoxilina de Mayer por 5 minutos.

Após novas lavagens, procedeu-se à desidratação, diafanização e montagem do material.

As lâminas foram então examinadas através de microscopia óptica para observação da presença de marcação positiva ou negativa nos cortes.

A positividade da reação foi considerada a partir da evidente marcação do material, sendo também observados parâmetros referentes à sua localização dentro do epitélio (basal e/ou suprabasal), distribuição da marcação (difusa ou focal), e presença ou não de retardo.

Definiu-se como difusa, a marcação presente por toda a extensão epitelial e, como focal, a marcação observada em alguns segmentos do epitélio.

Foi considerado como retardo na marcação, quando esta foi evidenciada a partir da porção suprabasal, com células basais e parabasais negativamente coradas.

Foram elaboradas figuras e tabelas com os dados obtidos.

5. RESULTADOS

Na tentativa de consecução dos objetivos propostos para esse estudo, seria pertinente a análise estatística dos resultados obtidos. No entanto, diante da pouca variabilidade na sua freqüência, não foi possível aplicar um tratamento estatístico aos dados referentes às quatro citoqueratinas, quando comparados aos dados clínico-epidemiológicos e alterações displásicas.

A Tabela 1 relaciona os dados clínicos e epidemiológicos referentes a sexo, idade, forma clínica e localização das lesões.

TABELA 1: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS EM RELAÇÃO AOS DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Nº AMOSTRA	INICIAIS	SEXO	IDADE	LOCAL	FORMA CLINICA	Nº AMOSTRA	INICIAIS	SEXO	IDADE	LOCAL	FORMA CLINICA
1	MSD	F	86	MJ	EROS	14	MATC	F	34	MJ	PLA
2	JDPV	F	60	MJ	RET	15	CBS	F	54	DL	PLA
3	RPB	F	33	MJ	EROS	16	LJ	F	62	MJ	PLA
4	SMP	F	35	LAB	RET	17	DPAF	F	65	MJ	PLA
5	NSM	F	64	MJ	PLA	18	MLF	F	25	MJ	RET
6	RCA	F	42	MJ	RET	19	MFA	F	57	G	ATROF
7	MCMX	F	71	MJ	PLA	20	MFB	F	76	MJ	PLA
8	EMTM	F	51	MJ	PLA	21	CRV	F	59	G	EROS
9	GJC	M	69	LAB	RET	22	MCPS	F	72	MJ	PLA
10	ESX	F	45	MJ	RET	23	AAF	F	51	MJ	RET
11	NPA	F	62	MJ	EROS	24	EAG	F	70	MJ	RET
12	ASS	M	57	MJ	EROS	25	MSCA	F	50	MJ	PLA
13	IMC	F	67	LAB	RET	26	ICA	F	59	MJ	PAP

M – masculino; F – feminino;

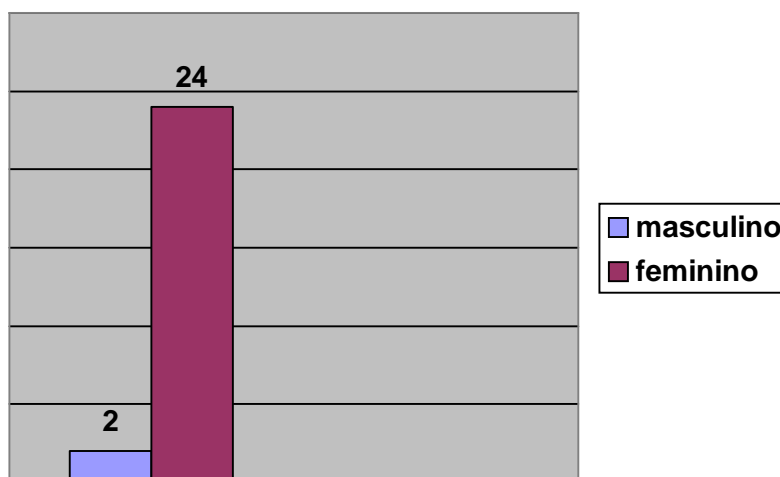
RET – reticular; PLA – em placa; EROS – erosiva; ATROF – atrofica; PAP – papulosa;

MJ – mucosa jugal; LAB – lábio; G – gengiva; DL – dorso da língua

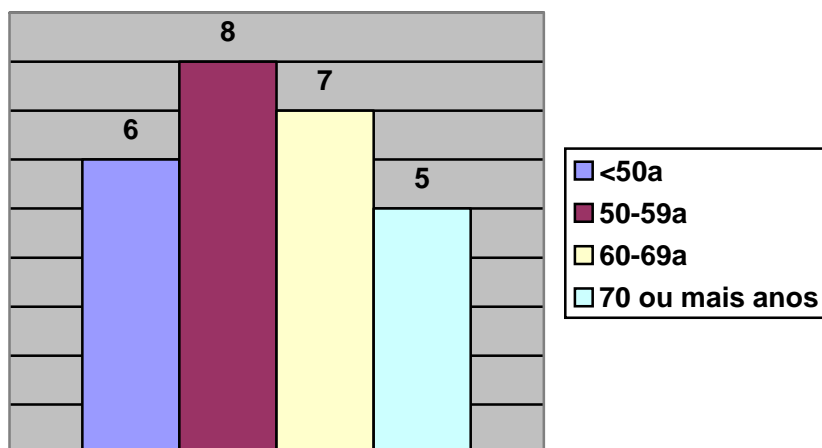
5.1 ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Das 26 amostras examinadas, 24 (92,3%) pertenciam a indivíduos do sexo feminino, enquanto o sexo masculino foi representado por 2 amostras (7,7%). (Figura 3)

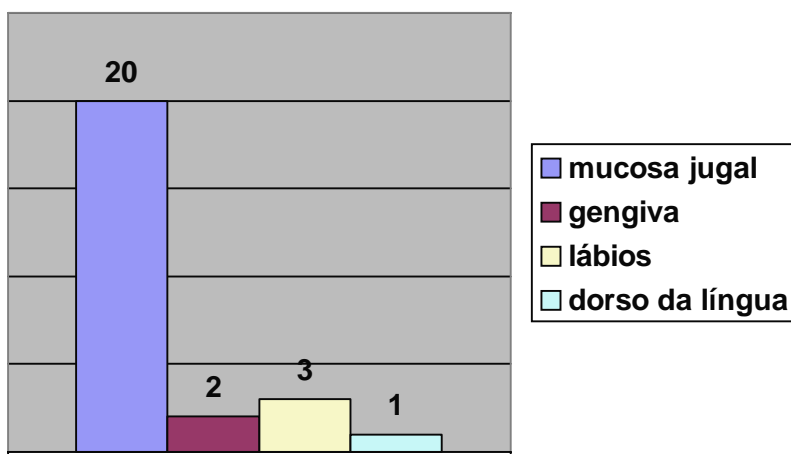
FIGURA 3: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS EM RELAÇÃO AO SEXO



Em relação à idade, dividimos os indivíduos pelas seguintes faixas etárias: abaixo de 50 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos e 70 ou mais anos. Como mostrado na Figura 4, foram encontrados 6 indivíduos com idade abaixo de 50 anos, 8 situados na faixa entre 50 e 59 anos, 7 entre 60 e 69 anos e 5 indivíduos com 70 ou mais anos.

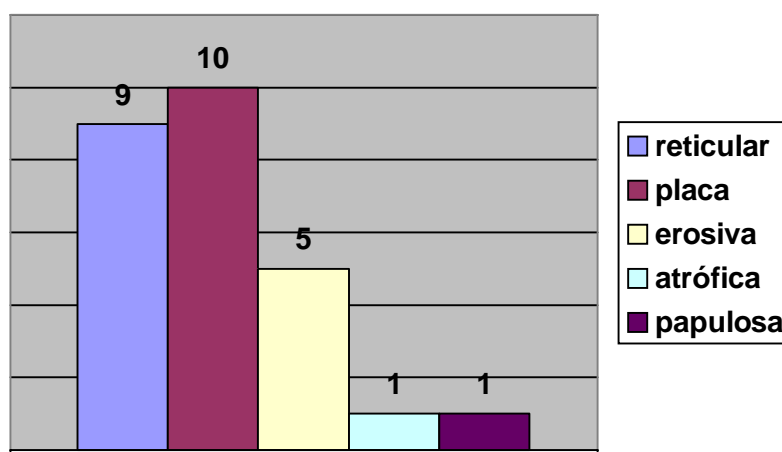
FIGURA 4: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA

A Figura 5 mostra que a maioria das lesões biopsiadas estava localizada na mucosa jugal (20), o que correspondeu a 77% da amostra. Dentre as 6 restantes, 2 estavam localizadas na gengiva (7,7%), 3 nos lábios (11,5%) e 1 no dorso da língua (3,8%).

FIGURA 5: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS POR LOCALIZAÇÃO DA LESÃO

Em relação à forma clínica, 9 das lesões biopsiadas (34,7%) corresponderam à forma reticular, 10 (38,5%) à forma em placa, e 5 (19,2%) à forma erosiva. Lesões das formas papulosa e atrófica foram biopsiadas em um paciente cada, o que correspondeu a um percentual de 3,8% para cada uma. (Figura 6)

FIGURA 6: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS POR FORMA CLÍNICA



5.2 ALTERAÇÕES DISPLÁSICAS

Conforme mostrado na Tabela 2, 11 das 26 amostras estudadas apresentaram alterações displásicas, o que correspondeu a 42,3%. Em todos os casos, as alterações displásicas foram consideradas de grau leve e caráter focal, com exceção das amostras de números 7, 16 e 20, que apresentaram essas alterações de forma difusa pelo epitélio.

TABELA 2: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS QUANTO À PRESENÇA DE DISPLASIA

AMOSTRA Nº	DISPLASIA	AMOSTRA Nº	DISPLASIA
1	+ (leve e focal)	14	+ (leve e focal)
2	+ (leve e focal)	15	+ (leve e focal)
3	+ (leve e focal)	16	+ (leve e difusa)
4	-	17	-
5	+ (leve e focal)	18	-
6	-	19	-
7	+ (leve e difusa)	20	+ (leve e difusa)
8	-	21	-
9	+ (leve e focal)	22	+ (leve e focal)
10	-	23	-
11	-	24	-
12	-	25	-
13	-	26	-

(+): marcação positiva; (-): marcação negativa

5.3 CITOQUERATINAS

Por motivos de ordem técnica, não foi possível realizar as reações imunohistoquímicas para as quatro citoqueratinas em cada uma das vinte e seis amostras.

Serão apresentados a seguir, os resultados obtidos para cada citoqueratina separadamente.

5.3.1 CITOQUERATINA 10

Foram realizadas reações para a CK 10 em 17 amostras, e os resultados obtidos estão relacionados na Tabela 3.

TABELA 3: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS QUANTO À MARCAÇÃO PARA A CK 10

Nº AMOSTRA	MARCAÇÃO	
	BASAL	SUPRABASAL
1	-	+ (focal)
2	-	+ (focal)
3	-	+ (focal)
4	-	+ (focal)
5	-	+ (focal)
6	-	+ (focal)
7	-	-
8	-	+ (focal)
9	-	+ (focal)
10	-	+ (focal)
11	-	+ (focal)
12	-	+ (focal)
13	-	+
14	-	+
15	-	+ (focal)
16	-	+ (focal)
17	-	+ (focal)

(+): marcação positiva; (-): marcação negativa

Em todas as amostras, exceto uma (amostra número 7), observamos marcação positiva ao longo da espessura do estrato de Malpighi. Em 2 destas 16 amostras positivas, a marcação foi considerada como difusa. Nas outras 14 amostras, a marcação foi considerada focal. Nestas, obtivemos 9 casos em que a marcação se mostrou bastante discreta.

Em nenhuma das amostras foi notada marcação positiva ao longo da camada basal.

5.3.2 CITOQUERATINA 13

Foram realizadas reações com anticorpo para a CK 13 em 23 amostras de tecido. Os resultados obtidos se encontram na Tabela 4.

TABELA 4: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS QUANTO À MARCAÇÃO PARA A CK 13

Nº AMOSTRA	MARCAÇÃO		Nº AMOSTRA	MARCAÇÃO	
	BASAL	SUPRABASAL		BASAL	SUPRABASAL
1	-	+ (c/ retardo)	14	-	+ (c/ retardo)
3	-	+ (c/ retardo)	15	-	-
4	-	-	17	-	+ (c/ retardo focal)
5	-	+ (c/ retardo)	18	-	+ (c/ retardo)
6	-	+ (c/ retardo)	19	-	+ (c/ retardo focal)
7	-	-	20	-	-
8	-	+	21	-	+ (c/ retardo focal)
9	-	+ (c/ retardo)	22	-	-
10	-	+ (c/ retardo)	23	-	+ (c/ retardo)
11	-	+ (c/ retardo)	24	-	+ (c/ retardo)
12	-	+ (c/ retardo)	25	-	+ (c/ retardo)
13	-	+			

(+): marcação positiva; (-): marcação negativa

Todas as 23 amostras apresentaram marcação negativa na camada basal.

Quanto à porção suprabasal da epitélio, 5 das 23 amostras (21,7%) apresentaram marcação negativa, e 18 (78,3%) apresentaram marcação positiva. Dentre estas últimas, 16 apresentaram retardo na marcação (88,8%).

5.3.3 CITOQUERATINA 14

Foram estudadas 23 amostras em relação à CK 14. Os resultados obtidos estão expostos na Tabela 5.

A marcação para CK 14 foi positiva em 100% das amostras estudadas, tanto à nível da camada basal, como da porção suprabasal. Em duas amostras a marcação se restringiu à camada basal e porção parabasal do epitélio. Nas demais, a marcação abrangeu a totalidade das camadas basal e de Malpighi.

Em 20 amostras a alteração no padrão de marcação era difusa. Nas 3 amostras restantes, o padrão de marcação foi considerado focal.

TABELA 5: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS QUANTO À MARCAÇÃO PARA A CK 14

Nº AMOSTRA	MARCAÇÃO		Nº AMOSTRA	MARCAÇÃO	
	BASAL	SUPRABASAL		BASAL	SUPRABASAL
1	+	+	15	+	+
2	+	+	17	+	+
3	+	+	18	+	+ (focal)
4	+	+	19	+	+
5	+	+	20	+	+
6	+	+	21	+	+
7	+	+	22	+	+
8	+	+ (parabasal, focal)	23	+	+
11	+	+	24	+	+
12	+	+	25	+	+
13	+	+	26	+	+ (parabasal, focal)
14	+	+			

(+): marcação positiva; (-): marcação negativa

5.3.4 CITOQUERATINA 19

Foram estudadas 21 amostras em relação à CK 19. (Tabela 6)

Apenas 4 amostras (19%) apresentaram marcação na camada basal, todas apresentando caráter focal e discreto.

Todas as 21 amostras mostraram marcação negativa na porção suprabasal da epiderme.

TABELA 6: DISTRIBUIÇÃO DAS AMOSTRAS QUANTO À MARCAÇÃO PARA A CK 19

Nº AMOSTRA	MARCAÇÃO		Nº AMOSTRA	MARCAÇÃO	
	BASAL	SUPRABASAL		BASAL	SUPRABASAL
1	-	-	15	-	-
3	-	-	16	+ (focal)	-
4	-	-	17	-	-
5	-	-	18	+ (focal)	-
6	-	-	19	+ (focal)	-
8	-	-	20	-	-
10	-	-	21	-	-
11	-	-	22	-	-
12	+ (focal)	-	25	-	-
13	-	-	26	-	-
14	-	-			

(+): marcação positiva; (-): marcação negativa

6. DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA

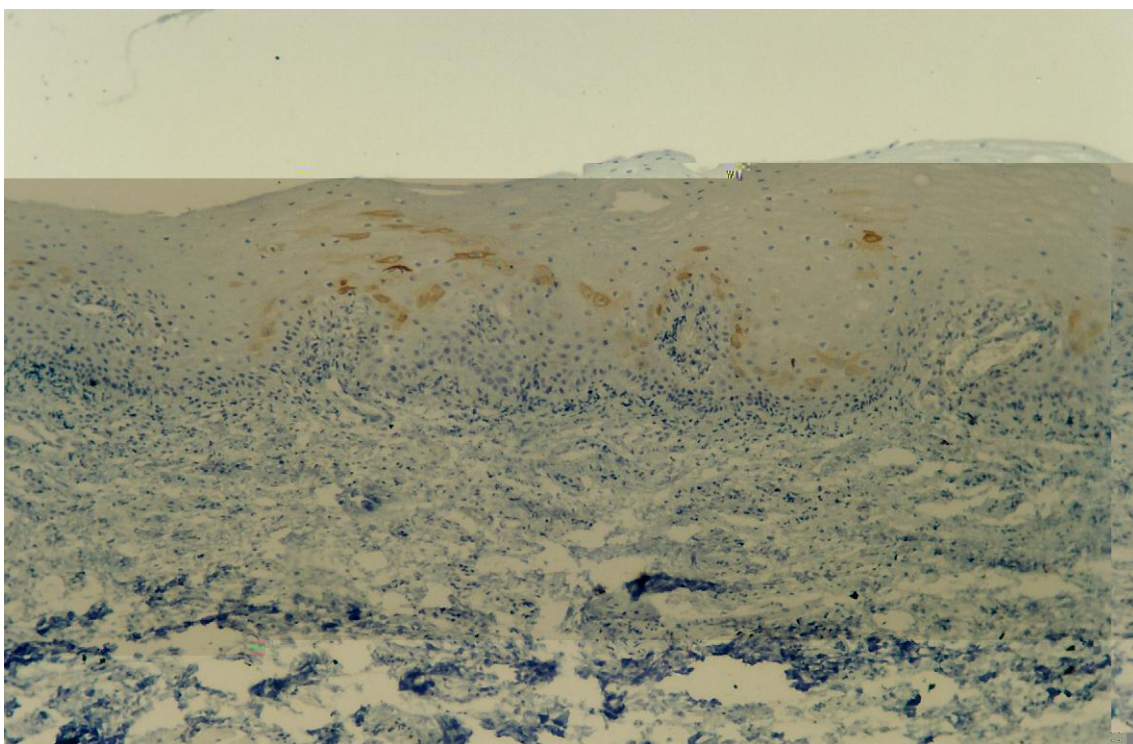


FOTO 1: CK 10 – MARCAÇÃO RESTRITA A POUCAS CÉLULAS SUPRABASAIS EM LESÃO DA MUCOSA NÃO-CERATINIZADA. OBJ.: 10X

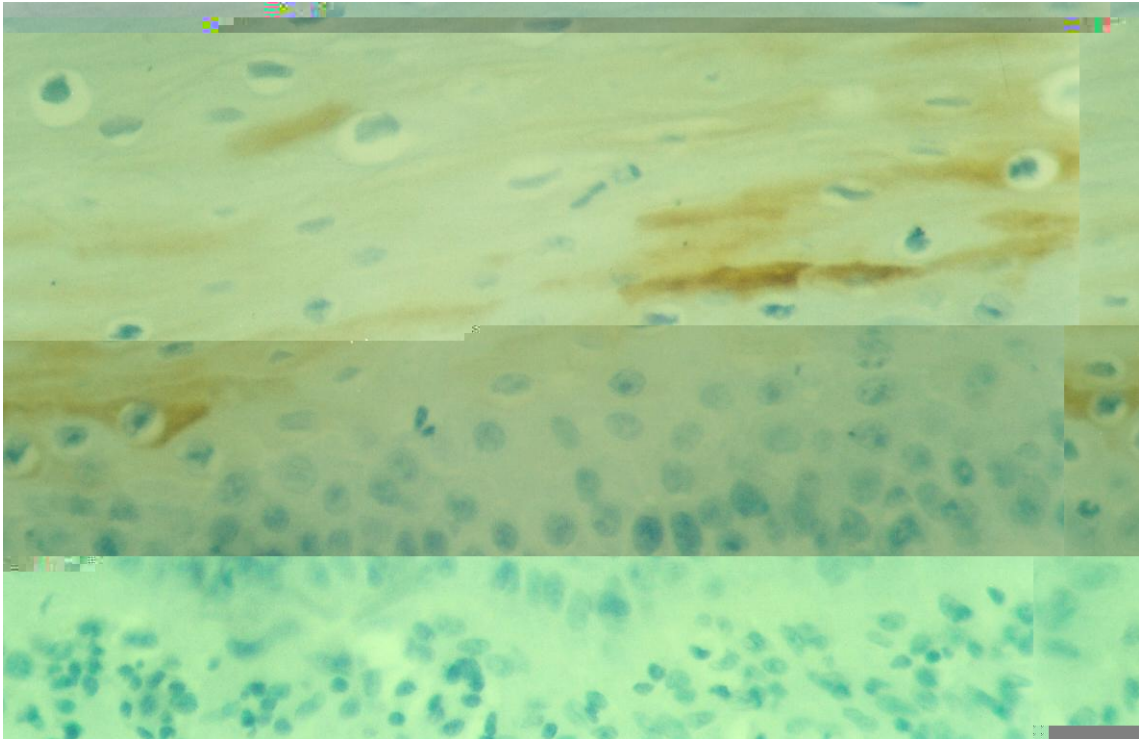


FOTO 2: CK 10 – MARCAÇÃO SUPRABASAL FOCAL NA MUCOSA NÃO-CERATINIZADA. OBJ: 40X

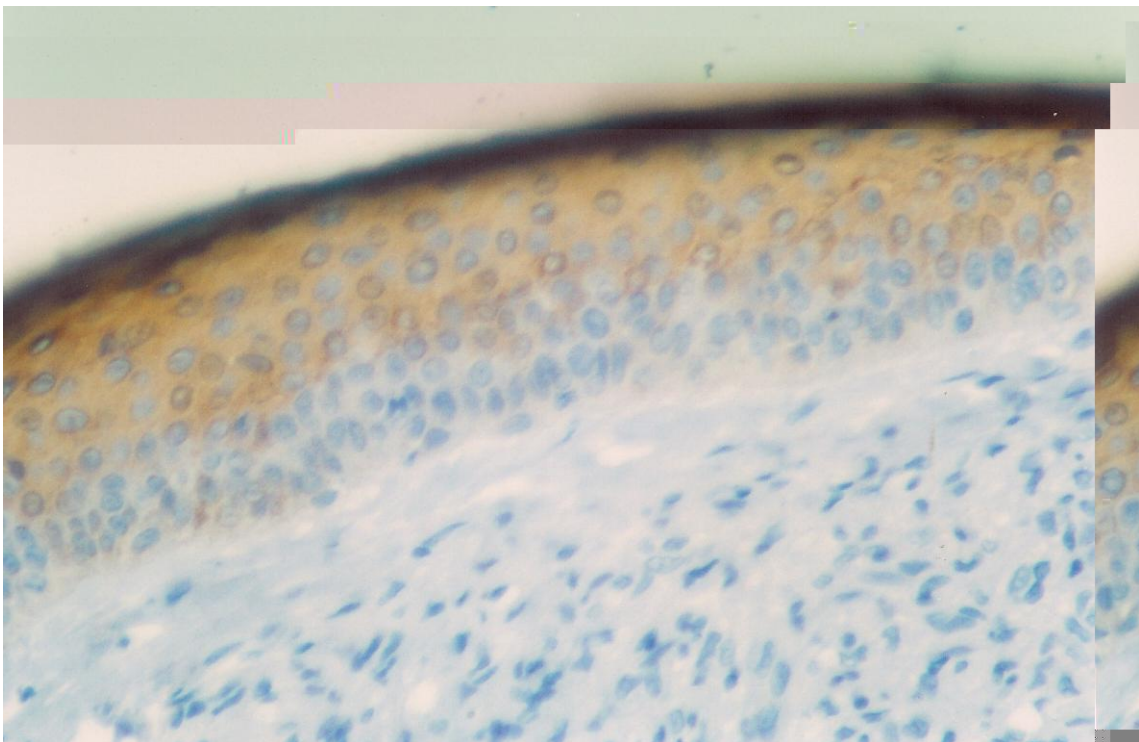


FOTO 3: CK 10 – MARCAÇÃO SUPRABASAL DIFUSA. OBJ.: 40X

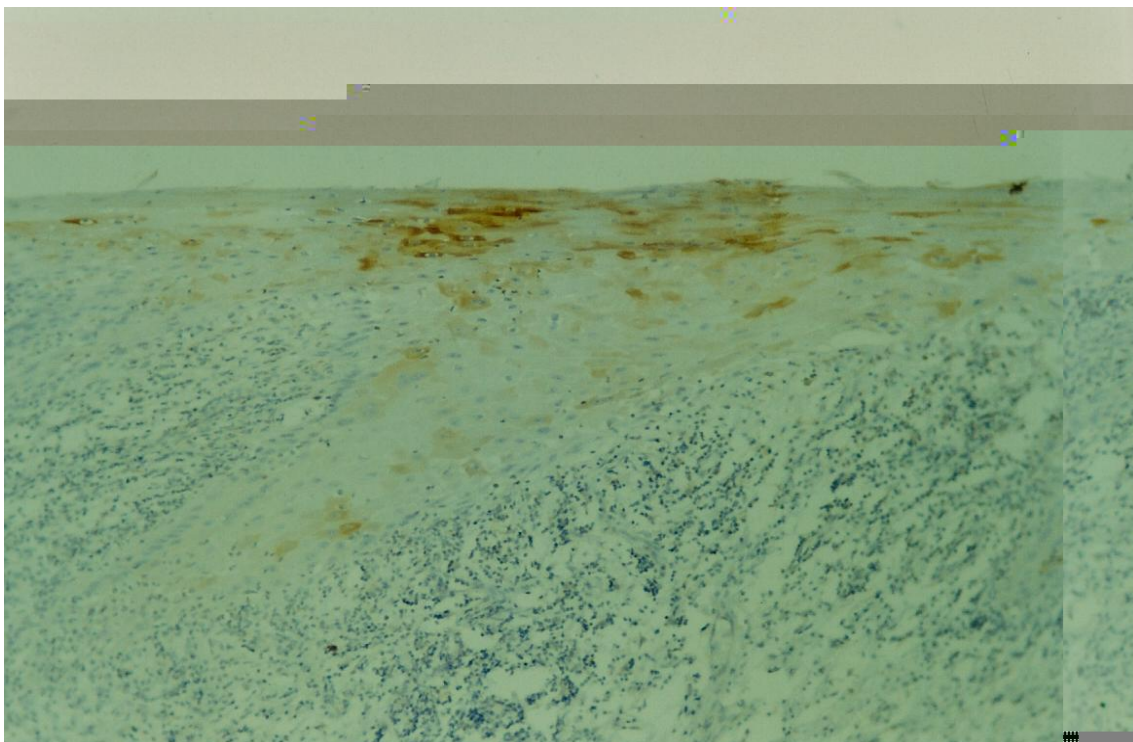


FOTO 4: CK 13 – MARCAÇÃO DAS PORÇÕES MAIS ALTAS DO ESTRATO DE MALPIGHI, COM RETARDO. OBJ: 10X



FOTO 5: CK 13 – RETARDO NA EXPRESSÃO, COM MARCAÇÃO NEGATIVA NAS CÉLULAS BASAIS E PARABASAIS. OBJ.: 10X

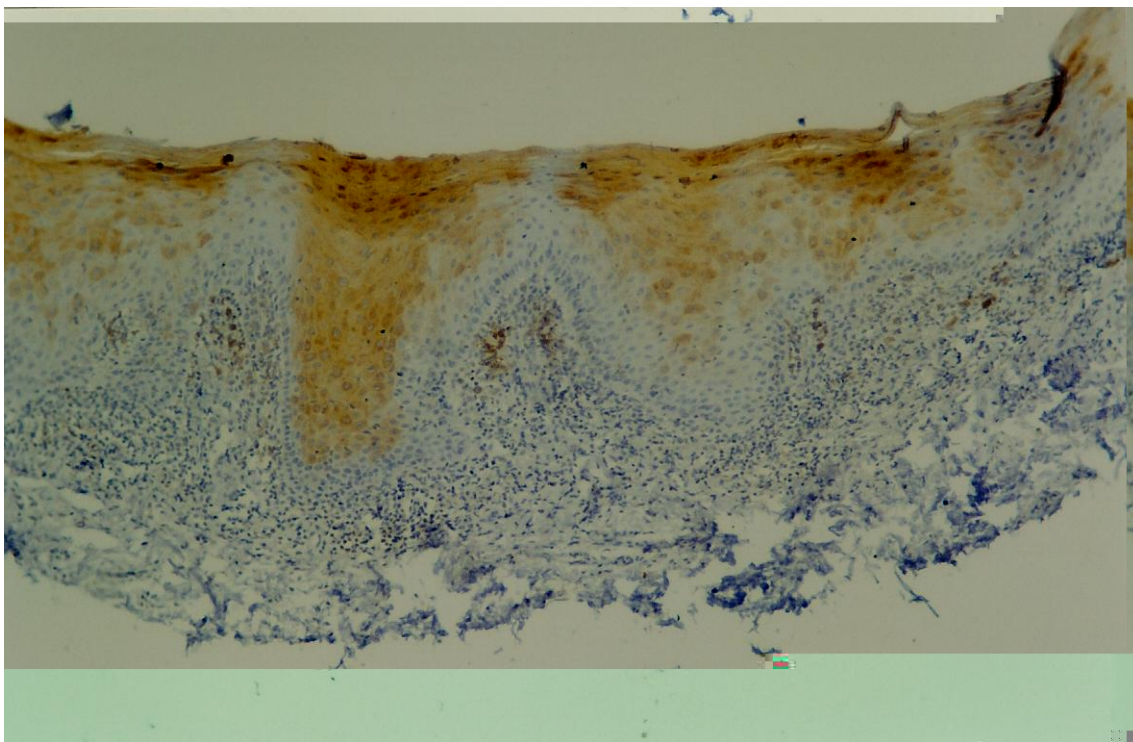


FOTO 6: CK 13 – RETARDO NA EXPRESSÃO, COM ASPECTO SEMELHANTE AO DESCRITO NA FOTO ANTERIOR, NOTANDO-SE ENTRETANTO, GRANDE INTENSIDADE DA REAÇÃO NAS PORÇÕES MAIS ALTAS DO ESTRATO DE MALPIGHI. OBJ: 10X

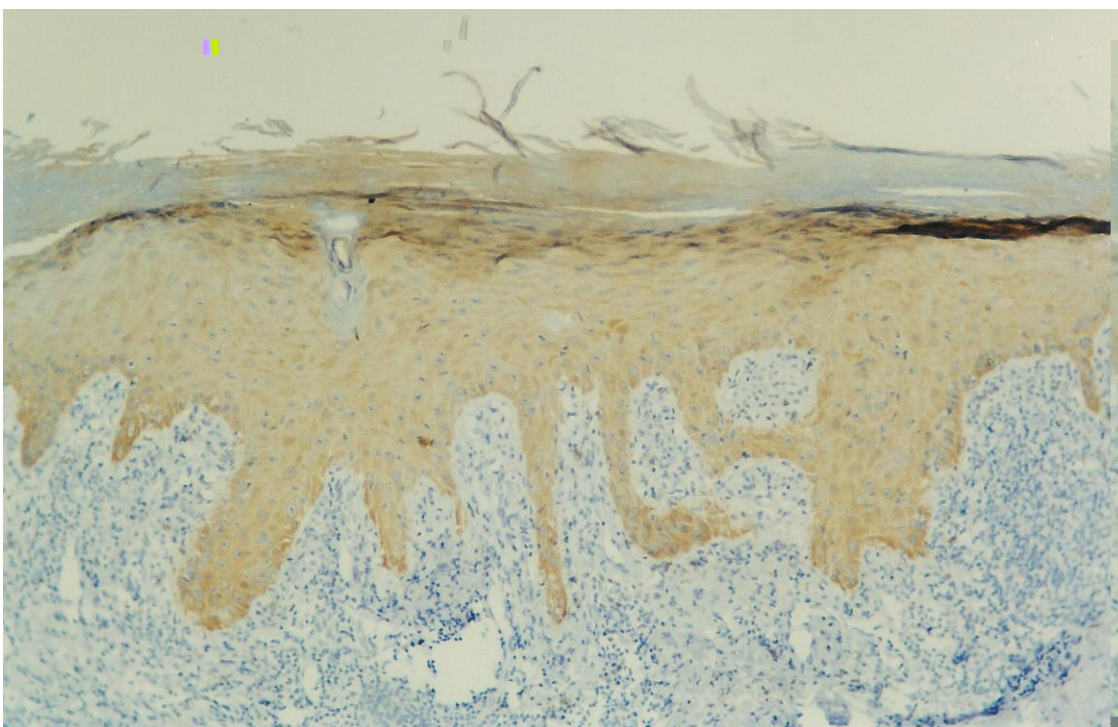


FOTO 7: CK 14 – ÁREA COM MAIOR INFLAMAÇÃO E HIPERPLASIA ESCAMOSA, COM MARCAÇÃO POR TODA A ESPESSURA EPITELIAL. OBJ:10X

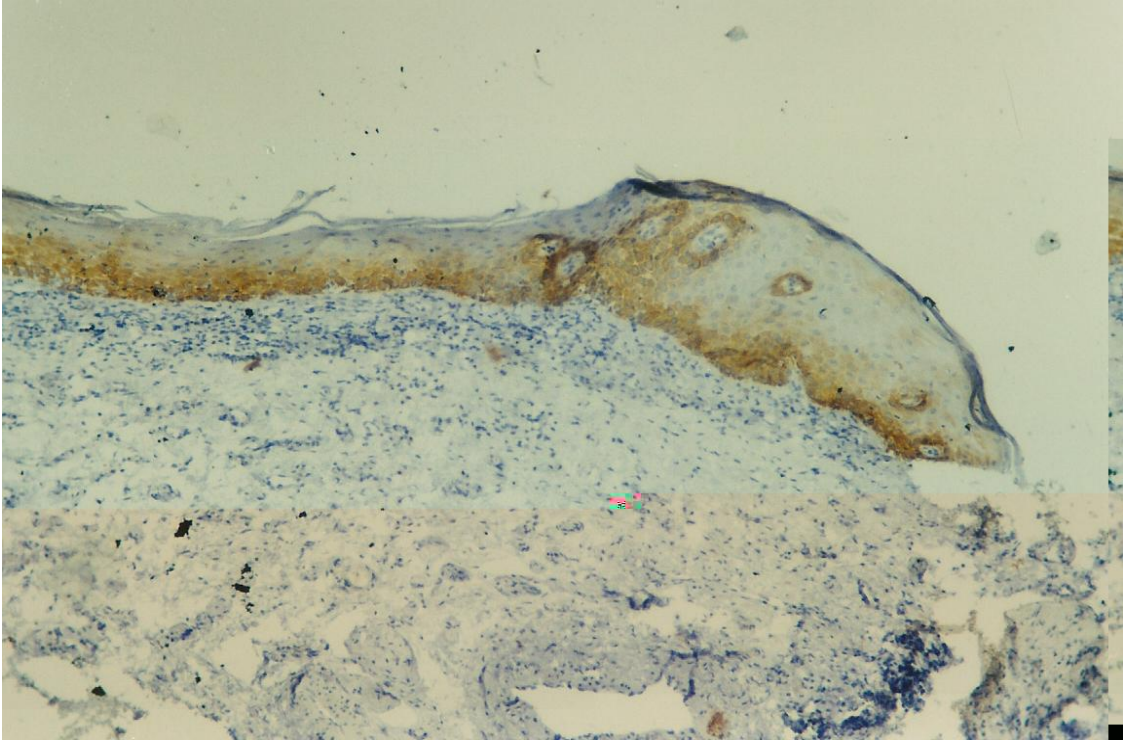


FOTO 8: CK 14 – EXPRESSÃO BASAL E PARABASAL EM ÁREA COM POUCA INFLAMAÇÃO. OBJ: 10X

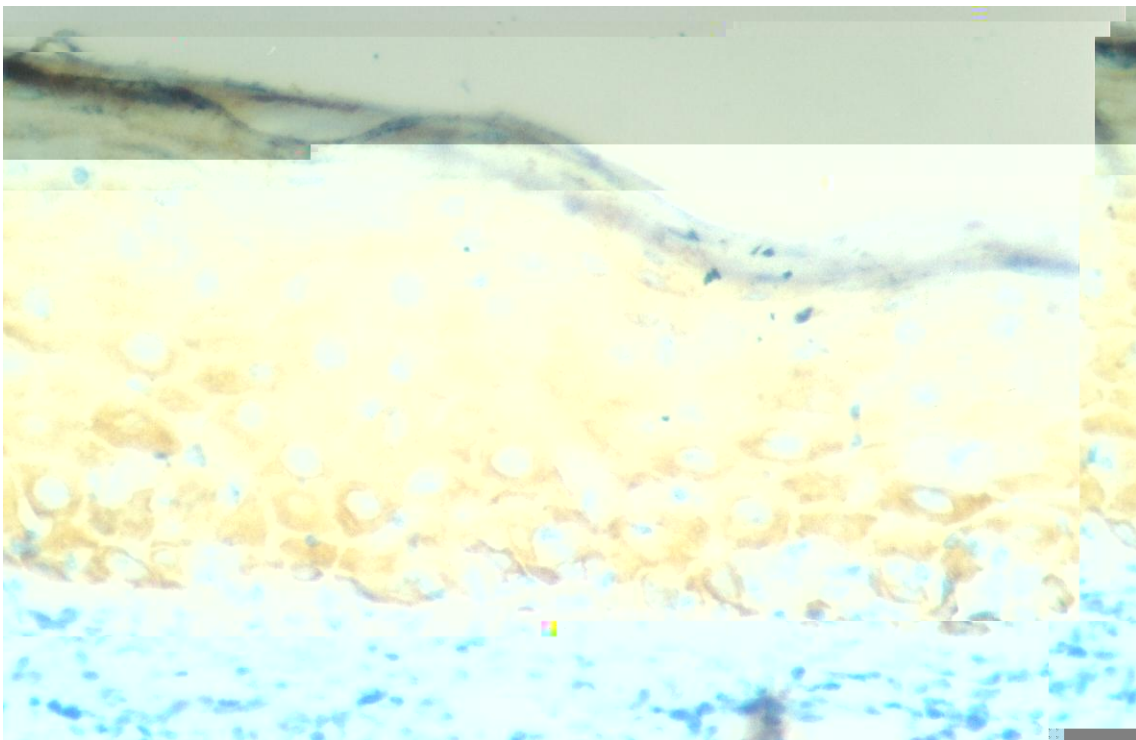


FOTO 9: CK 14 – MARCAÇÃO POR TODA A EXTENSÃO EPITELIAL. OBJ.: 40X

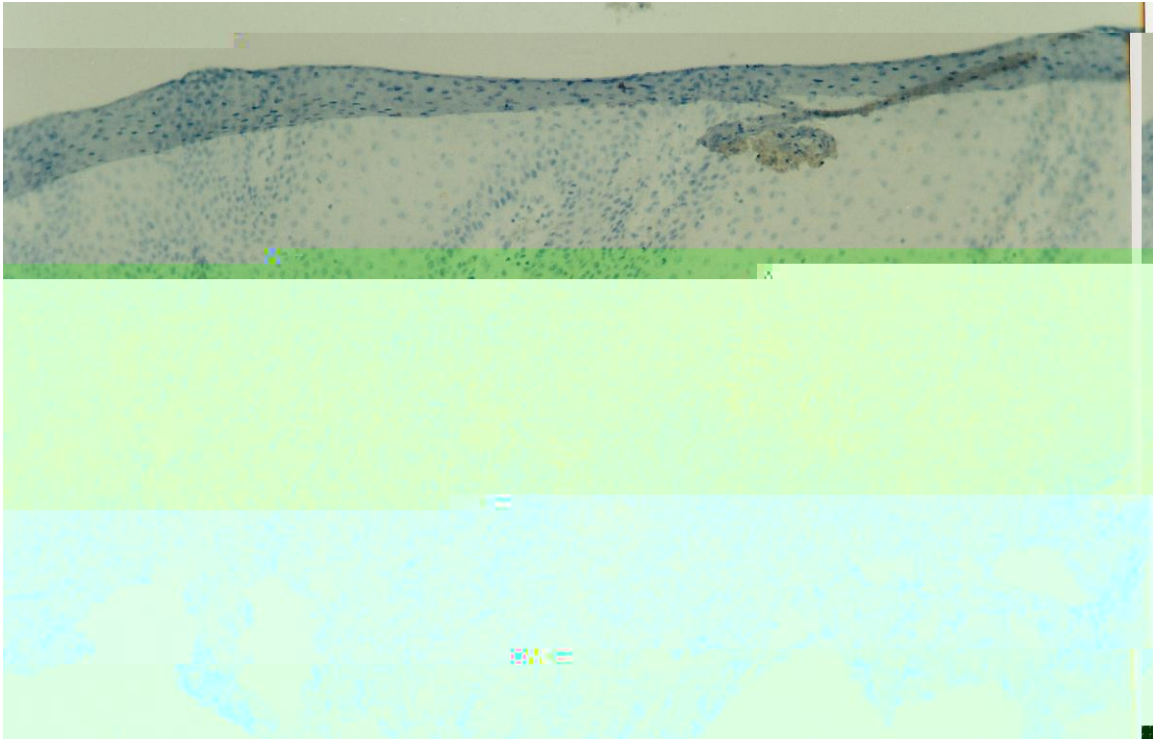


FOTO 10: CK 19 – POSITIVIDADE BASAL FOCAL. OBJ: 10X

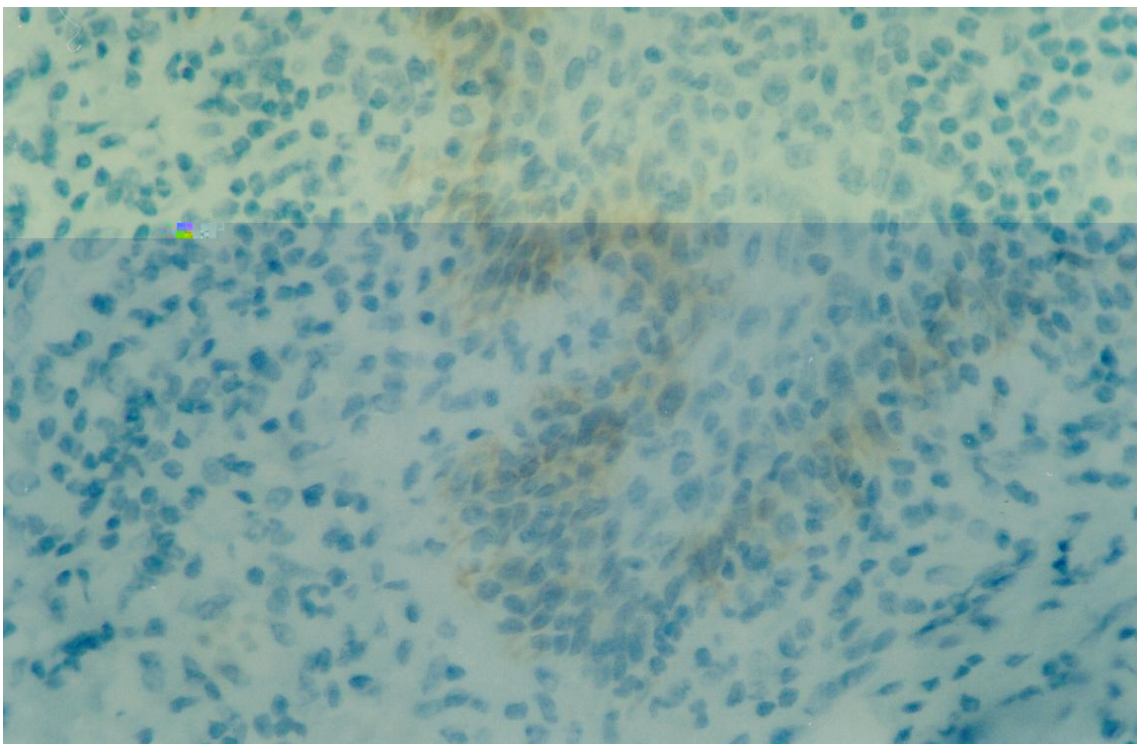


FOTO 11: CK 19 – POSITIVIDADE BASAL FOCAL. (DETALHE DA FOTO ANTERIOR). OBJ.:40X

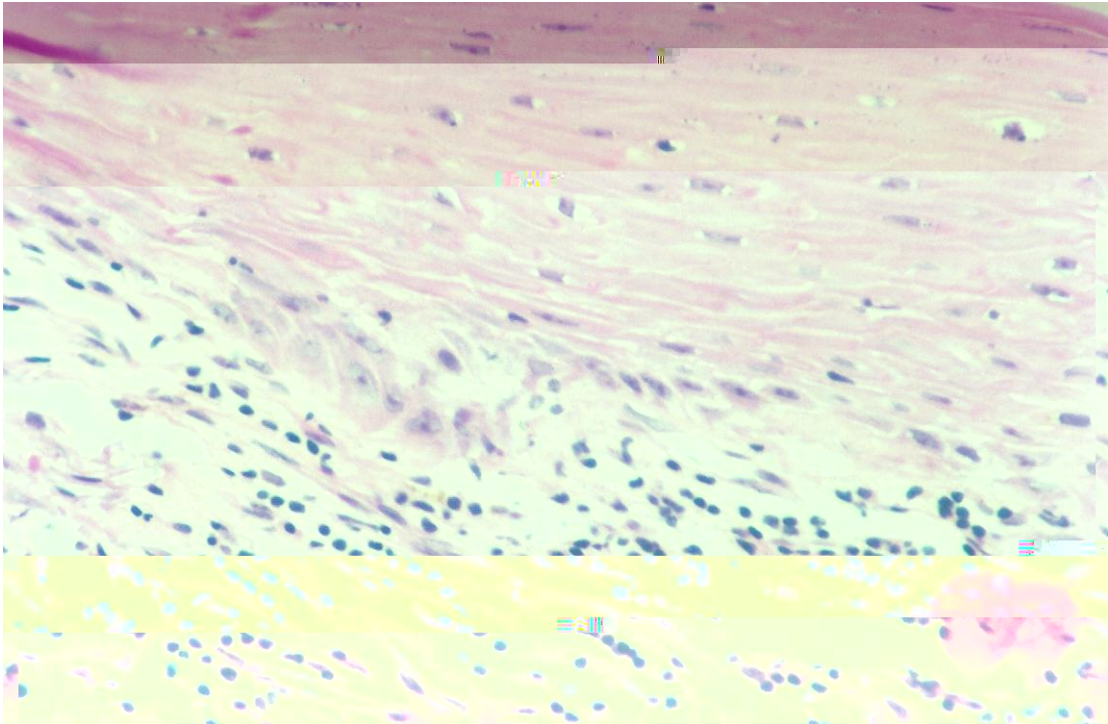


FOTO 12: AMOSTRA 12 - HEMATOXILINA-EOSINA. ALTERAÇÕES DISPLÁSICAS NAS CÉLULAS BASAIS: NÚCLEOS HIPERCROMÁTICOS, OU GRANDES E VESICULOSOS COM NUCLÉOLO EVIDENTE. OBJ.: 10X

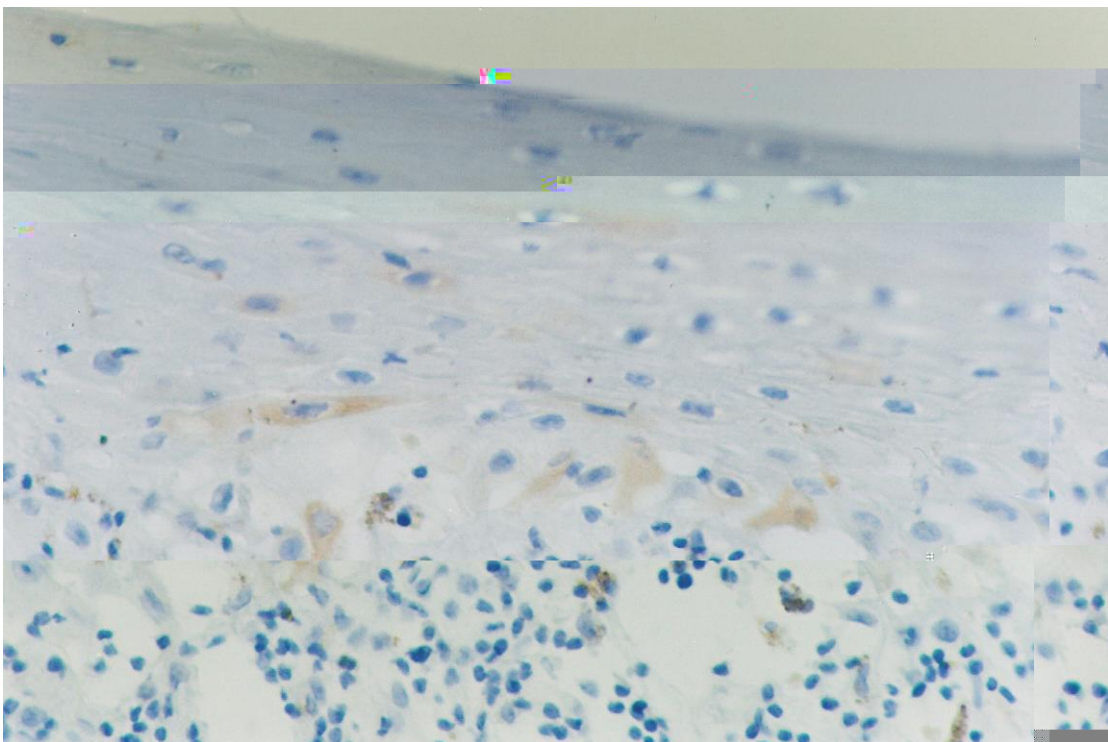


FOTO 13: AMOSTRA 12 – CK 19. POSITIVIDADE DA REAÇÃO EM ALGUMAS CÉLULAS BASAIS E PARABASAIS COM DISPLASIA LEVE. OBJ: 10X

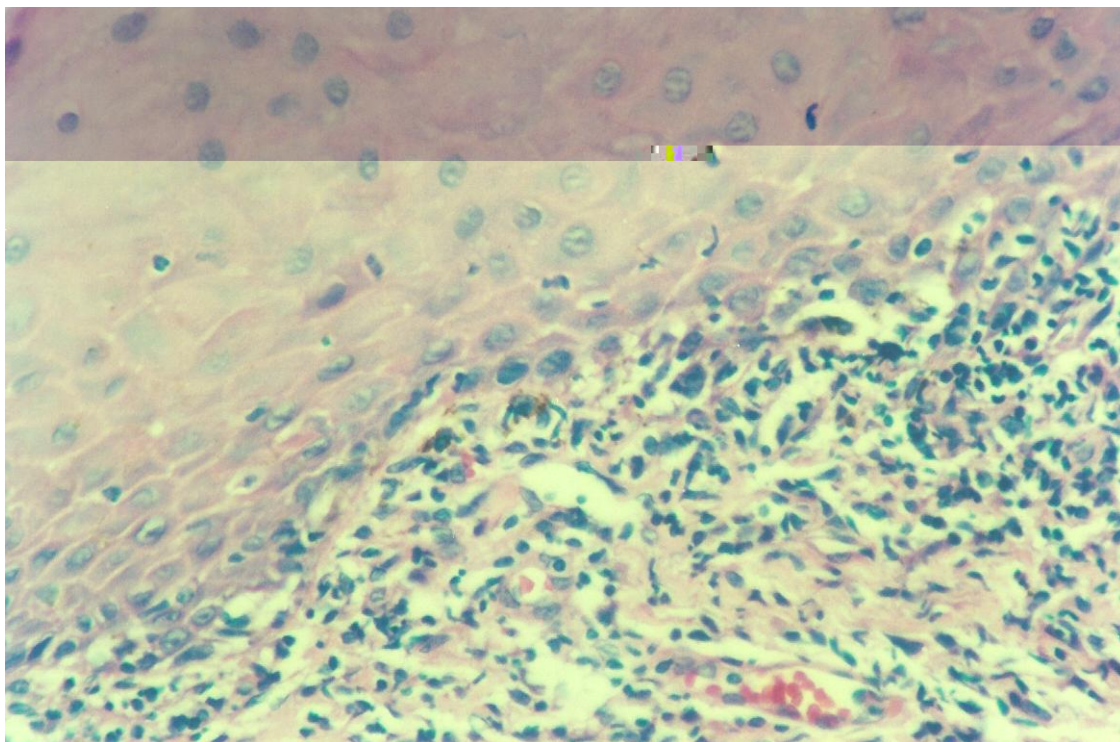


FOTO 14: AMOSTRA 19 - HEMATOXILINA-EOSINA. SEMELHANTE À FOTO 12, COM PREDOMÍNIO DE CÉLULAS COM NÚCLEO HIPERCROMÁTICO. OBJ.: 10X

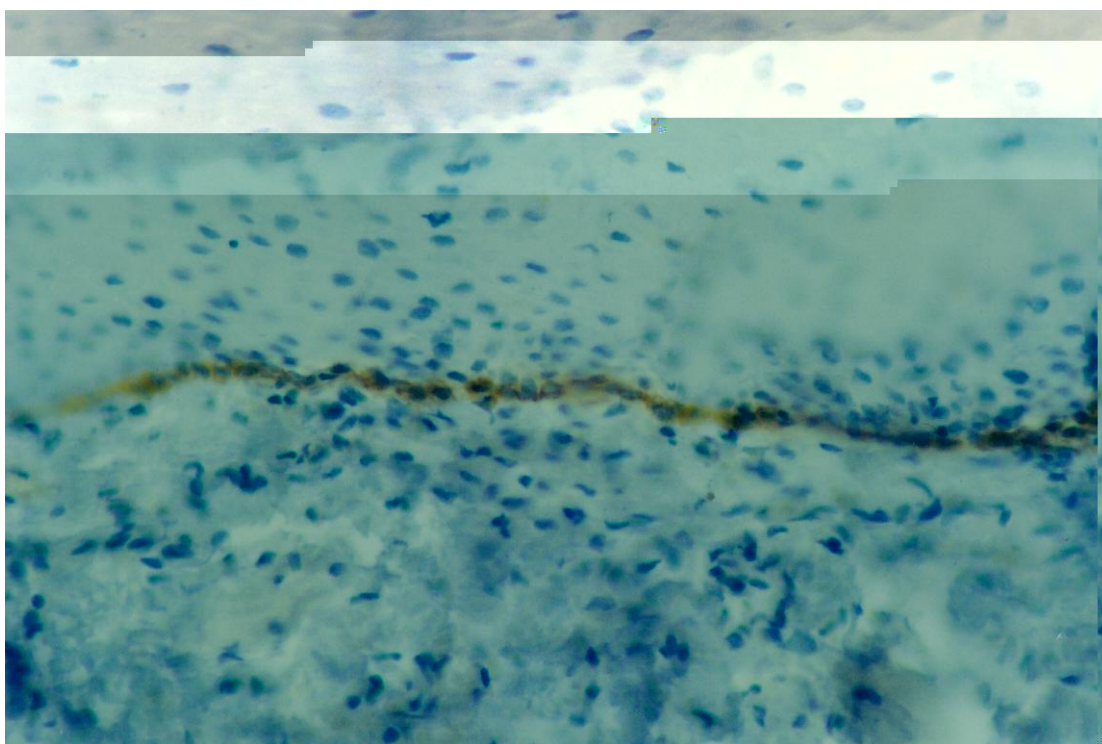


FOTO 15: AMOSTRA 19 - CK 19. MARCAÇÃO POSITIVA AO LONGO DA CAMADA BASAL. OBJ: 10X

7. DISCUSSÃO

O estudo das citoqueratinas no líquen plano oral visa proporcionar um melhor entendimento dessa doença, no intuito de prover subsídios que auxiliem no seu correto diagnóstico diante de outras condições patológicas que apresentem semelhanças clínicas e/ou histopatológicas, algumas delas com potencial de transformação maligna, incluindo aí o próprio líquen plano oral.

Nessa parte do estudo, serão feitos inicialmente comentários acerca dos dados clínico-epidemiológicos coletados e também dos achados referentes à presença de alterações displásicas nas amostras. Será feita a seguir uma análise comparativa de cada uma das quatro citoqueratinas em questão, razão principal desse trabalho.

7.1 ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

O predomínio de casos de líquen plano oral no sexo feminino, observado nesse estudo, se mostra de acordo com a literatura. Como já citado no decorrer da revisão da literatura, diversos artigos referentes à epidemiologia do líquen plano oral mostram uma proporção de 3:2 casos a favor do sexo feminino (KÖVESI & BANOCZY, 1973; SCULLY & EL-KOM, 1985; SILVERMAN & BAHL, 1997), enquanto que um estudo realizado na Suíça (AXELL & RUNDQVIST, 1987) encontrou uma proporção de 2:1 a favor do sexo feminino. No presente estudo, a proporção de 12:1 encontrada (vinte e quatro indivíduos do sexo feminino para dois indivíduos do sexo masculino), não apresenta valor estatístico

devido ao tamanho reduzido da casuística (vinte e seis indivíduos). No entanto, cabe ressaltar que o estudo em questão não se propõem a ser um estudo de caráter epidemiológico.

A idade dos pacientes variou de 25 a 86 anos, com uma média de 56 anos. Vinte pacientes (76,9%) apresentaram idade igual ou superior a 50 anos. Esse resultado está de acordo com os estudos epidemiológicos, como o de KÖVESI & BANOCZY (1973), que mostram que o líquen plano oral é uma doença rara na infância e em adultos jovens, havendo predileção por indivíduos na faixa dos 40 aos 70 anos.

Em relação à localização das lesões, o presente estudo mostrou que a maioria das biópsias (20) foram realizadas na mucosa jugal. No entanto, apesar desse achado estar de acordo com a literatura (BOUQUOT & GORLIN, 1986; JUNGELL, 1991; GARCÍA-POLA VALLEJO, 1998), que menciona ser essa a região mais acometida da cavidade oral, ressalta-se que devido ao fato do líquen plano oral poder ocorrer em mais de uma localização em um mesmo paciente, e de estar sendo considerada nesse estudo apenas a região que foi submetida à coleta do material, esse dado não pode ser considerado como de valor epidemiológico, podendo ser influenciado pela preferência pessoal do indivíduo que realizou a biópsia, ou pela maior facilidade de acesso a uma ou outra localização. Mesmo assim, o predomínio das lesões de líquen plano oral na mucosa jugal sobre as demais regiões é consenso na literatura pesquisada e também na prática diária no ambulatório de Dermatologia Oral do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Universidade Federal do Rio de Janeiro), onde esse estudo foi desenvolvido.

Acredita-se que os dados referentes à forma clínica tenham sofrido a mesma influência já referida no parágrafo anterior, em relação à localização das lesões. É do conhecimento geral que os portadores de líquen plano oral podem apresentar, ao mesmo tempo, diferentes formas clínicas em diferentes regiões da cavidade oral (LOZADA-NUR & MIRANDA, 1997). Mesmo assim, a maioria das lesões biopsiadas nesse estudo correspondiam à forma em placa (dez lesões), o que difere da literatura pertinente ao assunto, onde a forma reticular é apontada como a mais prevalente, seguida da forma erosiva. Essas duas formas clínicas corresponderam às segunda e terceira formas mais freqüentes nesse estudo (nove e cinco amostras, respectivamente).

A necessidade de diagnóstico diferencial com outras lesões leucoplásicas provavelmente determinou a maior freqüência observada em relação à forma em placa, refletindo uma preferência do biopsiador, nos casos em que apresentaram lesões de mais de uma forma clínica.

7.2 ALTERAÇÕES DISPLÁSICAS

No presente estudo foi observado que 42,3% das amostras apresentavam displasia, todas de grau leve. Este achado se mostrou superior aos resultados obtidos por DE JONG (1984) e CAFFARENA (1986), que encontraram alterações displásicas em 25% e 26,1%, respectivamente.

Estudando 100 portadores de líquen plano oral, ODUKOYA (1985) encontrou displasia leve em 57%, moderada em 9% e grave em 2%. Esse resultado diferiu do presente estudo, não só pelo maior percentual de achado de

displasia, como pela observação de casos apresentando displasia em graus moderado e grave.

Cabe ressaltar, conforme já citado anteriormente, que a presença de displasia de grau leve é um achado comum no líquen plano oral, não sendo considerada como uma tendência à transformação maligna do epitélio. (DE JONG, 1984; URBIZO-VÉLEZ, 1989).

7.3 CITOQUERATINAS

O padrão de expressão das citoqueratinas nos tecidos normais é considerado como uma das mais estáveis características das células epiteliais. É consenso na literatura que cada tipo de epitélio apresenta especificidade de expressão dos filamentos de queratina, de acordo com seu tipo (simples ou estratificado) ou estado (normal ou hiperproliferativo), o que credencia essas proteínas como marcadores precisos da diferenciação nos epitélios.

Na mucosa oral normal a expressão das citoqueratinas revela diferenças entre as regiões ceratinizada e não-ceratinizada, como já citado anteriormente na revisão da literatura.

Serão discutidos a seguir os resultados referentes a cada uma das quatro citoqueratinas, tecendo comentários e comparações em relação aos achados da literatura concernentes a sua expressão na mucosa oral normal e no líquen plano oral.

7.3.1 CITOQUERATINA 10

A CK 10 é considerada como um marcador específico de diferenciação terminal dos ceratinócitos, sendo freqüentemente encontrada em epitélios estratificados ceratinizados. Na mucosa oral é encontrada nas regiões ceratinizadas, sempre apresentando padrão de marcação suprabasal, enquanto que nas regiões não-ceratinizadas, sua expressão é essencialmente negativa. (MOLL, 1982; MAEDA, 1994; BOISNIC, 1995)

No presente estudo, encontrou-se marcação suprabasal para a CK 10 em 16 das 17 amostras pesquisadas, sendo essa marcação de caráter focal em 14 das 16 amostras positivas. A única amostra que apresentou marcação suprabasal negativa para essa citoqueratina, pertencia a uma paciente portadora de líquen plano oral em placa na mucosa jugal, não demonstrando nenhuma razão aparente para essa observação isolada.

Ao longo da camada basal todas as amostras apresentaram marcação negativa, o que se mostrou de acordo com as expectativas.

Não foi observada diferença de marcação entre as amostras de mucosa ceratinizada e não-ceratinizada.

Esses resultados mostraram que na vigência do líquen plano oral, a mucosa não-ceratinizada passou a apresentar expressão suprabasal da CK 10, o que não ocorre quando do seu estado normal; enquanto a mucosa ceratinizada, que normalmente expressa a CK 10 de maneira difusa, experimentou redução acentuada dessa marcação na maioria das amostras. Esses achados se mostraram de acordo com os resultados obtidos por MAEDA (1994), BOISNIC (1995), VAN DER VELDEN (1999) e BLOOR (2000).

MAEDA (1994) realizou estudo comparando 13 casos de mucosa jugal normal com 17 casos de líquen plano oral. Para tal, utilizou anticorpos policlonais AE1 (para as CKs 10, 13, 14, 15, 16 e 19) e AE2 (para as CKs 1, 2 e 10), além de anticorpos monoclonais para as CKs 5, 8, 13 e 19.

BOISNIC (1995) estudou as CKs 4, 5, 10, 11, 13, 14, 17 e 19, em 20 amostras de mucosa oral normal ceratinizada e não-ceratinizada, e de líquen plano oral em mucosa ceratinizada e não-ceratinizada, 5 casos de cada.

VAN DER VELDEN (1999) publicou estudo com 18 amostras de variadas lesões benignas da mucosa oral, sendo 3 de líquen plano oral. Foram utilizados 14 diferentes anticorpos monoclonais marcadores de citoqueratinas.

BLOOR (2000) estudou as CKs 1, 4, 10 e 13 em 10 amostras de lesões de ceratose oral não-displásica, 15 de líquen plano oral e 3 de reação liquenóide.

Esses autores consideraram que a presença de hiperkeratose ou parakeratose nas lesões de líquen plano oral seriam responsáveis por esses achados, evidenciando assim alterações no programa de diferenciação das células em ambos os epitélios, ceratinizados ou não. No entanto, ressaltaram que a CK 10 não deve ser considerada um marcador do líquen plano oral, mas sim da presença de ceratinização.

Estudando 20 amostras de lesões de líquen plano oral, CHAIYARIT (1999) encontrou marcação expressiva para CK 10, tanto na camada basal, como na porção suprabasal do epitélio, o que diferiu dos resultados observados no presente estudo, e dos achados publicados pelos quatro autores citados nos parágrafos anteriores. Nesse artigo, tal autor imputa essa inédita marcação basal à possível ação de citocinas secretadas pelos linfócitos T presentes no infiltrado inflamatório, exercendo assim influência na expressão da CK 10. Alterações na

expressão dessa citoqueratina, em caráter inversamente proporcional à intensidade do infiltrado inflamatório foram descritas por OUHAYON (1990) e MACKENZIE (1993), ao compararem gengivas normais com gengivas inflamadas. No entanto, não houve oportunidade de se observar tais achados no presente estudo.

7.3.2 CITOQUERATINA 13

A CK 13 é um dos componentes principais da maioria dos epitélios escamosos estratificados não-ceratinizados. (MOLL, 1982; CHU, 2002)

Na mucosa oral não-ceratinizada, essa citoqueratina é normalmente expressa de forma homogênea e restrita às porções suprabasais do epitélio, enquanto que nas regiões ceratinizadas a CK 13 apresenta marcação essencialmente negativa. (MAEDA, 1994; BOISNIC, 1995; VAN DER VELDEN, 1999)

No presente estudo, observou-se uma marcação suprabasal negativa em 5 das 23 amostras e, nos 18 casos em que foi observada positividade, 16 apresentavam marcação alterada pela presença de retardo. Além disso, todas as amostras apresentaram negatividade quanto à marcação ao longo da camada basal. Esses resultados mostraram que, na presença de líquen plano oral, a mucosa não-ceratinizada apresentou redução no padrão e heterogeneidade na marcação para a CK 13, em relação à mucosa normal. Além disso, mesmo nas amostras em que a CK 13 foi expressa, ocorreu alteração no processo normal de diferenciação celular na maioria dos casos, o que foi traduzido pela presença de retardo na marcação.

Não foram observadas diferenças no padrão de marcação entre as mucosas ceratinizada e não-ceratinizada.

Esses achados se mostraram condizentes com os resultados obtidos por MAEDA (1994), BOISNIC (1995), VAN DER VELDEN (1999) e BLOOR (2000).

MAEDA (1994) relatou redução ou negatividade na marcação para CK 13 em mais da metade dos 17 casos de líquen plano oral de mucosa não-ceratinizada estudados. Esse autor refere que as alterações observadas não sofreram influência com o tipo de ceratinização, assim como no presente estudo.

BOISNIC (1995) relata redução ou negatividade na marcação para CK 13 nos 10 casos de líquen plano oral estudados, sendo 5 na mucosa ceratinizada e 5 na mucosa não-ceratinizada, enquanto VAN DER VELDEN obteve esse mesmo resultado nos seus 3 casos.

BLOOR (2000) obteve redução ou ausência de marcação para a CK 13 na região parabasal do epitélio, resultado também observado no presente estudo. Esse autor afirma que essas alterações ocorreram influenciadas pela presença do infiltrado inflamatório, particularmente dos linfócitos, através da liberação de citocinas.

7.3.3 CITOQUERATINA 14

Nos epitélios normais, a CK 14 se expressa quase que exclusivamente na camada basal, estando presente tanto nos epitélios simples, como nos estratificados. Na mucosa oral, essa citoqueratina pode ser encontrada nas células basais, tanto das regiões ceratinizadas, como das não-ceratinizadas. (SCHULZ, 1992; MAEDA, 1994; BOISNIC, 1995; CHU, 2002)

Devido a sua localização, as CKs 5 e 14 são consideradas como as principais responsáveis pela manutenção da integridade da camada basal, sendo os principais componentes dos hemidesmossomas. A expressão de genes defeituosos de CK 5 e CK 14 impõem intensa formação de bolhas na pele e na mucosa oral de ratos transgênicos, representando fenótipo semelhante à epidermólise bolhosa simples. (COULOMBE, 2002)

Em estudo com humanos, incluindo famílias de portadores dessa doença, foram demonstradas mutações localizadas nas extremidades das regiões helicoidais da molécula de ambas as citoqueratinas, tendo sido identificadas mutações nas regiões carboxi- e amino-terminais. Essas mutações são expressas na camada basal epidérmica, enfraquecendo sua estrutura e, permitindo que pequenos traumas mecânicos causem sua ruptura, levando à formação de bolhas. (RAO, 1996)

Os resultados do presente estudo mostraram que no líquen plano oral ocorreu alteração no padrão de marcação em relação à mucosa normal, com a CK 14 sendo expressa ao longo de todas as camadas do epitélio, ao invés de se manter limitada apenas à camada basal. Levando em consideração esses achados, e o já citado anteriormente estudo de MACKENZIE (1993) em gengivas inflamadas, onde esse autor imputa a expressão suprabasal da CK 14 à presença do infiltrado inflamatório, foi possível concluir que a inflamação interfere no processo de diferenciação das células da mucosa oral, levando às alterações acima descritas.

No entanto, os resultados observados no presente estudo se mostraram diferentes em relação aos obtidos por BOISNIC (1995), que encontrou marcação positiva para CK 14 limitada a poucas células da camada basal, e marcação

negativa na porção suprabasal do epitélio. Esse autor sugere como provável causa para esses achados, as alterações necróticas dos ceratinócitos basais na vigência de líquen plano oral.

Por outro lado, ao estudar lesões benignas da mucosa oral não-ceratinizada, VAN DER VELDEN (1999) referiu marcação positiva para a CK 14 de forma homogênea na camada basal, e marcação focal na porção suprabasal. Sua amostra incluiu três casos de líquen plano oral, além de outras 15 lesões de fibroma e outras lesões hiperkeratóticas e/ou hiperplásicas inespecíficas. Esse autor referiu que essas alterações provavelmente estavam relacionadas à presença do processo inflamatório que acompanha essas lesões.

A presença de marcação positiva para a CK 14 ao longo de todas as camadas dos epitélios displásicos foi relatada nos estudos publicados por HEYDEN (1992) e SU (1996). Esses autores consideraram essas alterações como sendo um provável sinal de transformação maligna. No presente estudo, não foram observados resultados semelhantes aos obtidos por esses autores. A presença de marcação positiva ao longo de todas as camadas do epitélio ocorreu em todas as amostras, independentemente da presença ou não de displasia. De acordo com esses achados, não foi possível considerar a marcação suprabasal para CK 14 isoladamente como um marcador de presença de alterações displásicas ou de tendência à transformação maligna do tecido.

7.3.4 CITOQUERATINA 19

A CK 19 está normalmente presente nos epitélios simples, podendo eventualmente estar expressa também nos epitélios estratificados não-ceratinizados. (STASIAK, 1989; CHU, 2002)

Segundo a literatura consultada a CK 19 mostra algumas variações quanto ao seu padrão de expressão na mucosa oral não-ceratinizada normal. De acordo com VAN DER VELDEN (1999), essa citoqueratina é expressa heterogeneamente na camada basal, podendo apresentar eventuais focos na porção suprabasal do epitélio. MAEDA (1994) encontrou marcação basal positiva homogênea em 6 casos, focal em 4 casos, e marcação basal negativa em 3 casos estudados. LINDBERG (1989) e BOISNIC (1995) referem marcação positiva em algumas células da camada basal.

Em relação à mucosa ceratinizada normal, todos os quatro autores supracitados são unânimes em afirmar que a marcação é sempre negativa para a CK 19.

No presente estudo, a porção suprabasal do epitélio mostrou marcação negativa em todas as 21 amostras, enquanto que em relação à camada basal, apenas quatro amostras apresentaram marcação positiva para essa citoqueratina, todas de caráter focal e bastante discreto. Dessas, três se localizavam na mucosa jugal e uma na gengiva. Observou-se que as lesões de líquen plano oral apresentaram padrão de marcação para a CK 19 semelhante ao exposto na literatura em relação à mucosa normal, com exceção de apenas uma amostra de mucosa ceratinizada, que apresentou marcação positiva. Apesar de representar um caso isolado, essa positividade demonstrou que o epitélio ceratinizado pode passar a expressar eventualmente essa citoqueratina na vigência da doença.

Ao serem comparados com a literatura referente à expressão para a CK 19 nas lesões de líquen plano oral, os resultados obtidos no presente estudo se mostraram semelhantes aos de VAN DER VELDEN (1999), que observou marcação positiva basal focal e suprabasal negativa em três casos de líquen

plano oral. Esse autor estudou a expressão da CK 19 nessa doença e em outras lesões hiperkeratóticas inespecíficas da mucosa oral, e relatou que a positividade da marcação ocorreu apenas nos casos em que havia a presença do infiltrado inflamatório.

Por outro lado, BOISNIC (1995) relatou marcação positiva em todas as células da camada basal e também marcação focal positiva na porção suprabasal do epitélio, na vigência do líquen plano da mucosa não-ceratinizada. Além disso, esse autor observou marcação positiva basal focal em 5 casos de líquen plano da gengiva. A possibilidade da expressão suprabasal da CK 19 ser considerada como um marcador de pré-malignidade nas lesões de líquen plano oral foi aventada por esse autor.

Vários estudos referem a associação entre a expressão dessa citoqueratina e lesões com alterações displásicas e carcinomas, considerando-a como um marcador de alteração maligna do epitélio. (WU, 1981; BÁRTEK, 1986; LINDBERG, 1989; CINTORINO, 1990)

LINDBERG (1989) encontrou marcação positiva basal e suprabasal em todos os casos estudados de lesões orais que apresentavam graus de moderado a grave de displasia e nos carcinomas *in situ*, independentemente da sua localização ou presença de hiperqueratose, o que se mostrou diferente do padrão de marcação na mucosa normal, conforme citado anteriormente. Nos casos de lesões apresentando grau leve de displasia, a marcação se mostrou variável, com alguns casos de positividade suprabasal. Nesse estudo o autor sugere que a expressão suprabasal da CK 19 seria considerada como um marcador de alterações displásicas em lesões pré-malignas.

SCHULZ (1992) encontrou expressão da CK 19 no líquen plano oral em padrão semelhante à mucosa não-ceratinizada normal, o que se mostrou de acordo com os achados obtidos no presente estudo. Esse autor também observou o aparecimento de expressão para essa citoqueratina, em alguns casos de carcinoma espinocelular e leucoplasia.

De outra forma, SU (1996) observou padrão variável de marcação estudando a expressão da CK 19 na mucosa oral normal, lesões displásicas e carcinomas. Esse autor concluiu que, de acordo com esses achados, não se poderia considerar a expressão suprabasal da CK 19 como um marcador de tendência à transformação maligna do epitélio.

No presente estudo, o padrão de marcação para a CK 19 não se mostrou alterado devido à presença de alterações displásicas no epitélio. Cabe ressaltar no entanto, que em todas as amostras estudadas, essas alterações displásicas foram consideradas de grau leve, o que provavelmente contribuiu para esses achados. Como já citado anteriormente na revisão da literatura, DE JONG (1984) e URBIZO-VÉLEZ (1989) relataram que as lesões orais do líquen plano apresentam alterações displásicas de grau leve com relativa freqüência, não implicando obrigatoriamente em uma tendência à transformação maligna. Concluiu-se que, estudos posteriores envolvendo lesões de líquen plano oral, apresentando alterações displásicas de grau moderado a grave, seriam interessantes no sentido de avaliar melhor um possível papel da CK 19 como um marcador de tendência do epitélio à transformação maligna.

De um modo geral, foi possível observar que o padrão de expressão das citoqueratinas 10, 13 e 14 nas lesões de líquen plano oral se mostrou alterado em relação à mucosa normal, enquanto a CK 19 apresentou marcação semelhante à

mucosa normal, com exceção de uma amostra de mucosa ceratinizada. A presença do infiltrado inflamatório e da hiperkeratose ou parakeratose parecem ter influenciado na marcação do epitélio. Em comparação com os resultados observados por outros autores no líquen plano oral, a expressão das citoqueratinas 10 e 13 se mostrou semelhante aos achados obtidos no presente estudo, enquanto que em relação às citoqueratinas 14 e 19, não houve um consenso em todos os estudos, mostrando que o padrão de expressão dessas duas citoqueratinas pode apresentar variações de acordo com a população estudada.

A presença de alterações na expressão dessas citoqueratinas em relação ao sexo, idade, localização das lesões, forma clínica e presença de alterações displásicas, não foi observada no presente estudo, apesar desse item ter se mostrado prejudicado pela pouca variação nos resultados obtidos.

No entanto, acredita-se que esses achados tenham contribuído para o estudo do líquen plano oral, pois através do melhor conhecimento da expressão das citoqueratinas nessa doença, maiores subsídios poderão ser disponibilizados para um diagnóstico mais preciso, principalmente em relação aos casos que apresentem uma histopatologia convencional duvidosa.

8. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- 1) O padrão de expressão das citoqueratinas 10, 13 e 14 mostrou-se alterado na cavidade oral, na vigência do líquen plano, quando comparado com a literatura referente à mucosa oral normal.
- 2) A CK 19 não apresentou diferença significativa no seu padrão de expressão, na vigência do líquen plano, quando comparado com a literatura referente à mucosa oral normal
- 3) A expressão das citoqueratinas 10, 13, 14 e 19 nas lesões de líquen plano oral apresenta resultados variáveis de acordo com a população estudada.
- 4) Não foi observada diferença na expressão das citoqueratinas estudadas, entre as lesões de líquen plano oral de mucosa ceratinizada e não-ceratinizada.
- 5) Na casuística estudada, dados como sexo, idade, localização das lesões, forma clínica e presença de displasia de grau leve não alteraram a expressão das citoqueratinas em questão.
- 6) O processo inflamatório interferiu na expressão das citoqueratinas 10, 13 e 14.
- 7) A expressão suprabasal das citoqueratinas 14 e 19 não pode ser considerada como marcador de alterações displásicas de grau leve no epitélio.

9. SUGESTÕES PARA PESQUISAS FUTURAS

Em razão dos resultados obtidos, acredita-se que investigações posteriores devam ser consideradas, numa tentativa de um maior esclarecimento de alguns pontos que permanecem sem um consenso definitivo na literatura mundial. Acredita-se que seria interessante uma avaliação da expressão das citoqueratinas 14 e 19 em pacientes portadores de líquen plano oral que apresentem lesões com alterações displásicas de grau moderado a grave, visto que a presença de displasia de grau leve é relativamente comum em lesões da mucosa oral. As evidências levam a crer que essas duas citoqueratinas possam vir a ser consideradas como marcadores epiteliais de transformação maligna das lesões orais, inclusive na doença aqui estudada, o que seria de grande valor prognóstico.

Acredita-se também que, a partir da observação de que o padrão de expressão dessas citoqueratinas no líquen plano oral apresenta variações de uma população estudada para outra, aliado ao fato do líquen plano oral ser uma doença relativamente rara, façam-se necessários estudos posteriores buscando associações com fatores clínico-epidemiológicos e histopatológicos, incluindo diferentes grupos populacionais e/ou outras citoqueratinas não estudadas.

Compartilha-se aqui a idéia de que o conhecimento científico se faz com a constância dos resultados obtidos em diferentes estudos.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alberts B, Bray D, Lewis J. The cytoskeleton. In: Molecular biology of the cell. 3ed. New York: Garland, 1994: 787-95.
- Andreasen JO. Oral lichen planus: a clinical evaluation of 115 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1968;25:31-42.
- Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Casqueiro M et al. Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus - positive patients with and without oral lichen planus. Hepatology 2000;32(1):97-103.
- Axell T, Rundqvist L. Oral lichen planus - a demographic study. Community Dent Oral Epidemiol 1987;15:52-6.
- Baden HP. Structure of epidermal keratin and variations in its polypeptide composition. Curr Probl Dermatol 1980;10:345-63.
- Bánóczy J; Csiba A. Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. Analysis and follow-up study of 12 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1976;42(6):766-74.
- 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.

- Bártek J; Bártková J; Schneider J; Taylor-Papadimitriou J; Kovarík J; Rejthar A. Expression of monoclonal antibody-defined epitopes of keratin 19 in human tumours and cultured cells. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22(12):1441-52.
- Bez C, Lodi G, Sardella A, Della-Volpe A, Carrassi A. Oral lichenoid lesions after thalidomide treatment. *Dermatology* 1999;199(2):195.
- Bloor BK; Seddon SV; Morgan PR. Gene expression of differentiation-specific keratins (K4, K13, K1 and K10) in oral non-dysplastic keratoses and lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2000;29(8):376-84
- Boisnic S, Frances C, Branchet MC et al. Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: diagnostic and pathophysiologic aspects. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1990;70:462-65.
- Boisnic S, Ouhayoun JP, Branchet MC et al. Alteration of cytokeratin expression in the oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:207-15.
- Bolewska J, Holmstrup P, Moller-Madsen B, Pindborg JJ, Stangeroup M. Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosa, oral mucosal lesions of lichen planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Pathol Med* 1990;19:39-42.
- Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus and other oral keratosis in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61(4):373-81.
- Boyd AS, Nelder KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:593.
- Bricker SL. Oral lichen planus: A review. *Semin Dermatol* 1994;13:87-90.

- Caffarena MP. Displasia epitelial en el liquen plano bucal. *An Fac Odont* 1986; 24:19-26.
- Campanile GL, Hautmann G, Lorusso B, Lotti TM. Oral lichen planus. In: Lotti TM, Parish LC, Rogers III RS, eds. *Oral diseases: textbook and atlas*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1999:200-4.
- Carol I. Familial lichen planus. *Arch Dermatol* 1984;120:577-8.
- Chaiyarit P, Kafrawy AH, Miles DA et al. Oral lichen planus: an immunohistochemical study of heat shock proteins (HSPs) and cytokeratins (CKs) and a unifying hypothesis of pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 1999;28:210-5.
- Chiappelli F, Kung MA, Nguyen P, Villanueva P, Farhadian EA, Eversole LR. Cellular immune correlates of clinical severity in oral lichen planus: preliminary association with mood states. *Oral Dis* 1997;3(2):64-70.
- Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002;40(5):403-39.
- Cintorino M; Petracca R; Vindigni C; Tripodi SA; Leoncini P. Topography-related expression of individual cytokeratins in normal and pathological (non-neoplastic and neoplastic) human oral mucosa. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;417(5):419-26.
- Cooper D, Schermer A, Sun TT. Classification of human epithelia and their neoplasms using monoclonal antibodies to keratins: strategies, applications, and limitations. *Lab Invest* 1985;52(3):243-56.
- Cooper GM. Cell structure and function. In: *The cell: a molecular approach*. 2ed. Sunderland: Sinauer, 2000:247-65.

- Copeman PW, Tan RS, Tinlim D, Samman PD. Familial lichen planus: another disease or a distinct people? *Br J Dermatol* 1978;98:573-7.
- Coulombe PA, Omary MB. "Hard" and "soft" principles defining the structure, function and regulation of keratin intermediate filaments. *Curr Opin Cell Biol* 2002;14(1):110-22.
- De Jong WF, Albrecht M, Bánóczy 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(3):221-5.
- Dekker NP, Lozada-Nur F, Lagenaur LA et al. Apoptosis-associated markers in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1997;26:170-5.
- Eichner R, Bonitz P, Sun TT. Classification of epidermal keratins according to their immunoreactivity, isoelectric point, and mode of expression. *J Cell Biol* 1984;98(4):1388-96.
- 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(4):431-6.
- 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(2):207-14.
- 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;96:32-7.

- Firth NA, Reade PC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1989;67:41-4.
- Franke WW, Schiller DL, Moll R et al. Diversity of cytokeratins. Differentiation specific expression of cytokeratin polypeptides in epithelial cells and tissues. *J Mol Biol* 1981;153(4):933-59.
- Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol* 2001;16(5):633-40.
- Fuchs E. Keratins and the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:123-53.
- Fuchs E, Cleveland DW. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science* 1998;279:514-19.
- Fuchs E, Marchuk D. Type I and type II keratins have evolved from lower eukaryotes to form the epidermal intermediate filaments in mammalian skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80(19):5857-61.
- Fujii H, Ohashi M, Nagura H. Immunohistochemical analysis of oral lichen planus-like eruption in graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Clin Pathol* 1988;89:177-86.
- García-Pola Vallejo MJ, Cerero Lapiedra R. Líquen plano de la mucosa oral. *Rev Clin Esp* 1998;198(7):448-57.
- Gibstine CF, Esterly NA. Lichen planus in monozygotic twins. *Arch Dermatol* 1984;120:580.
- González-Moles MA, Ruiz-Ávila I, Muwaquet S et al. Expresión de los antígenos HLA-DR y de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en el líquen de la mucosa oral. *Med Oral* 1997;2:14-20.

- Haake AR, Holbrook K. The structure and development of skin. In: Champion RH, Wilkinson DS, Ebling FJG, Breathnach SM. Rook's textbook of dermatology. 6ed. Oxford: Blackwell, 1998:70-103.
- Hattori K, Hirano T, Ushiyama C et al. A metalloproteinase inhibitor prevents acute graft-versus-host disease in mice after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1283-9.
- Hedberg NM, Hunter N. The expression of HLA-DR on keratinocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol* 1987;16:31-5.
- Henriksson E, Mattsson U, Hakansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. *J Clin Periodontal* 1995;22(4):287-94.
- Herve P, Flesch M, Tiberghien P et al. Phase I-II trial of mononuclear anti-tumor necrosis factor- α antibody for the treatment of refractory severe acute graft-versus-host disease. *Blood* 1992;79:3362-8.
- Heyden A, Huitfeldt HS, Koppang HS, Thrane PS, Bryne M, Brandtzaeg P. Cytokeratins as epithelial differentiation markers in premalignant and malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med* 1992;21(1):7-11.
- Hietanen J, Paasonen MR, Kuhlefelt M, Malmstrom M. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. *Oral Oncol* 1999;35(3):278-82.
- Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988;17(5):219-25.
- Ibbotson SH, Speight EL, MacLeod RI, Smart ER, Lawrence CM. The relevance and effect of amalgam replacement in subjects with oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol* 1996;134:420.

- Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Lizuka H. Lessons from disorders of epidermal differentiation-associated keratins. *Histol Histopathol* 2002;17:331-38.
- Jacques CMC, Pereira ALC, Cabral MC, Cardoso AS, Ramos-e-Silva M. Oral lichen planus part I: epidemiology, clinics, etiology, immunopathogeny and diagnosis. *Skinmed* 2003;2(6):342-9.
- Jontell M, Scheynius A, Öhman S-C, Magnusson B. Expression of class II transplantation antigens by epithelial cells in oral candidosis, oral lichen planus and gingivitis. *J Oral Pathol* 1986;15:484-8.
- Jontell M, Stahlblad P-A, Rosdahl I, Lindblom B. HLA-DR3 antigens in erosive lichen planus, cutaneous lichen planus, and lichenoid reactions. *Acta Odontol Scand* 1987;45:309-12.
- Jontell M, Watts S, Wallstrom M et al. Human papilloma virus in erosive oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990;19:273-7.
- Jungell P. Oral lichen planus: A review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991;20:129-35.
- Jungell P, Konttinen YT, Nortamo P et al. Immunoelectron microscopic study of distribution of T cell subsets in oral lichen planus. *Scand J Dent Res* 1989;97:361-7.
- Junqueira LC, Carneiro J, *Biologia celular e molecular*. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000:111-27.
- Kaplan B, Barnes L. Oral lichen planus and squamous carcinoma. Case report and update of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;111(8):543-7.

- Kaugars GE, Burns JC, Gunsolley JC. Epithelial dysplasia of the oral cavity and lips. *Cancer* 1988; 62:2166-70.
- Kilpi AM. Activation marker analysis of mononuclear cell infiltrates of oral lichen planus in situ. *Scand J Dent Res* 1987;95:174-80.
- Kofoeld ML, Wantzin GL. Familial lichen planus. More frequent than previously suggested? *J Am Acad Dermatol* 1985;13:50-4.
- Kövesi G, Banoczy J. Follow-up studies in oral lichen planus. *J Oral Surg* 1973;2:13-9.
- Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46(4):518-39.
- Krutchkoff DJ, Cutker L, Laskowski S. Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol* 1978;7:1-7.
- Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(3):308-15.
- Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis* 1997;36(3):141-6.
- Lane EB. Monoclonal antibodies provide specific intramolecular markers for the study of epithelial tonofilament organization. *J Cell Biol* 1982;92:665-73.
- Latkowski JM, Freedberg IM. Epidermal cell kinetics. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. *Rook's textbook of dermatology*. 6ed. Oxford: Blackwell, 1998:139-42.

- Lazarides E. Intermediate filaments as mechanical integrators of cellular space. *Nature* 1980;283(5744):249-56.
- Lin AN, Srolovitz H, Billrich RC. Familial lichen planus. *Cutis* 1986;37:135-6.
- Lin SC, Sun A. HLA-DR and DQ antigens in chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990;19:298-300.
- Lindberg K, Rheinwald JG. Suprabasal 40kd keratin (K19) expression as an immunohistologic marker of premalignancy in oral epithelium. *Am J Pathol* 1989;134:89-98.
- Lissia M, Lugliè PF, Bandettini MV. Lichen planus of oral mucosa: clinical consideration. *Ital Gen Rev Dermatol* 1988;25:60-8.
- Little MC, Watson RE, Pemberton MN, Griffiths CE, Thornhill MH. Activation of oral keratinocytes by mercuric chloride: relevance to dental amalgam-induced oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol* 2001;144(5):1024-32.
- 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(4): 239-46.
- Lodi G, Olsen I, Piattelli A et al. Antibodies to epithelial components in oral lichen planus (OLP) associated with hepatitis C virus (HCV) infection. *J Oral Pathol Med* 1997;26:36-9.
- Lodish H, Berk A, Zipursky LS, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Cell motility and shape II: microtubules and intermediate filaments. In: *Molecular cell biology*. 4ed. New York: WH Freeman, 2000:289-301.

- Löning TH, Viac J, Caselitz J, Thivolet J, Otto HF, Seifert G. Comparative investigation of keratin-filaments in normal tissues and tumours of skin, oral mucosa, salivary glands and thymus. *Path Res Pract* 1982;175:256-65.
- Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(4):273-7.
- Mackenzie IC; Gao Z. Patterns of cytokeratin expression in the epithelia of inflamed human gingiva and periodontal pockets. *J Periodontal Res* 1993; 28(1):49-59.
- Maeda H, Reibel J, Holmstrup P. Keratin staining pattern in clinically normal and diseased oral mucosa of lichen planus patients. *Scand J Dent Res*, 1994;102:210-5.
- Magnaldo T, Bernerd F, Freedberg IM, Ohtsuki M, Blumenberg M. Transcriptional regulators of expression of K#16, the disease-associated keratin. *DNA Cell Biol* 1993;12(10):911-23.
- Mahood JM. Familial lichen planus: a report of nine cases from four families with a brief review of the literature. *Arch Dermatol* 1983;119:292-4.
- Makin CA, Bobrow LG, Bodmer WF. Monoclonal antibody to cytokeratin for use in routine histopathology. *J Clin Pathol* 1984;37:975-83.
- 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(1):55-60.
- Markopoulos AK, Antoniadis D, Papanayotou P, Trigonidis G. Malignant potencial of oral lichen planus; a follow-up study of 326 patients. *Oral Oncol* 1997;33(4):263-9.

- Mattsson T, Sundqvist KG, Heimdahl A et al. A comparative immunological analysis of the oral mucosa in chronic graft-versus-host disease and oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 1992;37:539-47.
- Mc Lean WHI, Lane EB. Intermediate filaments in disease. *Curr Opin Cell Biol* 1995;7:118-25.
- Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *Int J Dermatol* 2000;39(2):134-9.
- Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11-24.
- Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38(4):370-7.
- Nogueira-Castañon MCM. Expressão das citoceratinas epidérmicas em dermatoses infecto-parasitárias. Tese. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1997.
- Odukoya O, Gallagher G, Shklar G. A histologic study of epithelial dysplasia in oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1985;121:1132-6.
- Osborn M. Intermediate filaments as histologic markers: an overview. *J Invest Dermatol* 1983;81(suppl 1):104s-07s.
- Oshima RG. Apoptosis and keratin intermediate filaments. *Cell Death Differ* 2002;9(5):486-92.
- Ouhayoun JP; Goffaux JC; Sawaf MH; Shabana AH; Collin C; Forest N. Changes in cytokeratin expression in gingiva during inflammation. *J Periodontal Res* 1990;25(5):283-92.

- Pemberton MN, Sloan P, Thakker NS. Oral lichenoid lesions after hepatitis B vaccination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89(6):717-9.
- Pereira ALC, Jacques CMC, Cabral MC, Cardoso AS, Ramos-e-Silva M. Oral lichen planus part II: therapy and malignant transformation. *Skinmed* 2004;3(1):19-22.
- Perkins W, Campbell I, Leigh IM, MacKie RM. Keratin expression in normal skin and neoplasms demonstrated by a panel of monoclonal antibodies. *J Cutan Pathol* 1992;19:476-82.
- Piguet PF, Grau GE, Allet B et al. Tumor necrosis factor/cachectin is an effector of skin and gut lesions of the acute phase of graft-versus-host disease. *J Exp Med* 1987;166:1280-9.
- Porter K, Klouda P, Scully C, Bidwell J, Porter S. Class I and class II HLA antigens in British patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1993;75:176-80.
- Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:358-66.
- Priestly G. *Molecular aspects of dermatology*. Hoboken: John Wiley & Sons, 1993:19-53.
- Rajentheran R, McLean NR, Kelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. *Eur J surg Oncol* 1999;25(5):520-3.
- Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Orozco-Topete R. Frequency of oral conditions in a dermatology clinic. *Int J Dermatol* 2000;39:501-5.

- Rao KS, Babu KKR, Gupta PD. Keratins and skin disorders. *Cell Biology International* 1996;20(4):261-74.
- Reborá A, Rongiolatti F. Lichen planus and chronic active disease: a retrospective survey. *Acta Derm Venereol* 1984;64:52-6.
- Regezi JA, Deegan MJ, Hayward JR. Lichen planus: immunologic and morphologic identification of the submucosal infiltrate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1978;46:44-52.
- Roitberg-Tambur A, Friedmann A, Korn S et al. Serologic and molecular analysis of the HLA system in Israeli Jewish patients with oral erosive lichen planus. *Tissue Antigens* 1994;43:219-23.
- Roy KM, Dickson EM, Staines KS, Bagg J. Hepatitis C virus and oral lichen planus/lichenoid reactions: lack of evidence for an association. *Clin Lab* 2000;46(5-6):251-4.
- Samson J, Carrel JP, Gabioud F. Le lichen plan buccal. *Rev Med Suisse Romande* 1998;118(1):57-60.
- Scalf LA, Fowler JF, Morgan KW, Looney SW. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous and genital lichenoid reactions. *Am J Contact Dermat* 2001;12(3):146-50.
- Schulz J, Ermich T, Kasper M, Raabe G, Schumann D. Cytokeratin pattern of clinically intact and pathologically changed oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992;21:35-9.
- Scully C, Beyli M, Ferreiro MC et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9(1):86-122.

- Scully C, El-Kom M. Lichen planus: Review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985;14(6):431-58.
- Shklar G. Erosive and bullous oral lesions of lichen planus: histologic studies. *Arch Dermatol* 1968;97(4):411-6.
- Sigurgeirsson B, Lindelöf B. Lichen planus and malignancy: an epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1991;127(11):1684-8.
- Silverman S, Bahl S. Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses and malignant transformation. *Am J Dent* 1997;10:259-63.
- Simark-Mattsson C, Bergenholtz G, Jontell M et al. Distribution of interleukin-2, -4, -10, tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β mRNAs in oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 1999;44:499-507.
- Skoglund A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral mucosal lesions of lichenoid character. *Scand J Dent Res* 1994;102:216-22.
- Sloberg K, Jonsson R, Jontell M. Assessment of Langerhans cells in oral lichen planus using monoclonal antibodies. *J Oral Pathol Med* 1984;13:516-24.
- Smack DP, Korge BP, James WD. Keratin and keratinization. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(1):85-102.
- Stasiak PC, Purkis, PE, Leigh IM, Lane EB. Keratin 19: predicted amino acid sequence and broad tissue distribution suggest it evolved from keratinocyte keratins. *J Invest Dermatol* 1989;92:707-16.

- Su L, Morgan PR, Lane EB. Keratin 14 and 19 expression in normal, dysplastic and malignant oral epithelia. A study using *in situ* hybridization and immunohistochemistry. J Oral Pathol Med 1996;25(6):293-301.
- Sugerman PB, Rollason PA, Savage NW et al. Suppressor cell function in oral lichen planus. J Dent Res 1992;71:1916-9.
- Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Auto-cytotoxic T cell clones in lichen planus. Br J Dermatol 2000;142:449-56.
- Sugerman PB, Savage NW, Seymour GJ. Phenotype and suppressor activity of T lymphocyte clones extracted from lesions of oral lichen planus. Br J Dermatol 1994;131:319-24.
- Sugerman PB, Savage NW, Seymour GJ et al. Is there a role for tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in oral lichen planus? J Oral Pathol Med 1996;25:219-24.
- Sugerman PB, Savage NW, Xu LJ et al. Heat shock proteins expression in oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1995;24:1-8.
- Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Bigby M. Oral lichen planus. Clin Dermatol 2000;18(5):533-9.
- Sun TT, Eichner R, Nelson WG, Tseng SC, Weiss RA, Jarvinen M, Woodcock-Mitchell J. Keratin classes: molecular markers for different types of epithelial differentiation. J Invest Dermatol 1983;81(1 suppl):109s-15s.
- Sun TT, Eichner R, Nelson WG, Vidrich A, Woodcock-Mitchell J. Keratin expression during normal epidermal differentiation. Curr Probl Dermatol 1983;11:277-91.

- Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J et al. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol Med* 1988;17:213-18.
- Toussaint S, Kamino H. Noninfectious Erythematous, Papular and Squamous Diseases. In: Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. 7ed. Philadelphia: Lippincott, 1990:168-74.
- Urbizo-Vélez J; Rodriguez Pérez I; Albrecht M; Bánóczy J. Comparative histopathological studies in oral lichen planus. *Acta Morphol Hung* 1990;38(1):71-81.
- Van der Velden LA, Manni JJ, Ramaekers FC, Kuijpers W. Expression of intermediate filament proteins in benign lesions of the oral mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256(10):514-9.
- Varela P, Areias J, Mota F et al. Oral lichen planus induced by interferon- α -N1 in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol* 2000;39:239.
- Vescovi P, Manfredi M, Savi A, Bonanini M. Neoplastic transformation of oral lichen planus. II: association with risk co-factors. *Minerva Stomatol* 2000;49(5):257-66.
- 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.
- Virtanen I, Miettinen M, Lehto VP, Kariniemi AL, Paasivuo R. Diagnostic application of monoclonal antibodies to intermediate filaments. *Ann NY Acad Sci* 1985;455:635-48.
- Watanabe T, Ohishi M, Tanaka K, Sato H. Analysis of HLA antigens in Japanese with oral lichen planus. *J Oral Pathol* 1986;15:529-33.

- Winter H, Schweizer J, Goerttler K. Keratin polypeptide composition as a biochemical tool for the discrimination of benign and malignant epithelial lesions in man. *Arch Dermatol Res* 1983;275:27-34.
- Wu YJ; Rheinwald JG. A new small (40 kd) keratin filament protein made by some cultured human squamous cell carcinomas. *Cell* 1981;25(3):627-35.
- Yiannias JA et al. Relevant contact sensitivities in oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(2Pt 1):177-82.
- Zegarelli DJ. The treatment of oral lichen planus. *Ann Dent* 1993;52:3-8.
- Zhou XJ, Savage NW, Sugerman PB et al. TCR V β gene expression in lesional T lymphocyte cell lines in oral lichen planus. *Oral Dis* 1996;2:295-8.

ANEXO I

QUESTIONÁRIO

Prontuário: _____

Número: _____

Data: _____

Nome: _____

Sexo: M () F ()

Data de Nascimento: __ / __ / __ (____anos)

End: _____

Tel.: _____

1. Já fez transplante de órgãos ? () Sim () Não

Qual? _____

2. Localização da Lesão:

() mucosa jugal () gengiva () lábio () língua () _____

3. Forma Clínica:

() reticular () erosiva () placa () bolhoso () atrófica

() papulosa

4. Biópsia

Nº: _____

Laudos: _____

ANEXO II

Review

Oral Lichen Planus Part I: Epidemiology, Clinics, Etiology, Immunopathogeny, and Diagnosis

Claudio de Moura Castro Jacques, MD;¹ Ana Lúbia Cardozo Pereira, MD;¹ Marcia Grillo Cabral, DrOdont, MS, CD;² Abel Silveira Cardoso, MSD, CD;² Marcia Ramos-e-Silva, MD, PhD¹

From the Sector of Dermatology and Post-Graduation Course, Hospital Universitário Clementino Fraga and School of Medicine¹ and the Department of Oral Pathology and Oral Diagnosis, School of Dentistry,² Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Address for correspondence: Marcia Ramos-e-Silva, MD, PhD, Rua Sorocaba 464/205

This article presents a review of the literature on oral lichen planus, focusing on important aspects of its epidemiology, etiopathogeny, and clinical manifestations. The oral form is an important clinical presentation of lichen planus. It may precede or accompany the skin lesions, or it may be the only manifestation of the disease. Dermatologists, dentists, otorhinolaryngologists, and other specialists who deal with the oral cavity must be aware of this disease so they can diagnose, treat, and keep these patients under observation. (SKINmed. 2003; 2:342-349) ©2003 Le Jacq Communications, Inc.

the nasal cavity, genitals, pharynx, larynx, esophagus, stomach, colon, anus, conjunctiva, urethra, and bladder.⁷

Oral lichen planus (OLP) is an important clinical manifestation of LP that may precede or accompany the cutaneous picture or be the sole manifestation of the disease.

Epidemiology

Prevalence of oral lesions among patients with LP varies from 50%–77% in the several articles reviewed. As an isolated manifestation, OLP

Lichen planus (LP), described in 1869, is an inflammatory dermatosis of unknown etiology occurring in 0.5%–1% of the population. Its classic clinical presentation is characterized by flat polygonal papules or plaques of violet color measuring from 0.5–8 cm, with whitish striae or spots on its surface known as Wickham's striae. Sometimes a discrete desquamation may be observed. It affects primarily the flexure surfaces of the wrists, thighs, distal third of lower extremities, abdomen, sacrococcygeal region, genitals, nails, and mucosa.¹

LP lesions in mucosa appear with less frequency than skin lesions, but usually cause greater discomfort to patients, including pain and a burning sensation.^{2,3} It is also possible that the LP of mucosa may evolve to an epidermoid carcinoma, a fact not observed in cutaneous LP.^{4,5} This potential of malignant transformation of the mucosal lesions remains controversial, despite several positive references in the literature.⁶

The oral cavity is the region most frequently affected, but LP lesions were also described in

was found in about 20%–30% of the cases.^{1,8} An epidemiological inquiry published in 1987,⁹ found 1%–2% of OLP incidence in the population. In a recent study conducted in Mexico with 60 adults who complained of oral mucosa,¹⁰ prevalence of OLP was 8.3% among the diseases found in that site.

According to a 1985 study,⁸ OLP is more frequent in women by a proportion of 3:2. This data agrees with the percentages found in epidemiologic inquiries where the number of cases of OLP in women varied from 63%–66%.^{5,11} Further, children are seldom affected, with the majority of cases found in adults aged 40–70 years.¹¹

Regarding simultaneous lesions in other regions, an epidemiologic inquiry involving 584 patients with OLP showed that 93 also presented with cutaneous lesions; 19% of 399 women and 4.6% of 174 men examined presented with genital lesions. There was unguinal alteration in 11 patients, lichen planopilaris in six patients, esophageal lesions in six patients, and conjunctival in one patient.¹²

22271-110, 100
Brazil
E-mail:
ramos.e.silva@dem

www.lejacq
ID: 2038

Clinical Manifestations

OLP may affect any part of the oral cavity, being found more often in the buccal mucosa.^{5,13} Other quite frequently observed locations are the tongue and the gingiva; resorptions in the plaque are rare.¹⁴



Figure 1. Reticular pattern of oral lichen planus

The World Health Organization recognizes several different clinical forms of OLP: reticular, papular, erosive, ulcerated, and bullous. Some authors do not recognize the bullous form.^{1,16}

in plaques, atrophic, and bullous.^{5,15} Some authors consider the bullous form, considering the structure of a lesion of the



Figure 2. Oral lichen planus with erosive areas

with greater frequency the buccal mucosa. These lesions can also be observed on the lateral margin of the tongue, gingiva, and lips.^{15,17}

The reticular pattern (Figure 1) is considered the most common. It is characterized by a violet-erythematous area topped with whitish striae in tree-like configurations or in the form of a network,

almost always located bilaterally and affecting

of the tongue, gingiva,

Oral erosive lichen planus (Figure 2) ranks second among the clinical forms and the lesions may occur as a few to multiple lesions infrequently associated with reticular lesions.

usually occur associated with reticular lesions.

This variety is usually accompanied by pain and a burning sensation. Sometimes, a metallic taste may also be reason for complaints.¹⁸ The potential for this variety to develop into squamous cell carcinoma is often mentioned in literature.

Bullous OLP is the least-frequent form of OLP. The lesions appear as vesicles and/or bullae of variable diameters, ranging in size from a few millimeters to several centimeters.

consisting of vesicles that easily burst, after it is originating usually very erosions, painful ulcerations. It is usually located in the buccal mucosa, in particular

OLP lesions usually persist sometimes for 25 years or more.

OLP lesions usually persist sometimes for 25 years or more.

Plaque OLP (Figure 3) usually presents as a single lesion, but sometimes several lesions may also be observed. The surface may vary from irregular and its color is whitish, similar to reticular pattern.¹⁸ There is no agreement in the literature on whether this is a separate cal variety (hyperpigmented OLP)²² or

The lateral portions of the tongue may also be involved but it seldom affects the gingiva.^{19,21}

which variably occur in a diffuse

Different from the cutaneous form, OLP lesions

ation, persisting sometimes with whitish atrophic erythematous areas, is distributed symmetrically with whitish and erosive variants are usually painful and may present a burning sensation when in contact

OLP may present as hyperpigmented macular lesions in the midst of whitish striae, both in leukoplakia from which it should be differentiated. The main location sites are the dorsal surface of the tongue and the buccal mucosa.¹⁹ This is a form of OLP, frequently found by smokers,²⁰ hyperpigmentation (melanin incontinence).¹⁸

the buccal variety generally occurs in a

form in the oral mucosa, but with some pr

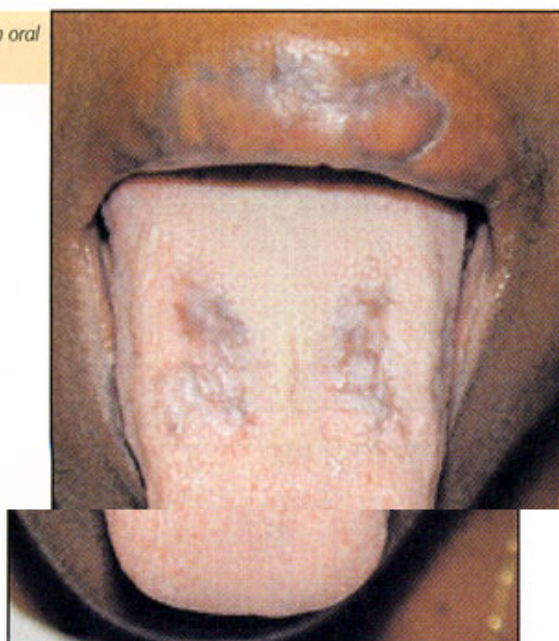
ence for the gingiva, it corresponds to one or more

times for 25 years or more.⁸ The atrophic, bullous,

mentally, and is poorly d

striae in its periphery.¹⁷ The char

Figure 3. Plaque lesions in oral lichen planus



with certain foods, smoke, and other irritating factors. In contrast, the reticular, papulous, and plaque forms are usually asymptomatic, often discovered during routine oral mucosa inspection.

Etiology, and Immunopathogeny,

Although its etiology remains unknown, the current trend is to consider OLP an auto-immune process mediated by cells and triggered by antigen alterations on the cell surface of the basal layer of the epithelium.^{8,23} Langerhans cells and macrophages may act as presenters of antigens to lymphocytes T CD4⁺, entailing their proliferation, and of lymphocyte clones T CD8⁺, in a similar mechanism to allergic contact dermatitis.²⁴ Articles published in 1992 and 1994,^{25,26} mention that it is possible that the clinical behavior of OLP is determined by the balancing between activities of induction and suppression on behalf of the activated T lymphocyte clones.

Lymphocyte T CD8⁺ appears in greater quantity than the CD4⁺ in the OLP inflammatory infiltrate, and several studies suggest that those cells may be directly responsible for the damages to the basal cells through a mechanism of cytotoxicity.^{24,27-30} The CD8⁺ are prone to accumulate in areas where there is a selective expression of HLA-DR and ICAM-1 on behalf of the keratinocytes.³¹ It is probable that the expression of these antigens exerts a facilitating role in the accumulation of these lymphocytes in the basal and suprabasal layers of the epithelium.³²⁻³⁴

A study on T lymphocytes surface receptors in OLP lesions suggests high antigen and oligoclone specificity by these cells. The authors conclude that OLP is probably an antigen-specific disease or related to a limited number of super antigens.³⁵ It is possible that heat shock proteins 60 and 70 perform this antigenic role in OLP based on their expression by the keratinocytes of the affected areas.³⁶

OLP and the graft-vs.-host chronic disease of the oral mucosa present similar clinical and histopathologic characteristics, and some authors suggest that these diseases may also present similar immunopathological mechanisms.^{37,38} There may be participation of tumor necrosis factor-alpha, as inducer of apoptosis in keratinocytes,³⁹⁻⁴² and of metalloproteinase-9, as participant in the aggression process to the basal membrane in these two diseases.^{35,41,43} Other cytokines likely to be involved in OLP pathogeny are: IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ , and TGF- β 1.^{42,44}

Participation of immunogenetic factors in the etiopathogeny of LP is based on studies on occurrence of family cases⁴⁵⁻⁴⁸ and the possible

association of nonfamily cases of the disease with certain HLA antigens.⁴⁹ The familial cases of LP differ from the classic nonfamilial form of the disease by affecting younger persons and by usually presenting with a great number of lesions. Besides, they usually persist for about 2 years or develop in recurrent episodes.⁵⁰ Some authors even mention the possibility of familial LP being an isolated entity, with frequent expression of HLA-B7 antigens.⁵¹

In nonfamilial OLP, an association between the disease and HLA-DRw9/DR9 in Asian patients was described.⁵¹⁻⁵³ An increased frequency of HLA-DR3 was found in erosive OLP, which suggests an autoimmune component in the pathogenesis of this disorder.⁵⁴ A strong association of the HLA-54 and HLA-DR2 expressions was also described in this form.⁵⁵ The association between erosive OLP and HLA-B27, HLA-B51, and HLA-Bw57, besides an important reduction in the expression of HLA-DQ1, has also been described.⁵⁶ These authors attribute a probable resistance action by the latter for development of the disease.

Several factors have been indicated as promoters of OLP development through induction of structural

ORAL LICHENOID REACTIONS: PART I

'saw tooth' cuta-

changes to the surface of keratinocytes. Viruses, drugs, and dental material are the most frequently mentioned in articles and textbooks.

terized by frequent absence of the appearance of the rete ridges, different from neous lesions.⁷⁷ In the initial stages, an increase of the Langerhans cells in the epithelium occurs.

erature as taking part in the OLP etiopathogeny, rounded eosinophilic corpuscles probably corresponding to degenerated basal keratinocytes^{22,77}

Colloid bodies, also called Civatte corpuscles, can be observed in the suprabasal and basal layers of enough intact connective tissue regions this issue.⁷⁷⁻⁷⁹ In a recent publication,⁶⁶ patients with OLP did not have HCV particles in their blood or in salivary tissues collected through biopsy. An article published in 2000⁷⁷

Under direct immunofluorescence, OLP shows presence of IgM and eventually IgG, IgA, C3, and fibrin in the colloid corpuscles. This pattern is not specific, being also observed in other diseases such as lupus erythematosus and erythema multiforme.⁷⁷ Among the diseases

shows a streak the reticular form of OLP in HCV patient the plaque form in non-HCV patients. In a study published in 1990,⁶² the authors detected presence of human papilloma viruses types 6 and 16 in the OLP lesions of 20 patients. The

is quite extensive and is met in the oral cavity.⁷⁷ In the more chronic oral mucosa diseases, most cases, described above, may be associated with

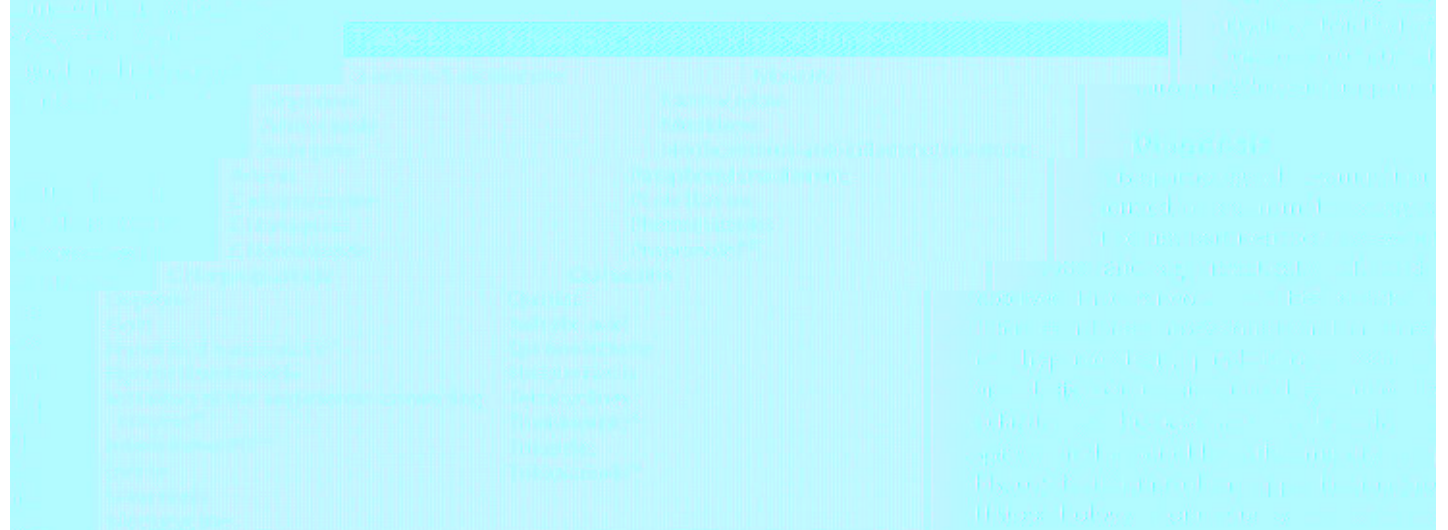
The connection between OLP and dental material is also histopathological analysis

Among the several metals used in these

Conclusions

Oral lichenoid reactions are a group of diseases with a common histopathological picture. They are characterized by the presence of a band of inflammatory cells in the lamina propria, with the characteristic 'saw tooth' appearance of the surface of keratinocytes.

The etiology of these reactions is multifactorial, involving immune-mediated processes. The most common etiologic factors are dental materials, drugs, and infections. The diagnosis is based on clinical and histopathological findings.



Oral Lichen Planus Part I

Planus

obvious vulvaris
us pemphigoid
ricial pemphigoid
e spongiform nevus
adary syphilis—mucous patches

9 Axell T, Rundqvist L. Oral lichen planus—a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1987;15:52-56.

10 Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza I, Orozco-Topete R. Frequency of oral conditions in a dermatology clinic. *Int J Dermatol*. 2000;39:501-505.

11 Kövesi G, Banóczy J. Follow-up studies in oral lichen planus. *J Oral Surg*. 1973;31:379.

12 Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med*.

13 Benquet J, Germi R. Leukoplakia, lichen planus and other oral keratosis in 2566 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986;61:331-334.

14 P. Oral lichen planus: a review. *Int J Oral*

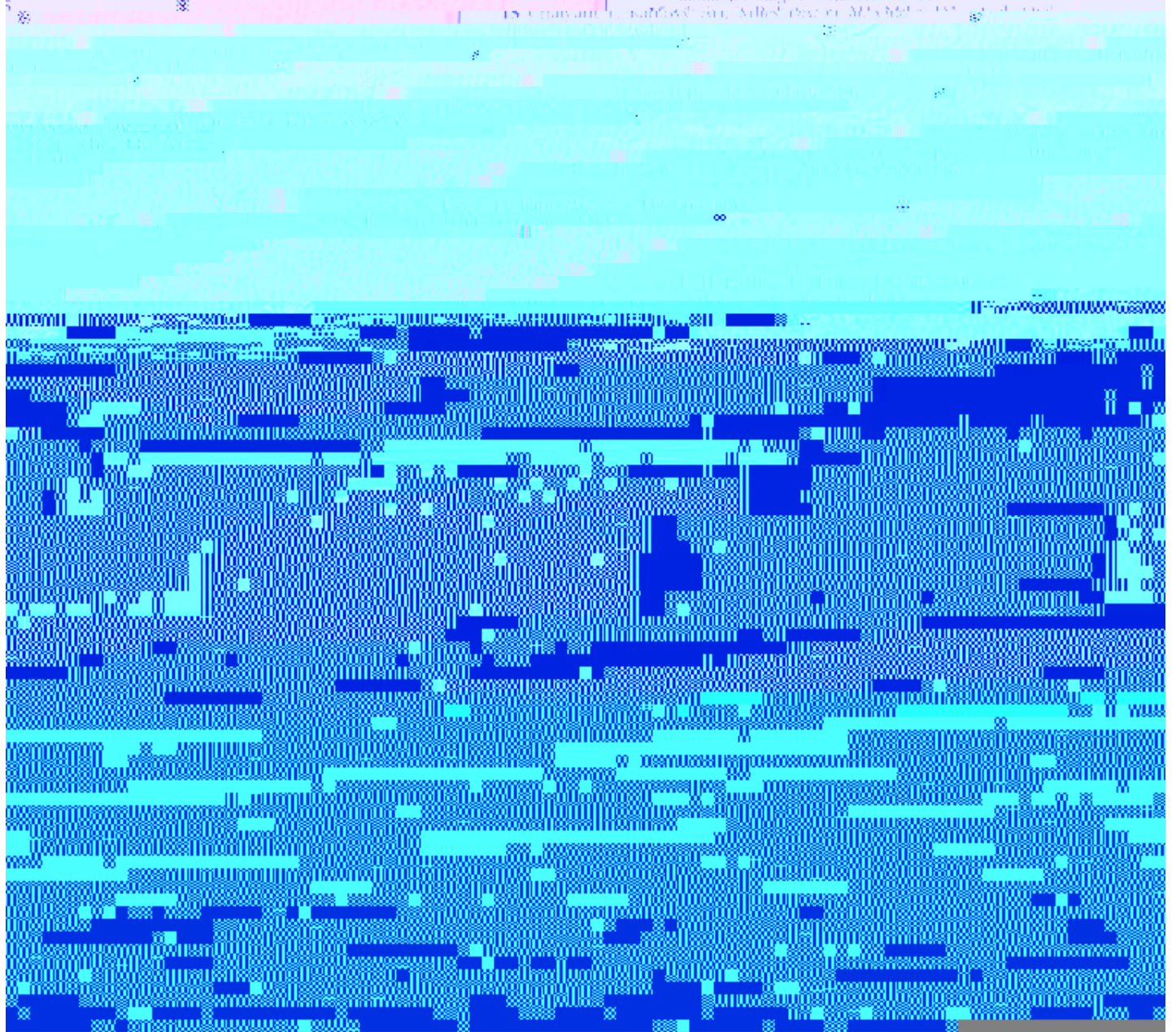
15 *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71:100-102.

Table II. Differential Diagnosis of Oral Lichen

Leukoplakia	Pep
Epidermoid carcinoma	Bullo
Leukokeratosis	Cicat
Candidiasis	Whit
Lupus erythematosus	Secor
Erythema multiforme	

Group A. Trichloroacetic acid.

13
14 Jung
15



Endod. 1993;75:176-180.

A-57 Reborja A, Rongiolatti E. Lichen planus and chronic active disease: a retrospective survey. *Acta Dermatol.* 1997;46:52-56.

Plattelli A, et al. Antibodies to antigens in oral lichen planus (OLP) lesions. *Clin Exp Immunol.* 1997;109:1-8.

35 Zhou XJ, Savage NW, Sugerman PB, et al. TCR V β gene expression in lesional T lymphocyte cell lines in oral lichen planus. *Oral Dis.* 1996;2:295-298.

36 Sugerman PB, Savage NW, Xu JJ, et al. Heat shock protein expression in oral lichen planus and oral lichenoid reactions. *Am J Pathol.* 1995;24:1-8.

37 Zhou XJ, Savage NW, Sugerman PB, et al. Heat shock protein expression in oral lichen planus and oral lichenoid reactions: lack of evidence for an association. *Clin Lab.* 2000;46:251-254.

38 Mattsson T, Sundqvist KG, Hennelid A, et al. A comparative immunological analysis of lichen planus in chronic graft-versus-host disease and oral lichen planus. *Arch Oral Biol.* 1992;37:539-547.

39 Pritzl G, et al. Interleukin-1 α and interleukin-1 β in lesions of the acute phase of graft-versus-host disease. *J Exp Med.* 1987;166:1280-1289.

40 Derve F, Fischl M, Elmaghribi E, et al. Phase I trial of tumor necrosis factor- α in patients with cutaneous lichenoid reactions. *Am J Clin Oncol.* 1992;79:1362-1368.

41 Simon CJ, et al. Interleukin-1 α and interleukin-1 β in oral lichenoid lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2000;29:739-740.

42 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

43 Ueda T, et al. Update on lichenoid reactions after hepatitis B vaccination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:100-104.

44 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

45 Ueda T, et al. Update on lichenoid reactions after hepatitis B vaccination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:100-104.

46 Saito T, et al. Update on lichenoid reactions after hepatitis B vaccination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:100-104.

47 Kotochi M, Watanabe G. Familial lichen planus. *Arch Dermatol.* 1991;127:75-78.

48 Liu M, Sridewata H, Jaffe B, et al. Oral lichenoid lesions: a study of 100 cases. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

49 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

50 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

51 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

52 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

53 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

54 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

55 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

56 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

57 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

58 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

59 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

60 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

61 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

62 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

63 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

64 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

65 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

66 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

67 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

68 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

69 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

70 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

71 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

72 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

73 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

74 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

75 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

76 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

77 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

78 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

79 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

80 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

81 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

82 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

83 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

84 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

85 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

86 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

87 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

88 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

89 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

90 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

91 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

92 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

93 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

94 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

95 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

96 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

97 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

98 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

99 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

100 Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus after bone marrow transplantation: a prospective study. *Am J Surg.* 1999;178:460-467.

Oral Lichen Planus Part II: Therapy and Malignant Transformation

Ana Líbia Cardozo Pereira, MD;¹ Claudio de Moura Castro Jacques, MD;¹ Marcia Grillo Cabral, DrOdont, MS, CD;² Abel Silveira Cardoso, MSD, CD;² Marcia Ramos-e-Silva, MD, PhD¹

Oral lichen planus lesions can cause discomfort, pain, and a burning sensation. Therefore, all professionals who deal with the oral cavity must be aware of all the therapeutic options for it. This article presents a review of the literature on oral lichen planus, focusing on its treatment, and also discusses the important and controversial potential for the evolution of oral lichen planus into epidermoid carcinoma. (SKINmed. 2004;3:19–22)

©2004 Le Jacq Communications, Inc.

Drugs

Many systemic and local drugs have been described for treatment of OLP.

Corticosteroids. Topical. Topical corticoids are the drugs of first choice for localized and symptomatic lesions.⁶ Fluorine steroids, especially flucinolone acetonide, seem¹ to be better absorbed in the oral epithelium. They should be used in ointment or gel because they are hydrophilic and are better absorbed by the oral mucosa,

From the Sector of Dermatology and Post-Graduation Course, University Hospital and School of Medicine,¹ and the Department of Oral Pathology and Oral Diagnosis, School of Dentistry,² Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Address for correspondence: Marcia Ramos-e-Silva, MD, PhD, Rua Sorocaba 464/205 22271-

traumas minimized.² The patient must also be oriented to keep adequate oral hygiene. In case of association with candidiasis, the use of anti-fungal drugs must be considered.³

Odontologic follow-up is indicated for all patients with a diagnosis of oral lichen planus (OLP). Replacing amalgam or gold restorations must be considered in extreme cases, even in patients with apparent negative patch tests because improvement of lesions has been reported in places far from the site of the exchanged restoration.^{4,5}

lesions because they are more appropriate for lesions in the esophagus.¹⁰

Oral. This form is indicated for erosive OLP and other disseminated forms. The initial dose should not be less than 20 mg prednisone or equivalent. The recommended dosage is 30–40 mg/d for 4–6 weeks or until improvement of the symptoms, reducing slowly to 20 mg, which should be maintained until complete remission.¹¹ With this scheme, recurrence is less frequent.² The oral prescription is usually associated with topical treatment.

The tumor associated with OLP is squamous cell carcinoma.

Intralesional Injections. Injections are seldom used because of the associated pain. The recommended dose is 10 mg/mL triamcinolone acetonide for cases of erosive and localized OLP. Atrophy and pigmentation may occur, and in these cases treatment should be discontinued.¹²

Retinoids. *Topical.* Results with isotretinoin 0.1% gel were considered good,¹³ although there was local irritation that was easily controlled by decreasing the frequency of applications. Other authors¹⁴ noted that despite the efficacy of this drug, recurrence was frequent after the interruption and the response was slow in cases of erosive LP. Due to its regulatory action on growth and differentiation of keratinocytes and on inflammation, topical tazarotene has been used with good results in hyperkeratotic OLP.¹⁵

Oral. Acitretin in doses used for psoriasis has been used at levels of 10–30 mg/d with reports of cure in 90% of patients in up to 19 months. Some report good results with 0.25 mg/kg/d in only 2 months of treatment.¹⁶ Etretinate (not available in Brazil anymore) in a dosage of 10–20 mg also had a good response, although some recommend higher dosages, up to 75 mg/d, for better results.¹⁷

Griseofulvin. Griseofulvin has been used empirically but with good results. Its action seems to be related with the nucleic acid metabolism, which is important for the normal keratinocytes. The dosage used ranges from 250–500 mg/d for 8–10 weeks.¹⁸ More studies are needed to further evaluate its efficacy.¹⁹

PUVA Therapy. This was used by some authors with favorable results^{20,21} (mainly in cases of OLP with extensive cutaneous lesions). The risk-benefit balance should be considered due to the drug's side effects²² and because OLP is a benign lesion and the risk of carcinogenesis exists.²³

Cyclosporine. Its effect in LP is explained by the action in the T lymphocytes. Despite the good results described by some authors, it should be considered as a last resort due to its side effects and the need of high dosages (3–5 mg/kg/d) for control of the disease. Some report the use of cyclosporine 500 mg in the form of a daily mouth swirl with good results and without side effects.^{24,25} Other studies do

not show advantages of topic cyclosporine when compared with topic corticoids.²⁶

Azathioprine. Azathioprine may be used in association with steroids in cases of bullous LP and in severe forms of the disease as a corticoid-sparing drug.²⁷

Antibiotics. Many antibiotics have been used without good response. Tetracycline associated to nicotinamide is described as efficient in cases of bullous LP.²⁸ It may be used topically in the form of mouth swirls with 2.35 mg/mL in 100 mL water 2–3 times a day for erosive LP.²⁹

Dapsone. Doses of 100–150 mg/d dapsone are indicated for bullous LP, but up to 200 mg may be administered.³⁰

Surgery and Laser. These are options in symptomatic and hypertrophic cases that are unresponsive to other treatments. Excision with closing, electrosurgery, or cryosurgery may be used. Carbon dioxide laser has been used in cases of OLP in plaque, but recurrence was high.³¹

Extra Body Phototherapy. This therapeutic modality has been used more recently, twice a week during 3 weeks, especially for erosive LP.³²

Immunomodulation Treatment. The use of immunomodulators, like levamisole, is indicated by some authors as an adjuvant therapy to prednisone in patients with symptomatic and difficult-to-treat LP. Levamisole seems to have immunomodulating properties, which would justify its results in LP.³³ One researcher³⁴ suggests administration of immunomodulators, such as levamisole and interferon- α , in patients with idiopathic LP without symptoms of systemic diseases. Tacrolimus is a drug with powerful immunosuppressing effects used initially for patients receiving organ transplants. It has been used in cases of symptomatic LP, especially for the erosive form, with good results³⁵ in symptom relief, despite frequent recurrences.^{36,37}

Metronidazole. A recent report³⁸ described the use of 500 mg metronidazole twice a day for 20–60 days in patients with generalized idiopathic LP with satisfactory results in 78.9% of cases. Its action may be explained by its immunomodulator and antimicrobial effect. Other therapies have been used without any scientific confirmation.^{39–41,41}

Oral Lichen Planus and Malignant Transformation

There is no increased risk of skin malignancy in patients with cutaneous LP, but there is a higher risk in OLP, especially in men.⁴² The probability of malignant change of OLP lesions is controversial and a matter of much debate.⁴³ Most studies confirm this hypothesis; however, it is not known if the potential of malignancy is related to the OLP itself or to the risk factors involved in pathology,⁴⁴ or even the presence of oncogenic viruses.^{44,45}

The tumor associated with OLP is squamous cell carcinoma (SCC), in percentages ranging from 0%–5.8% of patients⁴⁶ aged 56–79 years (mean 70.5 years).⁴⁷ The atrophic and erosive forms have the greatest potential of malignancy;⁴⁸ however, all OLP forms can potentially become malignant.^{49,50} The clinical red flag that an OLP lesion may be evolving into SCC is the presence of ulcerated⁵¹ or infiltrated lesions (Figures 1 and 2).

The telomerase RNA technique for detection of malignant transformation in OLP is controversial.⁵² Recent studies demonstrate that it is not a good marker for malignancy.^{53,54}

According to one study,⁵⁵ 46%–54% of SCC from OLP lesions occur in the buccal mucosa, 30% in the tongue, 16% in the lower lip, and 8% in other sites. The evolution of a benign lesion into SCC may take from 1–11 years.⁴² Some authors suggest that SCC related to OLP has a worse prognosis due to the greater possi-



Figure 1. Plaque oral lichen planus. This area on the right buccal mucosa was biopsied and found to show typical features of oral lichen planus and no neoplasia. The patient was treated with three cryosurgery sessions.



Figure 2. Same patient shown in Figure 1. He did not come for the recommended consultations, returning 2 years later. The oral lichen planus evolved into squamous cell carcinoma. The right buccal mucosa shows an infiltrated and vegetating granu-

larity of occurrence of metastases, and therefore the treatment should be more aggressive,⁵⁶ but these are few. No increase in internal cancer was observed.⁴²

Conclusions

OLP with or without cutaneous lesions, despite being generally a benign disease, should be treated with one or more of the therapeutical possibilities highlighted here. Furthermore, these patients must be followed for years to allow for early detection of evolution to SCC, which is the only chance to treat the disease with efficacy.

REFERENCES

- 1 Buajeeb W, Poburksa C, Kraivaphan P. Efficacy of fluocinolone acetonide gel in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89:42–45.
- 2 Boyd AS, Needner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:593–619.
- 3 Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F, et al. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72:665–670.
- 4 Sugeran PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2000;18:533–539.
- 5 Henriksson E, Mattsson U, Hakansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. *J Clin Periodontol.* 1995;22:287–294.
- 6 Scully C, Eisen D, Carrozzo M. Management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:287–306.
- 7 Conklin RJ, Blasberg B. Oral lichen planus. *Dermatol Clin.* 1987;5:663–673.
- 8 Horvath AM, Hayden TA, Lawson JD, et al. oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:271–279.
- 9 Gorsky M, Raviv M, Moskona D, et al. Clinical characteristics and treatment of patients with oral lichen planus in Israel. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82:644–649.
- 10 Dickens CM, Heseltine D, Walton S, et al. The esophagus in lichen planus: an endoscopic study. *BMJ.* 1990;300:84.
- 11 Miles AD, Howard MM. Disorders affecting the oral cavity: diagnosis and management of oral lichen planus. *Dermatol Clin.* 1996;14:281–291.
- 12 Pittelkow MR, Daoud M. Lichen planus. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al., eds. *Dermatology in General Medicine.* 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1999:561–577.
- 13 Sloberg K, Hersle K, Mobacken H, et al. Topical tretinoin therapy and oral lichen planus. *Arch Dermatol.* 1979;115:716–718.
- 14 Giustina TA, Stewart JCB, Ellis CN. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. *Arch Dermatol.* 1986;122:122–123.

- 16 Handler HL. Isotretinoin for oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:674.
- 17 Hersle K, Mobacken H, Sloberg K, et al. Severe oral lichen planus: treatment with an aromatic retinoide (etretinate). *Br J Dermatol.* 1982;106:77-80.
- 18 Matthews RW, Scully C. Griseofulvin in the treatment of oral lichen planus: adverse drug reactions, but little beneficial effect. *Ann Dent.* 1992;51:10-11.
- 19 Massa MC, Rogers RS. Griseofulvin therapy of lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 1981;61:547-550.
- 20 Ortonne JP, Thivolet J, Sannwald C. Oral photochemotherapy in the treatment of lichen planus (LP). Clinical results, histological and ultrastructural observations. *Br J Dermatol.* 1978;99:77-88.
- 21 Lundquist G, Forsgren H, Gajecki M, et al. Photochemotherapy of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79:554-559.
- 22 Carozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis.* 1999;5:196-205.
- 23 Black MM. Lichen planus and lichenoid disorders. In: Champion RH, Wilkinson DS, Ebling FJG, et al. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*, 6th ed. Oxford, England: Blackwell Science; 1998:1899-1926.
- 24 Eisen D, Ellis CN, Duell EA, et al. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus: a double-blind analysis. *N Engl J Med.* 1990;323:290-294.
- 25 Pacor ML, Biasi D, Urbani G, et al. The efficacy of cyclosporin for topical use in oral lichen planus. *Minerva Stomatol.* 1994;43:129-132.
- 26 Voûte AB, Schulten EA, Langendijk PN, et al. Cyclosporin A in an adhesive base for treatment of recalcitrant oral lichen planus. An open trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:437-441.
- 27 Vignery A, Vignery A, Vignery A, et al. Cyclosporin A in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:442-446.
- 28 Vignery A, Vignery A, Vignery A, et al. Cyclosporin A in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:447-451.
- 29 Vignery A, Vignery A, Vignery A, et al. Cyclosporin A in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:452-456.
- 30 Vignery A, Vignery A, Vignery A, et al. Cyclosporin A in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:457-461.
- 31 Vignery A, Vignery A, Vignery A, et al. Cyclosporin A in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:462-466.
- 32 Vignery A, Vignery A, Vignery A, et al. Cyclosporin A in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:467-471.
- 33 Vignery A, Vignery A, Vignery A, et al. Cyclosporin A in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:472-476.
- 34 Vignery A, Vignery A, Vignery A, et al. Cyclosporin A in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:477-481.
- 35 Vignery A, Vignery A, Vignery A, et al. Cyclosporin A in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:482-486.
- 36 Vignery A, Vignery A, Vignery A, et al. Cyclosporin A in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:487-491.
- 37 Kaliakatsou BDS, Hodgson TA, Lewsey JD, et al. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:35-41.
- 38 Buyuk AY, Kavala M. Oral metronidazole treatment of lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:260-262.
- 39 Camisa C, Popovsky JL. Effective treatment of oral erosive lichen planus with thalidomide. *Arch Dermatol.* 2000;136:1442-1443.
- 40 Sun A, Chiang CP. Levamisole and/or Chinese medicinal herbs can modulate the serum level of squamous cell carcinoma associated antigen in patients with erosive lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2001;30:542-548.
- 41 Kuwahara RT, Skinner RB, Rosenberg EW. Nicotine gum for oral lichen planus. *J Dermatol.* 2000;27:755.
- 42 Sigurgeirsson B, Lindelöf B. Lichen planus and malignancy: an epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 1991;127:1684-1688.
- 43 Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:207-214.
- 44 Vescovi P, Manfredi M, Savi A, et al. Neoplastic transformation of oral lichen planus. II: association with risk co-factors [in Italian]. *Minerva Stomatol.* 2000;49:257-266.
- 45 Markopoulous AK, Antoniadis D, Papanayotou P, et al. Malignant potential of oral lichen planus; a follow-up study of 326 patients. *Oral Oncol.* 1997;33:263-269.
- 46 Rajentheran R, McLean NR, Kelly CG, et al. Malignant transformation of oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:520-523.
- 47 Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, et al. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *Oral Oncol.* 1999;35:278-282.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)