

DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL DOS DENDRÓCITOS DÉRMICOS NO  
LÍQUEN PLANO ORAL.

Ana Líbia Cardozo Pereira

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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Ramos e Silva  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tullia Cuzzi

Rio de Janeiro  
Fevereiro/2004

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL DOS DENDRÓCITOS DÉRMICOS NO  
LÍQUEN PLANO ORAL

Ana Líbia Cardozo Pereira

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).

Orientadores: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Ramos e Silva  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tullia Cuzzi

Aprovada por:

---

Presidente: Dr<sup>a</sup>. Sueli Carneiro

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Mayra Carrijo Rochaël

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Regina Schechtman

Rio de Janeiro  
Fevereiro/2004

Pereira, Ana LÍbia Cardozo

Distribuição tecidual dos dendrócitos dérmicos no líquen plano oral / Ana LÍbia Cardozo Pereira. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2004

xvi, 82f.: il.; 31 cm.

Orientadores: Marcia Ramos e Silva

Tullia Cuzzi

Dissertação (Mestrado) – UFRJ/ FM/ Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, 2004.

Referências Bibliográficas: f. 71-80

1. líquen plano. 2. líquen plano bucal. 3. células dendríticas. 4. mucosa bucal. – Tese. I. Pereira, Ana LÍbia Cardozo; Ramos e Silva, Marcia; Cuzzi, Tullia  
II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. III. Título.

Aos meus pais, Célio e Elizabeth, que me ensinaram a importância e a necessidade do conhecimento.

Ao meu marido, Guilherme, pelo amor e estímulo sempre presentes.

## AGRADECIMENTOS

---

Durante o mestrado enfrentamos muitas dificuldades que vão sendo vencidas com o tempo e a ajuda das pessoas. Perdemos muitas coisas, como tempo para passar com a família e amigos, horas de sono, e até dinheiro, mas também ganhamos muito. E quando chegamos ao final da dissertação achando que tivemos mais ganhos que perdas, sabemos que valeu a pena. Esta dissertação deve-se a muitas pessoas especiais que me ajudaram de muitas maneiras e gostaria de agradecer a elas.

As minhas orientadoras Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marcia Ramos e Silva e Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Tulia Cuzzi, pela paciência, orientação e conhecimento que tive durante a realização deste trabalho. Além de duas excelentes profissionais que muito admiro tornaram-se para mim, talvez um dos maiores ganhos, amigas.

Ao curso de pós-graduação e em particular ao Prof. Dr Absalom Filgueira, por ter me dado a oportunidade do mestrado.

À Capes, por ter me fornecido a bolsa, que muito ajudou-me.

À Beth D'Avila e Antônia Ferreira, técnicas do laboratório de imunoistoquímica, porque sem elas não teria conseguido.

Ao amigo Cláudio Jacques, por ser meu companheiro direto de trabalho, compartilhando material, informações, desespero e estímulo.

Ao professor e amigo David Azulay, que sempre confiou em mim.

À Rosângela Nóe, pela análise estatística dos resultados.

Ao Dr. Flavio Luz, pela enorme ajuda na escolha da dissertação.

Ao professor Celso Sodré, por ser um profissional brilhante, tornou-se um estímulo a seguir sempre estudando para um dia me tornar um pouco competente como ele.

## RESUMO

---

### DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL DOS DENDRÓCITOS DÉRMICOS NO LÍQUEN PLANO ORAL

Ana Líbia Cardozo Pereira

**Introdução:** Líquen plano oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica relativamente comum que apresenta várias formas clínicas. Sua patogenia não está totalmente esclarecida, porém sabe-se que é mediada por linfócitos T (LT), com participação de citocinas, moléculas de adesão e outras células inflamatórias que culminarão nos achados clínicos e histopatológicos próprios. Neste contexto estão os dendrócitos dérmicos (DD) tipo I (Fator XIIIa+) e tipo II (CD34+).

**Objetivo e métodos:** Verificar a distribuição tecidual dessas células (DD), através da técnica de imunistoquímica em 23 biópsias de pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de LPO.

**Resultados:** Observou-se aumento significativo ( $p < 0,0001$ ) dos DD Fator XIIIa no córion superior em relação ao inferior. Essas células estavam distribuídas em quantidade acentuada na junção corion epitelial com estreita relação com o infiltrado inflamatório. Também foram vistos DD Fator XIIIa+ no córion inferior e no epitélio. Os DD CD34+ estavam distribuídos predominantemente no córion inferior ( $p < 0,020$ ) logo abaixo do infiltrado inflamatório com poucas células em localização subepitelial.



**Conclusão:** Os DD (FXIIIa+ e CD34+) estavam presentes nas lesões de LPO, porém com distribuição tecidual distintas, ou seja, os DD FXIIIa+ predominando no córion superior e os DD CD34+ no córion inferior. No córion superior, o infiltrado composto de células Fator XIIIa+ estava acentuado com predominância absoluta, enquanto as células CD34+ mostravam-se esparsas, também de modo absoluto. Esses achados indicam que os DD, especialmente o Fator XIIIa + por sua capacidade, já descrita, de expressar ICAM-1 e possivelmente TNF- , têm destaque na fisiopatogenia do LPO.

**Palavra-chave:** 1. líquen plano; 2. líquen plano bucal; 3. células dendríticas; 4. mucosa bucal.

Rio de Janeiro

Fevereiro//2004

**ABSTRACT**

---

TISSULAR DISTRIBUTION OF DERMAL DENDROCYTES IN  
ORAL LICHEN PLANUS

Ana Líbia Cardozo Pereira

Orientadores: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Ramos e Silva  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tullia Cuzzi Maya

**Introduction:** Oral lichen planus (OLP) is a relatively common inflammatory disease with a wide range of clinical forms. Its pathogenesis is not totally clear although it is known to be mediated by lymphocytes with the participation of cytokines and other inflammatory cells which are responsible for the clinical and histopathological findings. The dermal dendrocytes (DD) type I (FXIIIa+) and type II (CD34+) are included in this context.

**Objective and methods:** To describe the presence and tissue distribution of these cells, through immunohistochemical staining, in the 23 specimens from patients with clinical diagnostic and histopathological criteria of OLP.

**Results:** The FXIIIa+ DD were mainly located at the superficial corion ( $P < 0.0001$ ) as compared to the deeper portion of the connective tissue. These cells were distributed in great number throughout the epithelial-corion junction in close relation to the lymphocyte infiltrate. Moreover, Fator XIIIa+ DD were also seen in the deep corion and inside the epithelium. The CD34+ DD were distributed mostly

in the deep corion right below the lymphocyte infiltrate and few cells were seen in the subepithelial region.

**Conclusion:** The DD were present in OLP lesion, with distinct tissue distribution. The FXIIIa+ DD were predominant in the superficial corion while the CD34+ DD could be found mostly in the deep corion. The infiltrate composed by Factor XIIIa+ cells was pronounced with absolute predominance in the superficial corion, while CD34+ cells were sparse, also in an absolute pattern, in the same location. These findings indicate that DD, especially Fator FXIIIa+ for its already described ability to express ICAM-1 and possibly TNF- , play an important role in the immunologic mechanisms of OLP.

**Key-words:** 1) lichen planus; 2) lichen planus, oral; 3) dendritic cells; 4) mouth mucosa.

Rio de Janeiro

Fevereiro/2004

## SUMÁRIO

---

1. INTRODUÇÃO .....	17
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	19
2.1 LÍQUEN PLANO .....	19
2.2. LÍQUEN PLANO ORAL .....	20
2.2.1. EPIDEMIOLOGIA .....	20
2.2.2. CLÍNICA .....	21
2.2.3. HISTOPATOLOGIA .....	26
2.2.4. ETIOPATOGENIA .....	28
2.3. DENDRÓCITO DÉRMICO .....	32
2.4. DENDRÓCITO DÉRMICO E LÍQUEN PLANO ORAL .....	36
3. OBJETIVOS .....	38
4. METODOLOGIA .....	39
4.1. PACIENTES .....	39
4.2. SELEÇÃO DE MATERIAL .....	39
4.3. ANTICORPOS PRIMÁRIOS .....	40
4.4. MÉTODO IMUNOISTOQUÍMICO .....	40
4.5. ANÁLISE IMUNOISTOQUÍMICA .....	42
4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	42
5. RESULTADOS .....	43
5.1. ASPECTOS GERAIS .....	43
5.2. ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS .....	47
5.3. IMUNOISTOQUÍMICA .....	50

5.4. DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL DAS CÉLULAS FXIIIa+ .....	51
5.5. DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL DAS CÉLULAS CD34+ .....	51
5.6. ASSOCIAÇÃO DOS DD E FORMA CLÍNICA .....	59
5.7. ASSOCIAÇÃO DOS DD E ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS .....	60
6. DISCUSSÃO .....	61
7. CONCLUSÕES .....	69
8. SUGESTÕES .....	70
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	71
10. ANEXOS .....	81

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

---

CL	célula de Langerhans
DD	dendrócito dérmico
ELAM-1	molécula de adesão do leucócito endotelial
Fig	figura
ICAM-1	molécula de adesão intercelular
Ig	imunoglobulinas
IL	interleucinas
LP	líquen plano
LPO	líquen plano oral
LT CD4	linfócitos T cluster differentiation 4 +
LT CD8	linfócitos T cluster differentiation 8 +
MMP-9	metaloproteinase 9
OMS	organização mundial de saúde
PECAM -1	molécula de adesão plaqueta-célula endotelial
TNF-	fator de necrose tumoral alpha
VCAM-1	molécula de adesão da célula vascular

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura1. LPO.Forma reticular localizada na mucosa jugal.....	24
Figura 2. Forma mista (erosiva e placa) localizada nos lábios e mucosa jugal...	24
Figura 3. LPO. Forma em placa localizada na mucosa jugal.....	25
Figura 4. LPO. Forma em placa na língua.....	25
Figura 5. LPO. Forma atrófica.....	26
Figura 6. Possíveis mecanismos de apoptose no LPO.....	31
Figura7. Características dos dendrócitos dérmicos Fator XIIIa+.....	33
Figura 8. Possíveis funções imunológicas dos DD.....	36
Figura 9. Descrição dos anticorpos utilizados.....	40
Figura 10. Distribuição de 23 biópsias de LPO por sexo.....	43
Figura 11. Análise descritiva da idade.....	44
Figura 12. Distribuição de 23 biópsias de LPO por forma clínica.....	45
Figura 13. Distribuição das formas clínicas associadas.....	45
Figura 14. Distribuição das 23 biópsias de LPO conforme o local acometido.....	46
Figura15. Avaliação da presença de lesão de LP em outra localização que não a cavidade oral.....	46
Figura 16. Alteração vacuolar da camada basal (HE, objetiva 40x).....	47
Figura 17. Hiperkeratose compacta, hipergranulose, acantose irregular e infiltrado liquenóide (HE, objetiva 10x).....	48
Figura 18. Ceratinócitos apoptóticos (HE, objetiva 40x).....	48
Figura 19. Hiperkeratose e parakeratose irregular, infiltrado liquenóide e incontinência pigmentar. (HE, objetiva 10x).....	49
Figura 20. Detalhe da incontinência pigmentar (HE, objetiva 40x).....	49
Figura 21. Dendrócitos dérmicos FXIIIa+ predominando no córion superior ao inferior (Imunoperoxidase com AC 1 <sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 10x).....	52
Figura 22. Detalhe do córion papilar com muitas células FXIIIa+. (Imunoperoxidase com AC 1 <sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x) .....	52

Figura 23. Detalhe dos DD FXIIIa+ no córion superior (Imunoperoxidase com AC 1 <sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x).....	53
Figura 24. Detalhe dos DD FXIIIa+ no córion superior (Imunoperoxidase com AC 1 <sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x).....	53
Figura 25. DD FXIIIa+ formando atapetamento subepitelial e entre ceratinócitos. (Imunoperoxidase com AC 1 <sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x).....	54
Figura 26. DD FXIIIa+ observadas em maior número do córion superior, e em menor número, porém também presentes, no córion inferior. (Imunoperoxidase com AC 1 <sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 10x).....	54
Figura 27. DD FXIIIa+ no córion superior. (Imunoperoxidase com AC 1 <sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x). .....	55
Figura 28. Detalhe dos DD FXIIIa+ logo abaixo do infiltrado inflamatório. (Imunoperoxidase com AC 1 <sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x).....	55
Figura 29. DD FXIIIa+ formando atapetamento subepitelial. (Imunoperoxidase com AC 1 <sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x).....	56
Figura 30. DD CD34+ predominando abaixo do infiltrado inflamatório. (Imunofosfatase alcalina com ac1 <sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva 10x).....	56
Figura 31. Detalhe dos DD CD34+ no córion inferior. (Imunofosfatase alcalina com ac1 <sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva 40x).....	57
Figura 32. DD CD34+ em número acentuado no córion inferior. (Imunofosfatase alcalina com ac1 <sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva 40x).....	57
Figura 33. DD CD34+ predominando no córion inferior logo abaixo do infiltrado inflamatório. (Imunofosfatase alcalina com ac1 <sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva 10x).....	58
Figura 34. Detalhe do córion papilar mostrando apenas uma célula CD34+ no infiltrado inflamatório. (Imunofosfatase alcalina com ac1 <sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva 40x).....	58
Figura 35. Ausência de DD CD34+ no córion superior. (Imunofosfatase alcalina com ac1 <sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva 40x).....	59



**LISTA DE TABELAS E QUADROS**

---

Tabela 1. Distribuição 23 biópsias de LPO por faixa etária.....	44
Tabela 2. Avaliação das alterações histopatológicas observadas nas 23 biópsias de LPO.....	47
Tabela 3. Distribuição numérica e percentual dos DD Fator XIIIa + nas 19 amostras analisadas.....	50
Tabela 4. Distribuição numérica e percentual dos DD CD34 + nas 21 amostras analisadas .....	50
Tabela 5. Distribuição dos DD no córion inferior em relação a forma clínica (erosiva e não erosiva) .....	60
Quadro 1. Alterações histopatológicas por paciente .....	81
Quadro 2. Alterações imunológicas por pacientes.....	82

## 1 INTRODUÇÃO

---

Líquen plano oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica relativamente comum. Diferente do líquen plano com acometimento cutâneo, o qual em geral é auto limitado e acompanhado apenas de prurido, o líquen plano oral tem curso crônico, raramente apresenta remissão espontânea, e muitas vezes é acompanhado de desconforto e dor, além do potencial de transformação maligna (Setterfield et al. 2000; Sigurgeirsson & Lindelof 1991).

Sua etiologia permanece obscura, entretanto pesquisas recentes sugerem que mecanismos imunológicos são fundamentais para iniciação e perpetuação do quadro clínico.

Os dendrócitos dérmicos (DD) são células derivadas da medula óssea, distintas das células de Langerhans, que apresentam características semelhantes à dos fagócitos mononucleares (monócito/macrófago). Encontram-se aumentados em processos inflamatórios crônicos, principalmente os mediados por linfócitos T (Cerio et al. 1990), e podem exercer atividades imunológicas e não imunológicas. Basicamente dois tipos de DD foram identificados através da imunoistoquímica: os positivos para o fator XIIIa da coagulação, também designados DD tipo I e os positivos para o antígeno CD34, ou DD tipo II.

Estudos recentes têm tentado relacionar essas células com processos inflamatórios de origem imunológica, entre elas o LPO, e com isso elucidar alguns pontos obscuros na fisiopatogenia desta doença.

Devido à participação dos DD na fisiopatogenia dos processos inflamatórios mediados por LT e pela sua presença na mucosa oral inflamada e não inflamada, acredita-se que os DD tenham papel importante da patogenia do LPO.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1- LIQUEN PLANO

Líquen plano (LP) é uma doença inflamatória, crônica, que acomete pele, mucosas, couro cabeludo e unhas. Foi inicialmente descrita por Erasmus Wilson, em 1869, (Wilson 1869) e desde então vem sendo estudada por muitos pesquisadores em todo o mundo. É considerada comum, porém a sua prevalência, varia conforme os vários estudos e populações envolvidas. Acredita-se que atinja, menos que 1% da população mundial, sem diferente prevalência nos dois sexos (Boyd & Neldner 1991). A idade de acometimento varia de 8 a 76 anos, com pico entre 20-49 anos (Bhattacharya et al. 2000). A lesão clássica de líquen plano caracteriza-se por pápulas violáceas, achatadas e poligonais. Na sua superfície encontram-se uma trama reticulada ou puntuada, fina, denominada estrias de Wickham. As lesões são simétricas e bilaterais, envolvendo preferencialmente, as superfícies flexoras dos punhos, braços e pernas. A face, palmas e plantas, com freqüência estão poupadas.

As lesões mucosas no LP podem ocorrer concomitantes às lesões cutâneas ou isoladamente. A mucosa oral e genitália são as mais acometidas, porém casos de líquen plano na mucosa nasal, esôfago, laringe, estômago e ânus também já foram descritos (Scully & el-Kom 1985).

## 2.2-LÍQUEN PLANO ORAL

### 2.2.1- EPIDEMIOLOGIA

Líquen plano oral é considerado uma das doenças inflamatórias mais freqüentes da mucosa oral, (Roitberg-Tambur et al. 1994) atingindo 0,5-2,2% da população, com uma incidência semelhante a de doenças como psoríase e alopecia areata (Axell 1987; Axell & Rundquist 1987; Bouquot & Gorlin 1986). As mulheres são mais afetadas que os homens em todas as faixas etárias e a idade média de aparecimento das lesões orais é de 57,2 anos no sexo feminino, enquanto no masculino é de 51,8 anos (Myers et al. 2002).

Essa diferença na faixa etária entre os sexos também foi verificada por Eisen em um recente estudo epidemiológico com 723 pacientes. As idades variavam de 13 a 82 anos; sendo a idade média das mulheres no momento do diagnóstico de 57 anos e dos homens, 47. Dos 723 pacientes entrevistados, 544 (75%) eram do sexo feminino e apenas 179 (25%) eram do sexo masculino (Eisen 2002). Apesar de poder ocorrer em crianças, é raro e, em geral, passa despercebido, sendo inicialmente tratado como candidíase ou estomatite aftosa recorrente. Não há predileção quanto à raça.

As lesões orais podem acompanhar o quadro de líquen plano cutâneo ou ocorrer isoladamente. Em um estudo realizado em Singapura com 72 pacientes com líquen plano, foi observado que 29% dos pacientes apresentavam lesões orais concomitante ao quadro cutâneo, e 22% apresentavam exclusivamente lesões orais (Vijayasingam et al. 1988). Esses dados foram concordantes com outra investigação na qual a incidência de pacientes com apenas lesões orais foi de 25,7% (La Nasa et al. 1995). Entretanto, quando a queixa inicial do paciente é a

lesão oral, a concomitância de lesão cutânea é ainda menor (cerca de 15%) (Eisen 1999)

É considerado caso de LP familiar quando dois ou mais membros de uma mesma família são afetados. Apesar de haver cerca de 100 casos descritos na literatura, (Porter et al. 1997) esse número ainda é pequeno, levando em consideração que a doença pode acometer até 2% da população. Casos de LP familiar têm apresentação peculiar, acometendo indivíduos mais jovens, quadro clínico disseminado e com tendência a recidivas (Kofoed & Wantzin 1985).

### 2.2.2 CLÍNICA

O LPO pode ocorrer em qualquer segmento da mucosa oral, apesar de ser mais freqüente na mucosa jugal, seguido em ordem de freqüência pela gengiva, língua, palato, lábios e assoalho da boca (Lozada-Nur & Miranda 1997). As lesões na gengiva, língua e palato ocorrem com maior freqüência nas formas erosivas e atróficas do LPO (Bagan-Sebastian et al. 1992).

Existem muitas classificações para as formas clínicas do LPO. Seis diferentes tipos de lesão oral foram descritos: reticulada, erosiva, placa ou hipertrófica, atrófica, papular (ou papulosa) e bolhosa (Andreasen 1968). Eisen propôs uma classificação mais simples com apenas três tipos de lesões: reticulada, incluindo aspecto arboriforme, placas e pápulas; atrófica ou eritematosa; e erosiva, incluindo as formas ulceradas e bolhosas (Eisen 2002). Silverman e colaboradores também propõe três formas clínicas: reticulada, atrófica e erosiva; (Silverman et al. 1991) enquanto Bagan Sebastian e colaboradores acredita que o LPO possa ser classificado apenas como reticular e atrófico-erosivo (Bagan-Sebastian et al.

1992). Hedberg e colaboradores, do ponto de vista histopatológico, subdividem o LPO nas formas erosivas e não erosivas (Hedberg et al. 1986). Já a OMS classifica o líquen plano oral em sete tipos: reticulada, erosivo, placa ou hipertrófico, atrófico, papuloso, ulcerado e bolhoso (Chaiyarit et al. 1999). Entretanto, o que se observa com maior frequência na prática, são pacientes com mais de uma forma clínica simultaneamente (Thorn et al. 1988).

Na maioria dos estudos, a forma reticulada (Fig 1) foi considerada a mais frequente. Apresentam-se como lesões brancas, lineares de aspecto rendilhado ou arboriforme, correspondente às chamadas estrias de Wickham do LPC. Essas estrias são, na maioria das vezes patognomônicas da doença e também podem ser observadas na periferia das lesões erosadas ou atróficas (Miles & Howard 1996). Caracteristicamente as lesões são bilaterais e simétricas.

Para outros autores, (Silverman et al. 1985; Silverman et al. 1991; Silverman & Bahl 1997) a forma erosiva (Fig. 2) foi encontrada com maior frequência. Clinicamente, as lesões erosadas caracterizam-se por áreas pequenas ou grandes de erosão ou úlcera, cobertas por uma pseudomembrana (Lozada-Nur & Miranda 1997). São extremamente dolorosas e passíveis de transformação maligna (Marder & Deesen 1982). O curso clínico e a sua apresentação podem mimetizar muitas outras doença, como eritema multiforme, lúpus eritematoso, pêfigo vulgar e penfigóide cicatricial.

A forma em placa ou hipertrófica (Fig. 3 e 4) tem aspecto clínico semelhante à leucoplasia e desta deve ser diferenciada através do exame histopatológico. A língua e bochechas são os locais de predileção (Miles & Howard 1996).

As lesões atróficas apresentam-se como áreas de eritema difuso com estrias brancas na periferia. Quando acometem a língua causam despilação (Fig. 5).

Em geral, acarretam bastante desconforto para o paciente (Edwards & Kelsch 2002). Sua localização na gengiva é comum, sendo chamado de gengivite descamativa. Essa manifestação clínica, não é exclusiva do LPO, podendo ocorrer em outras doenças como o pêfigo vulgar, penfigóide e lúpus eritematoso (Eisen 2003).

Já as lesões bolhosas são raramente observadas porque as bolhas na cavidade oral rompem com facilidade, deixando apenas área erodada.

A rara forma papulosa é caracterizada por pápulas brancas, levemente elevadas de aproximadamente 0,5-1,0mm de diâmetro (Petrou-Amerikanou et al. 1998).

A sintomatologia geralmente está diretamente relacionada com a gravidade das formas de LPO, que vai desde a menos sintomática (reticulada) até a forma mais dolorosa (erosiva) (Chainani-Wu et al. 2001).

Fatores irritantes, como o fumo, restaurações de metal, trauma mecânico por mordedura ou por uso de prótese, funcionam como fenômeno de Koebner, exacerbando a doença (Eisen 2002).

A remissão espontânea é rara, em especial, nas formas atróficas e erosivas. Silverman e colaboradores, em 1985, realizaram um trabalho com 570 pacientes e, posteriormente em 1991, com 214 pacientes, onde a maioria apresentava a forma erosiva ou atrófica de LPO. Houve uma estimativa de resolução espontânea em apenas 2,8% e 6,5 respectivamente, após acompanhamento de 7,5 anos (Silverman et al. 1985; Silverman et al. 1991).



Figura 1. LPO. Forma reticulada localizada na mucosa jugal.

Figura 2. LPO. Forma mista (erosiva e placa) localizada nos lábios e mucosa jugal.

Figura 3. LPO. Forma em placas localizada na mucosa jugal

Figura 4. LPO. Forma em placa na língua.

Figura 5. LPO. Forma atrófica. Nota-se ausência das papilas da língua.

### 2.2.3 HISTOPATOLOGIA

O diagnóstico de líquen plano oral não pode ser feito levando-se em consideração apenas os aspectos clínicos porque muitas doenças na mucosa oral, como lúpus, leucoplasia e até carcinoma espinocelular, são semelhantes clinicamente. Por esta razão, a histopatologia é essencial (Gorsky et al. 1996).

Os achados histopatológicos adotados pela OMS (Kramer et al 1978) para o diagnóstico do LPO compreendem (1) hiperqueratose e/ou parakeratose, (2) degeneração hidrópica da camada basal, (3) ampla faixa de infiltrado inflamatório adjacente e inferior ao epitélio; (4) acantose irregular, (5) presença/aumento da

camada granulosa; (6) comprimento epitelial variável com atrofia ocasional; (7) corpos de Civatte na camada basal ou córion superficial e (7) faixa estreita de material eosinofílico na zona da membrana basal. Entretanto, nem todos os autores utilizam esses critérios. Segundo Lever, o diagnóstico de líquen plano pode ser feito em mais de 90% dos casos utilizando-se apenas os achados de hiperqueratose e/ou parakeratose, hipergranulose focal, acantose irregular, vacuolização da camada basal e infiltrado inflamatório em faixa na derme papilar (Lever WF 1991). Contudo, no LP de mucosa existem algumas peculiaridades. A ceratinização de áreas não ceratinizadas e aparecimento de camada granulosa são sinais importantes para o diagnóstico de LPO, ou seja, a parakeratose, que na maioria dos casos de LP cutâneo está ausente, predomina no LPO sobre a ortokeratose, e a camada granulosa, que usualmente não está presente na mucosa normal, pode ser observada, apesar de não apresentar o típico padrão em cunha (Alfaro 2000). A acantose pode ser discreta sem o padrão característico de “dente de serra” (Abbey 1971; Jungell et al 1987). Outro achado importante é a necrose de ceratinócitos ou apoptose. Os corpos colóides ou corpúsculos de Civatte correspondem a ceratinócitos basais que sofreram degeneração (Rogers & Jordon 1977). A incontinência pigmentar deve-se a incapacidade das células basais de armazenar a melanina, após serem danificadas.

Algumas vezes o exame histopatológico apresenta um padrão insuficiente para confirmar o diagnóstico de LPO ou pode representar apenas um processo inflamatório crônico não específico, especialmente nos casos de superposição por *Cândida* ou nos processos ulcerados (Edwards & Kelsch 2002).

#### 2.2.4- ETIOPATOGENIA

Apesar da etiopatogenia do LPO ainda não estar totalmente esclarecida, algumas hipóteses imunológicas estudadas são cruciais para a compreensão da doença:

1. Os ceratinócitos basais envolvidos na doença provavelmente expressam antígenos externos ou *self* na sua superfície, ou ambos (Thornhill 2001). Os antígenos externos implicados podem ser alimentos, flora bacteriana, candidíase oral, doença hepática, como hepatite C, fumo, alergia de contato pela amálgama dentária e trauma (Rozycki et al. 2002). Esses antígenos funcionariam como haptenos e ativariam os LT após ligarem-se às células apresentadoras de antígenos.

2. O infiltrado inflamatório do LPO é composto predominantemente por linfócitos, além de macrófagos e dendrócitos Fator XIIIa+ (Lozada-Nur & Miranda 1997). Os linfócitos T predominam no infiltrado sobre os linfócitos B. Os linfócitos T CD4+ (auxiliar) são mais freqüentes do que os linfócitos T CD8+ (citotóxico) no início, porém com a progressão da doença, há um acúmulo de LT CD8+. Este fato é consistente com o reconhecimento e apresentação do antígeno e ativação de linfócitos (função do LT CD4+) durante os primeiros estágios da doença e dano celular (induzido por LT CD8+) presente nos estágios mais avançados (Rodriguez-Nunez et al. 2001). Além disso, estudos demonstram aumento de células CD8+ na lâmina própria e próximo à membrana basal lesionada, corroborando para a importância dessas células na patogênese da doença (Deguchi M 2001; Sugerman et al. 2002). A maioria dos clones citotóxicos são CD8+ e os não citotóxicos são CD4+ (Sugerman et al. 2000).

3. Há aumento significativo de apoptose nas lesões de LPO, especialmente em associação ao infiltrado inflamatório (Bloor et al. 1999). A apoptose como um mecanismo potencial para a destruição celular, também foi comprovada por outros autores (Dekker et al. 1997; Sklavounou et al. 2000).

4. Há um aumento local na expressão de citocinas e também de moléculas de adesão alteradas. Muitas citocinas produzidas pelos LT ativados e também pelos ceratinócitos estão envolvidas na gênese da doença. Surgermam e colaboradores observaram aumento na concentração plasmática de TNF- $\alpha$  no pacientes com LPO, sugerindo sua participação na patogênese da doença (Sugermann et al. 1996). O TNF- $\alpha$  é produzido por linfócitos ativados, macrófagos e mastócitos (Jontell et al. 1986) e parece ser responsável direto pela apoptose dos ceratinócitos, além de favorecer a migração do infiltrado inflamatório; enquanto a metaloproteinase-9 (MMP-9) secretada pelos LT, degrada as proteínas da membrana basal, favorecendo a migração do infiltrado para a epiderme (Zhou et al. 2002). Outras citocinas envolvidas são; IL-2, IL-4, IL-10, INF- $\gamma$  e TGF- $\beta$  1 (Jacques et al 2003). A produção local de citocinas tem papel importante na perpetuação da lesão de LPO. Moléculas de adesão, como ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 e ELAM-1, também foram descritas como possíveis responsáveis pela fisiopatogenia da doença (Lozada-Nur & Miranda 1997; Walton et al. 1998).

5. Há aumento quantitativo e de tamanho dos mastócitos próximos às células nervosas, vasos sanguíneos e membranas basais (Zhao et al. 1997). Alguns autores sugerem a participação direta dos mastócitos na destruição da membrana basal ou indiretamente, através da ativação da secreção de MMP-9 pelos LT e liberação de enzimas e aminas vasoativas (Zhao et al. 1998; Zhou et al. 2002).

6. Não há participação de imunoglobulinas circulantes contra antígenos epiteliais (Ingafou et al. 1997).

7. Muitos estudos têm demonstrado a associação dos genes HLA com o LPO. Acredita-se que o HLA envolvido possa estar relacionado com a forma clínica de líquen plano (cutâneo, oral, erosivo, bolhoso, etc.), assim como a população estudada (Ognjenovic et al. 1998; Ognjenovic et al. 1998; Ognjenovic et al. 1998).

Outro aspecto interessante da etiopatogenia do LPO é a associação com fatores emocionais. Entretanto alterações psicológicas não parecem constituir um fator etiológico direto para a doença (Vallejo et al. 2001) ou mesmo consequência, apesar dos pacientes com diagnóstico de LPO, especialmente as formas erosivas, apresentarem mais ansiedade e depressão que o grupo controle (Rojo-Moreno et al. 1998).

Algumas drogas de uso tópico ou sistêmico têm sido descritas como responsáveis pelo aparecimento de lesões liquenóides. Entre as mais citadas estão os anti-inflamatórios não hormonais (NSAIDs), antimaláricos; hipoglicemiantes orais, anti-hipertensivos, diuréticos, ouro; penicilamina, e metais pesados (McCartan & McCreary 1997).

Em síntese, acredita-se que haja, à principio uma reação de hipersensibilidade, onde as células T são ativadas após sua ligação com os receptores do complexo de histocompatibilidade major/antígeno nas células apresentadoras de antígeno, com consequente produção de linfocinas e migração de infiltrado inflamatório para o local. (Lozada-Nur & Miranda 1997). Com a evolução do processo, as células T citotóxicas antígeno-específicas, ao se ligarem aos ceratinócitos basais, levam ao dano celular. Para que essa ligação ocorra, há necessidade de suporte das moléculas acessórias como ICAM-1 (Thornhill 2001).

O processo pelo qual ocorre a apoptose ainda é desconhecido. Sugermann e colaboradores acreditam que o TNF- $\alpha$  secretado pelo LT ligue-se no receptor TNF-R1 na superfície dos ceratinócitos, ativando a cascata das caspases, resultando em apoptose. Outras hipóteses seriam a ativação da cascata das caspases através da ligação do CD95L (Fas ligante) do LT com CD95 (Fas) na superfície celular ou a liberação de “granzymes” e “perforin” pelos LT. Fig. 6 (Sugerman et al. 2000).

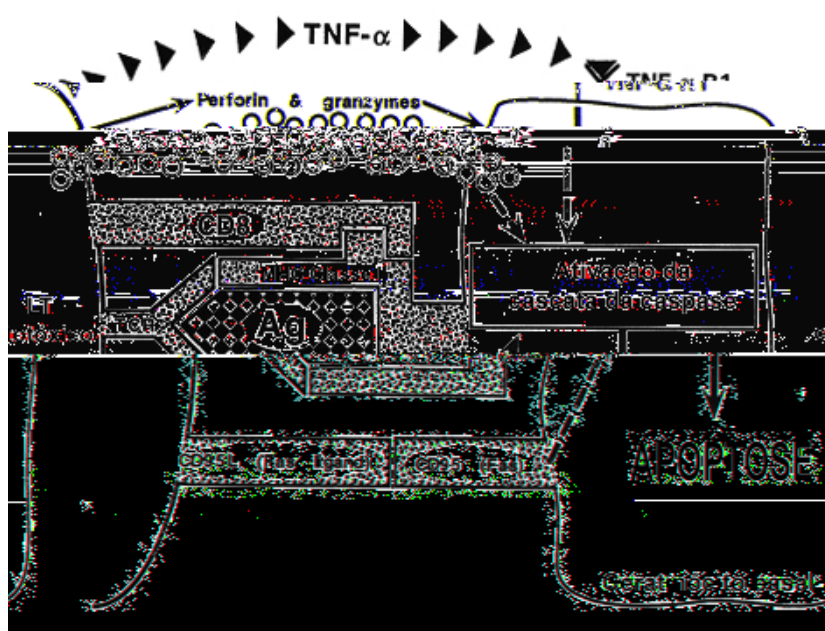


Fig 6- Possíveis mecanismos de apoptose no LPO. Ag= antígeno; LT= linfócito T; MHC= complexo major de histocompatibilidade; TCR= antígeno receptor de célula T. Com autorização dos autores e editora (Sugerman et al. 2000)

A destruição da membrana basal é um fator significativo no LPO e parece estar relacionada à produção de MMP-9 secretada pelos LT, que degrada as proteínas da membrana basal, favorecendo a migração do infiltrado para a epiderme, (Zhou, et al. 2002) e levando a novas apoptoses.



### 2.3- DENDRÓCITOS DÉRMICOS

O Fator XIIIa é uma pró-transglutaminase plasmática importante para a cascata de coagulação, produção de colágeno pelo fibroblasto e ligação da fibrina com fibronectina e colágeno. Sua diminuição nos pacientes com doença hepática levou à necessidade de investigação do local onde esse fator era sintetizado. Por conseguinte essas células FXIIIa positivas foram inicialmente observadas ao redor do espaço porta (Suvarna & Cotton 1993). A princípio, levando em conta seu aspecto morfológico quando embebidas em parafina, essas células foram consideradas como fibroblastos.

Em 1986, Headington descreve a presença na derme normal de células de aspecto estrelado, dendrítico, porém com características histoenzimáticas, imunoistoquímicas e ultraestruturais que as diferenciam dos fibroblastos e das células de Langerhans. Essas células foram por ele chamadas de dendrócitos dérmicos (Headington 1986). Mais tarde, Cério e colaboradores detectaram a presença de células dérmicas de morfologia dendrítica positivamente coradas pelo Fator XIIIa. Com base em seu aspecto morfológico, as células FXIIIa+ foram correlacionadas aos DD descritos anteriormente por Headington e, a partir de então, o FXIIIa foi considerado o marcador imunoistoquímico para essas células (Cerio et al. 1988).

Outros autores observaram que a maioria dessas células, além de presentes na derme papilar e reticular alta, apresentava estreita relação com os vasos sanguíneos e tinham aspecto morfológico semelhante ao tecido mononuclear fagocitário (macrófago/monócito) (Sontheimer et al. 1989). Essas células seriam

derivadas da medula óssea (HLE-1 +) e co-expressavam marcadores para células apresentadoras de antígenos, macrófagos ou monócitos (HLA DR+, LFA-I+, HLA-DQ+, OKM5, MoI+, Mono-I+, Leu M3+) (Cerio et al. 1989).

Para alguns autores, os DD seriam precursores imaturos das células de Langerhans; (Lappin et al. 1996) entretanto como os macrófagos, eles não mostram grânulos de Birbeck à microscopia eletrônica (aspecto ultraestrutural), o que fala contra essa hipótese (Sontheimer et al. 1989).

Ultraestruturalmente, os DD Fator XIIIa+ apresentam um núcleo de aspecto cerebriforme e uma membrana celular enrugada. O citoplasma é escuro e contém mitocôndrias e lisossomos (Suvarna & Cotton 1993).

Na pele e mucosa oral normal localizam-se na derme superior em associação com colágeno, e especialmente vasos sangüíneos (Regezi et al. 1992). Na pele inflamada encontram-se na derme ao redor de vasos superficiais e do infiltrado inflamatório, e na epiderme em associação com linfócitos (Cerio et al. 1989; Katou et al. 2000).

<b>Figura 7 - Características dos dendrócitos dérmicos Fator XIIIa+</b>
HLA DR+
Distribuição predominantemente na derme papilar ao redor dos vasos
Origem na medula óssea
Marcador de monócito e macrófago

A função imunológica dos dendrócitos dérmicos vem sendo estudada por muitos autores. Cério e colaboradores sugerem que os dendrócitos dérmicos compreenderiam uma população pluripotencial com capacidade para exercer função de macrófagos, células apresentadoras de antígenos, e talvez até diferenciação em células de Langerhans quando migram para a epiderme. Em seu estudo realizado em 1989, os autores observaram que, na pele inflamada os DD expressavam ICAM-I após serem estimulados pelo IFN- $\gamma$  (Cerio et al. 1989). Como já descrito anteriormente, a expressão de ICAM-I facilita o transporte de linfócitos T para os tecidos e sua ligação com ceratinócitos.

Sua capacidade fagocítica foi demonstrada por Headington; (Headington 1986) e comprovada por Cério 1990 o qual também observou proliferação dessas células em processos inflamatórios (Cerio et al. 1990). Apesar de não comprovado, os DD podem ser capazes de fagocitar o complexo antígeno-anticorpo (Headington & Cerio 1990) e *in vitro* são tão potentes como as células de Langerhans na capacidade de apresentação de antígeno (Nestle et al. 1998). Há ainda a hipótese que os DD estimulariam a migração de linfócitos T, através da produção de TNF  $\alpha$ , (Nickoloff et al. 1990) fato observado na psoríase.

Os DD parecem ter estreita relação com os mastócitos, tanto em relação a sua localização próxima a essas células na derme, como por sua possível ativação e proliferação após degranulação dos mastócitos e liberação do TNF  $\alpha$  (Sueki et al. 1993; Yoo et al. 1998). Os DD apresentam ainda capacidade, *in vitro*, para alterar sua forma ficando mais arredondada semelhante ao monócito, novamente os mastócitos parecem estar envolvidos neste processo (Monteiro et al. 2000).

Regezi e colaboradores, em 1992, observaram que uma outra célula dendrítica semelhante ao DD Fator XIIIa+ estava presente na derme reticular e na

submucosa profunda normal. Esta célula apresentava antígeno para CD34, uma glicoproteína encontrada nas células hematopoiéticas progenitoras. Na derme, CD34 é expresso pelas células endoteliais, células de aspecto fusiforme ao redor de estruturas anexiais e células dendríticas localizadas na profundidade (Cohen et al 1997). Os autores passaram a se referir a essas células dendríticas como DD tipo II, enquanto DD tipo I refere-se ao Fator XIIIa+ (Regezi et al. 1992). Sua função ainda permanece obscura e não há indícios de que essas células contribuam para o processo inflamatório. Para alguns autores, as células CD34+ podem representar uma reserva de células multipotenciais do estroma com capacidade de migração tecidual nos casos de inflamação e reparo (Silverman & Brustein 1996).

Outros marcadores antigênicos para os DD, que não o Fator XIIIa+ como HLA-DR, HLA-DQ, Leu M3 (CD14), CD36 (OKM5), Mono1, Mo1 também são descritos, porém são menos específicos (Cerio et al. 1989).

Recentemente, Monteiro e colaboradores detectaram, através de técnica de imunistoquímica, o receptor GPIIb do fator de von Willebrand (vWF), que segundo os autores seriam um marcador mais específico e sensível para o dendrócito dérmico Fator XIIIa+ e CD34 (Monteiro et al. 2000). Esses mesmos autores demonstraram maior expressão do receptor GPIIb nos DD após degranulação mastocitária por um mecanismo possivelmente independente do TNF .

<b>Figura 8 - Possíveis funções imunológicas dos DD</b>
Apresentação de antígeno
Diferenciação para célula de Langerhans ?
Aumento da expressão de ICAM-1
Estímulo para migração de LT
Estimulo para expressão de TNF ?
Capacidade fagocítica?

Além de sua função imunológica, os DD parecem ter um importante papel na patogênese de alguns tumores de proliferação do tecido conjuntivo como dermatofibroma, (Cerio et al. 1989) neurofibroma, granuloma piogênico, granuloma anular, histiocitoma, (Regezi et al. 1992) assim como no processo de reparo e remodelação de tecidos (Lappin et al. 1996; Monteiro et al. 1999).

#### 2.4. DENDRÓCITOS DÉRMICOS E LÍQUEN PLANO ORAL

Como já descrito anteriormente, as células dendríticas da pele parecem ter importante papel na resposta inflamatória de algumas doenças, incluindo o LPO. A primeira célula dendrítica estudada no contexto do LPO foi a célula de Langerhans (Bhan 1981). Com a observação de novas células dendríticas da pele, pareceu provável que também essas novas células teriam alguma importância na patogenia dessas doenças.

Akasu e colaboradores, em 1993 (Akasu 1993), demonstraram aumento de DD Fator XIIIa na derme de pacientes de LP, forma cutânea, sugerindo sua participação no processo de destruição da membrana basal. Esses achados foram confirmados mais tarde por Deguchi, que observou aumento dessas células dendríticas na derme superficial, junção dermo-epidérmica, ao redor de vasos e na derme profunda entre os feixes colágenos (Deguchi et al. 2002).

Regezi, em 1994, avaliou o material de biópsia de 16 pacientes com diagnóstico de LPO forma reticular. Foi realizado imunoistoquímica para pesquisa de DD Fator XIIIa+, antígenos que podem ser expressos por outras células dendríticas (CD36+, proteína S-100, CD68) CD18 e ICAM-1. A própria mucosa adjacente a lesão foi utilizada como controle. Nesse estudo, os autores observaram aumento significativo dos DD Fator XIIIa+, tanto em número quanto no tamanho. Essas células estavam distribuídas na lâmina própria e no tecido conectivo diretamente subjacente ao infiltrado inflamatório linfocitário (Regezi et al 1994). Até hoje, nenhum estudo foi realizado considerando o LPO e DD CD34+.

### 3. OBJETIVOS

---

1. Verificar a presença de dendrócitos dérmicos (FXIIIa+ e CD34+) nas biópsias de LPO.
2. Descrever a distribuição tecidual dessas células nas biópsias analisadas.

## 4. METODOLOGIA

---

### 3.1- PACIENTES

Foi realizado um estudo retrospectivo com 23 biópsias de pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de líquen plano oral.

Foram registradas as informações referentes ao sexo, idade de aparecimento das lesões, forma clínica e local acometido.

### 3.2- SELEÇÃO DE MATERIAL

As biópsias foram provenientes do ambulatório de dermatologia oral, do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, e do ambulatório de patologia oral, do serviço de Odontologia, ambos da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Foram analisadas, á princípio, 32 biopsias que foram selecionadas segundo os critérios histopatológicos e imunoistoquímicos referidos a seguir.

Para o diagnóstico histopatológico de LPO foi utilizado o seguinte critério:

Presença de pelo menos 3 das 5 seguintes alterações histopatológicas:

- (a) disceratose (hipergranulose e/ou paraceratose);
- (b) necrose de ceratinócito (corpos de Civatte);
- (c) infiltrado liquenóide;
- (d) vacuolização da camada basal e;
- (e) incontinência pigmentar.



Os cortes histológicos que apresentavam pouco córion (estroma conjuntivo frouxo subjacente ao epitélio das mucosas) foram excluídos, pois a técnica de imunistoquímica para os DD estaria prejudicada.

### 3.3- ANTICORPOS PRIMÁRIOS

Os anticorpos primários utilizados, sua origem, diluição e outras especificações estão descritas na figura abaixo:

Anticorpos primários	Origem	Diluição	Outras especificações
FXIIIa	Calbiochem- Novabiochem Co; La Jolla, CA	1:200	anticorpo policlonal feito em coelho
CD34	HPCA-1, Becton- Dickinson, Sn Jose, CA	1:50	anticorpo monoclonal feito em camundongo

Figura 9. Descrição dos anticorpos utilizados.

### 3.4- MÉTODO IMUNOISTOQUÍMICO

Os protocolos de imunistoquímica foram aqueles já utilizados pelo setor de imunistoquímica do Serviço de Anatomia Patológica do HUCFF/UFRJ.

Os cortes histológicos foram colocados em estufa a 60°C por 30 minutos e a seguir desparafinizados em xilol em três etapas de 5 minutos cada, com posterior rehidratação em soluções alcoólicas e água destilada.

Protocolo para o anticorpo CD34 - As lâminas foram colocadas em tampão citrato (ac. cítrico 2.10g/1l água) em panela de pressão até início de ebulição para a recuperação antigênica. Posteriormente, os cortes histológicos foram incubados com soro normal bovino (B.S.A) por 45 minutos para inibir a ligação inespecífica de imunoglobulinas, e a seguir adicionado anticorpo primário, por 12 horas a 4°C. Por último, foi adicionado anticorpo secundário conjugado por 30 minutos, e após a lavagem com tampão foi aplicado o cromógeno. A reação positiva para o anticorpo CD34 foi detectada pelo sistema avidina-biotina-fosfatase alcalina (Vector Laboratory) e a atividade enzimática, revelada pelo vermelho-naftol (Sigma Chemical Co.). Os cortes foram contra-corados com hematoxilina de Mayer. A montagem das lâminas foi feita com glicerol.

Protocolo para o anticorpo FXIIIa – O bloqueio inicial foi feito utilizando albumina bovina (B.S.A), e a seguir adicionamos anticorpo primário por 12 horas a 4°C. Os cortes foram ainda incubados com anticorpo biotilado de cabra anti-coelho (Vector Laboratory) por 45 minutos. Antes da etapa do bloqueio de reações inespecíficas, os cortes reagiram com solução de TARGET (retrieval solution) por 40 minutos a 97 °C. A reação positiva para o anticorpo Fator XIIIa foi detectada pelo sistema estreptovidina-peroxidase e a atividade enzimática, revelada pelo DAB (diaminobenzidina). Os cortes foram contra-corados com Giemsa. A montagem das lâminas foi feita com bálsamo do Canadá, após serem desidratados.

Todos os procedimentos foram realizados à temperatura ambiente, excetuando os acima especificados. Todos os anticorpos foram diluídos em solução tampão TRIS pH7,0 + BSA. Entre as diferentes incubações, foram feitas lavagens com tampão TRIS.

### 3.5- ANÁLISE IMUNOISTOQUÍMICA

Foram considerados os casos nos quais pelo menos quatro campos histológicos com objetiva de aumento de 40x pudessem ser analisados. Para efeito de semiquantificação do infiltrado adotamos a classificação seguinte:

Esparso – menos de 20 células nos 4 campos;

Acentuado – mais de 21 células nos 4 campos

Para a imunistoquímica do DD FXIIIa +, 4 lâminas apresentaram material insuficiente e por isso foram descartadas, restando apenas 19 lâminas para a análise deste DD.

### 3.6- ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada pelo *teste exato de Fisher* para associação entre variáveis qualitativas e pelo *teste de McNemar* para verificar se existe variação significativa na contagem de FXIIIa (ou CD34) de uma posição para outra. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software estatístico SAS<sup>®</sup> System.

## 5. RESULTADOS

---

### 4.1- ASPECTOS GERAIS

Como pode ser observado na figura 10, a maioria dos pacientes era do sexo feminino, com apenas 2 casos do sexo masculino. A média de idade, levando em consideração o início da doença, foi de 54,7 anos, (Fig. 11) com a maioria dos pacientes na faixa etária de 51 a 70 anos. (TAB 1)

Figura 10. Distribuição de 23 biópsias de LPO por sexo.

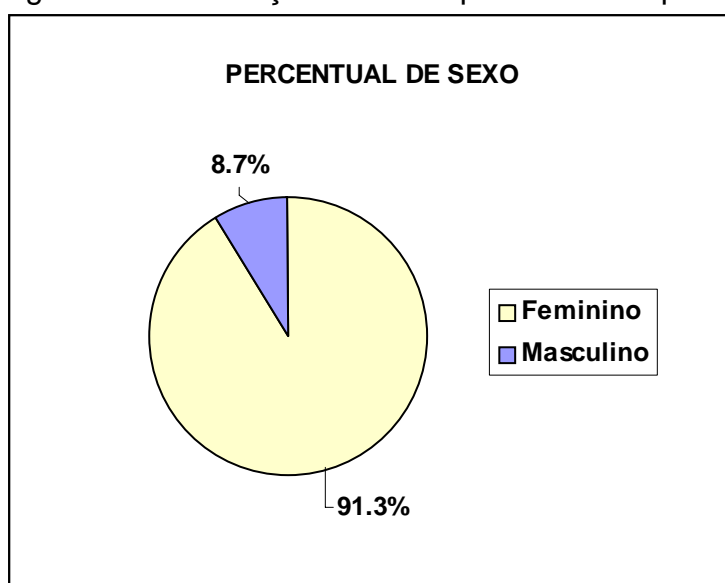


FIGURA 11. Análise descritiva da idade.

Variável	n	Média	D.P.	Mínimo	Máximo
Idade (em anos)	23	54,7	15,0	25	86

TABELA 1

## DISTRIBUIÇÃO 23 BIÓPSIAS DE LPO POR FAIXA ETÁRIA

FAIXA	n	%
20 -30 anos	1	4,34
31 - 40 anos	4	17,39
41 - 50 anos	2	8,69
51 - 60 anos	8	34,78
61 - 70 anos	6	26
> 70 anos	2	8,69

Em relação à forma clínica, encontrou-se maior freqüência das formas reticulada e em placa, seguidas da erosiva. (Fig 12) Entre os casos estudados não foram observadas as formas atrófica e bolhosa. Os pacientes que apresentavam mais de uma forma clínica concomitante foram descritos como tendo uma forma mista, e representaram 39,1% das amostras (9 casos). As formas clínicas onde foram observadas associações com maior freqüência foram: reticular e em placa que, por conseguinte, foram as formas mais freqüentes.(Fig. 13)

Figura 12. Distribuição de 23 biópsias de LPO por forma clínica

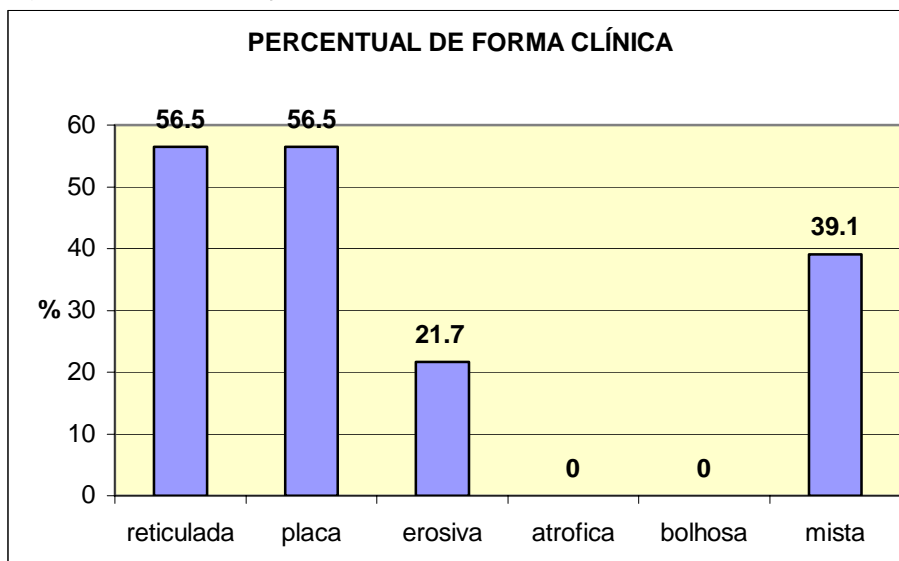
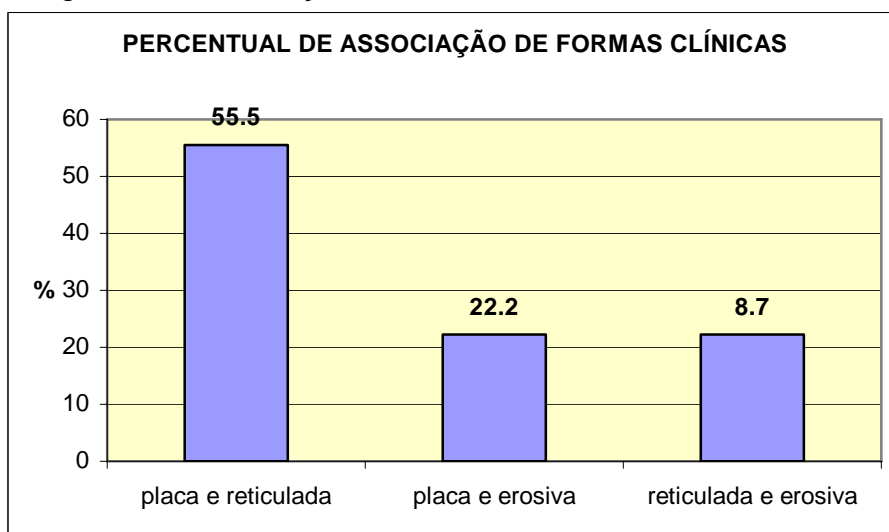
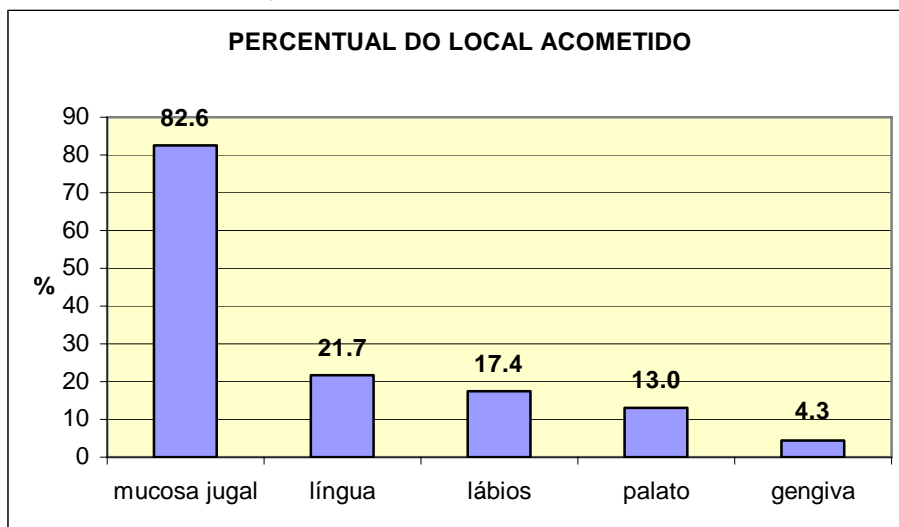


Figura 13. Distribuição das formas clínicas associadas



A mucosa jugal foi o local de predileção independente da forma clínica, seguida da língua, lábios, palato e gengiva. (Fig. 14)

Figura 14. Distribuição das 23 biópsias de LPO conforme o local acometido.



Outro aspecto analisado foi a presença de LP em outra localização simultaneamente a lesão oral. Dos 18 pacientes estudados, 9 (50%) tinham diagnóstico de LP também em outra topografia diversa da mucosa oral, e 9 (50%) apresentavam somente LPO. (Fig. 15) Dos 23 pacientes estudados, 5 não constavam esses dados no prontuário.

Figura 15. Avaliação da presença de lesão de LP em outra localização que não a cavidade oral nos 18 casos estudados.



## 4.2- ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

TABELA 2. Avaliação das alterações histopatológicas observadas nas 23 biópsias de LPO.

<b>Alteração histopatológica</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Vacuolização	14	60,9
Disceratose	21	91,3
Necrose de ceratinócitos		



Figura 17. Hiperkeratose compacta, hipergranulose, acantose irregular e infiltrado liquenóide (HE, objetiva 10x)

Figura 18. Ceratinócitos apoptóticos (HE, objetiva 40x)

Figura 19. Hiperkeratose e parakeratose irregular, infiltrado liquenóide e incontinência pigmentar. (HE, objetiva 10x)

Figura 20. Detalhe da incontinência pigmentar (HE, objetiva 40x)

## 4.3- IMUNOISTOQUÍMICA

Os DD FXIIIa+ e CD34+ foram reconhecidos pela presença de coloração marrom e vermelho, respectivamente, no citoplasma das células de morfologia dendrítica. A semiquantificação do infiltrado está descrita nas tabelas a seguir.

TABELA 3. Distribuição numérica e percentual dos DD Fator XIIIa + nas 19 amostras analisadas.

DD FXIIIa+	Córion superficial		Córion profundo	
Semiquantificação do infiltrado	Freqüência	Percentual	Freqüência	Percentual
Acentuado	18	94,7	5	26,3
Esparso	1	5,3%	14	74,7

Frequency Missing = 4

TABELA 4. Distribuição numérica e percentual dos DD CD34 + nas 23 amostras analisadas.

DD CD34 +	Córion superficial		Córion profundo	
Semiquantificação do infiltrado	Freqüência	Percentual	Freqüência	Percentual
Acentuado	1	4,4	5	22,7
Esparso	22	95,6	17	77,3

Frequency Missing = 0

#### 4.3.1 DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL DAS CÉLULAS FXIIIa +

Os DD Fator XIIIa + foram observados sobretudo no córion superficial, (Fig. 21, 22, 23 e 24) principalmente em posição subepitelial, em alguns casos formando um atapetamento nesta região. (Fig. 25) Algumas células também foram observadas no córion inferior (Fig. 26 e 27) e no epitélio (Fig. 28 e 29). Dos 19 casos estudados para os DD FXIIIa +, no córion superficial, 18 foram considerados como acentuado (94.7%) e 1 caso descrito como esparso. Observou-se que existe variação (queda) significativa ( $p < 0,0001$ ) na contagem dos DD FXIIIa+ no córion profundo (26,3%) em relação ao. superficial (94,7%).

#### 4.3.2 DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL DAS CÉLULAS CD34+

Os DDs CD34+ foram observados sobretudo no córion inferior, logo abaixo do infiltrado inflamatório. (Fig. 30, 31, 32 e 33) Essas células estavam ausentes ou eram esparsas no córion superficial e ao redor de vasos (4,4%) (Fig. 34 e 35) Observou-se que existe variação (aumento) significativa ( $p = 0,020$ ) na contagem dos DD CD34+ no córion profundo (22.7%) em relação ao superficial (6,3%).

Figura 21. Dendrócitos dérmicos FXIIIa+ predominando no córion superior ao inferior (imunoperoxidase com Ac 1<sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 10x)

Figura 22. Detalhe do córion papilar com muitas células FXIIIa+. (imunoperoxidase com Ac 1<sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x)

Figura 23. Detalhe dos DD FXIIIa+ no córion superior (imunoperoxidase com Ac 1<sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x)

Figura 24 Detalhe dos DD FXIIIa+ no córion superior (imunoperoxidase com Ac 1<sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x)

Figura 25. DD FXIIIa+ formando atapetamento subepitelial e entre ceratinócitos. (imunoperoxidase com Ac 1<sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x)

Figura 26. DD FXIIIa+ observadas em maior número do córion superior, e em menor número, porém também presentes, no córion inferior. (imunoperoxidase com Ac 1<sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 10x)

Figura 27. DD FXIIIa+ no córion superior. (imunoperoxidase com Ac 1<sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x)

Figura 28. Detalhe dos DD FXIIIa+ logo abaixo do infiltrado inflamatório. (imunoperoxidase com Ac 1<sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x)



Figura 29. DD FXIIIa+ formando atapetamento subepitelial (imunoperoxidase com Ac 1<sup>ario</sup> anti-FXIIIa, objetiva 40x)

Figura 30. DD CD34+ predominando abaixo do infiltrado inflamatório. (imunofosfatase alcalina com Ac 1<sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva 10x)

Figura 31. Detalhe dos DD CD34+  
no córion inferior.  
(imunofosfatase alcalina com  
Ac 1<sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva 40x)

Figura 32. DD CD34+ em número acentuado no córion inferior.  
(imunofosfatase alcalina com Ac 1<sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva 40x)

Figura 33. DD CD34+  
predominando no córion inferior  
abaixo do infiltrado inflamatório.  
(imunofosfatase alcalina com  
Ac 1<sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva 10x)

Figura 34. Detalhe do córion papilar mostrando apenas uma célula CD34+ no  
infiltrado inflamatório. ((imunofosfatase alcalina com Ac 1<sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva  
40x)

Figura 35. Ausência de DD CD34+ no córion superior. (imunofosfatase alcalina com Ac 1<sup>ario</sup> anti-CD34, objetiva 40x)

#### 4.4. ASSOCIAÇÃO DOS DD E FORMA CLÍNICA

Para fins de análise estatística, as formas clínicas foram agrupadas em erosiva, e não erosiva, incluindo as formas reticular e placa.

A análise estatística da associação dos DD FXIIIa+ e CD34+ com as formas clínicas não pode ser realizada no que diz respeito ao córion superior já que houve frequência absoluta de número de células aumentadas (94,7%).

Em relação ao córion inferior, conforme observado na tabela 5, o grupo com doença erosiva e que apresenta infiltrado acentuado no córion inferior, não difere estatisticamente do grupo sem doença erosiva, tanto relacionado ao DD Fator XIIIa quanto ao CD34, com  $p= 0,39$  e  $0,41$  respectivamente.

Tabela 5. Distribuição percentual dos DD no córion inferior em relação a forma clínica (erosiva e não erosiva)

	FXIIIa +		CD34+	
	LPO erosivo	LPO não erosivo	LPO erosivo	LPO não erosivo
acentuado	40,0	21,43	33,3	18,75
esparso	60,0	78,57	66,7	81,25

#### 4.5. ASSOCIAÇÃO DOS DD E ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS

A análise estatística da associação dos DD FXIIIa+ e CD34+ com as alterações histopatológicas não pode ser realizada no que diz respeito ao córion superior já que houve frequência absoluta de número de células aumentadas (94,7%).

Os testes estatísticos não mostraram significância na proporção dos DD Fator XIIIa+ e CD34+ no córion profundo, levando em consideração os aspectos histopatológicos estudados. Vide Tab. 2



## 6. DISCUSSÃO

---

Líquen plano oral é uma doença relativamente comum, com diferentes padrões clínicos e cuja etiopatogenia ainda é desconhecida. As pesquisas recentes sugerem como mecanismo de dano celular no LPO, a imunidade mediada por células, especialmente os LT, com importante participação de citocinas e moléculas de adesão.

Durante muitos anos, os pesquisadores têm questionado a importância das células dendríticas dérmicas na resposta imune natural e, conseqüentemente, na fisiopatogenia de determinadas doenças. É bem conhecida a importância das células de Langerhans na apresentação de antígenos e sua ação crucial na ativação de LT no processo de sensibilização da dermatite de contato alérgica (Enk & Katz 1995). Entretanto, pouco se conhece da função dessas células dendríticas e especialmente dos DD no processo imune cutâneo (Deguchi et al. 2002). O achado dessas células na pele inflamada, (Cerio et al. 1989) aponta para sua possível participação nos processos imunológicos.

Em relação aos achados epidemiológicos, a maior parte dos dados encontrados foi concordante com os estudos já realizados. Observado por outros autores (Eisen 2002; Gorsky et al. 1996; Silverman & Bahl 1997) e confirmado pelo presente trabalho, a prevalência de LPO foi superior no sexo feminino, porém em uma proporção (10:1) bem superior à encontrada na literatura (2:1) (Eisen 2003; Scully & el-Kom 1985), com a maioria dos pacientes iniciando o quadro após a sexta década de vida (69,5%), e com idade média de 54,7 anos, o que confirma o

LPO como uma doença predominantemente do adulto e do idoso (Thorn et al. 1988).

Quando analisada a forma clínica, optou-se por classificar o LPO em seis formas, entre elas as já descritas como reticulada, placa ou hipertrófica, erosiva, atrófica, e bolhosa, e ainda a forma mista, para aqueles casos em que o paciente apresentava mais de uma forma simultaneamente. A forma mista, apesar de não ser descrita por nenhum dos autores nos trabalhos consultados, pareceu bastante conveniente, já que as associações dessas manifestações clínicas foram encontradas com certa frequência (39,1%). No presente estudo, foi observada igual incidência das formas reticulada e placa, as mais frequentes, seguidas da erosiva. As formas bolhosa e atrófica foram diagnosticadas em um e dois pacientes, respectivamente, não sendo, no entanto, incluídas no estudo, pois apresentavam critérios histopatológicos de exclusão, ou seja, córion insuficiente ou menos de quatro campos na objetiva de 40X.

O fato de a forma reticular ter sido tão frequente no presente estudo está de acordo com o descrito pela maioria dos autores. (Miles & Howard 1996) Já a forma hipertrófica ou em placa tem aspecto clínico de leucoplasia, mimetizando outras doenças e, por isso, o diagnóstico de LPO pode passar despercebido, para profissionais menos experientes, ainda que seja considerada forma frequente, sobretudo em fumantes (Thorn et al. 1988). Para outros autores, (Eisen 2002; Gorsky et al. 1996; Silverman et al. 1985; Silverman, et al. 1991; Silverman & Bahl 1997) a forma erosiva foi encontrada com maior frequência. Talvez essa incidência seja maior para esses autores, por serem referência para patologia oral e devido às formas atrófica e erosiva serem mais sintomáticas e com menor índice de remissão.



Nos pacientes que apresentavam mais de uma forma clínica, a biópsia era realizada na proximidade dos dois tipos de lesão, ou seja, nas formas em placa e reticular que corresponde à maioria das formas mistas, o fragmento para a histopatologia era retirada da lesão em placa adjacente à área reticulada.

Corroborando com o que é descrito em relação à localização das lesões, a mucosa jugal foi o local de predileção (Lozada-Nur & Miranda 1997).

A presença de lesões cutâneas nos pacientes estudados é considerada alta (39,1%) quando levado em conta dados da literatura que variam de 6-50%, (Edwards & Kelsch 2002; Eisen 2002; Gorsky et al. 1996; Lozada-Nur & Miranda 1997) porém esperada, já que o ambulatório de dermatologia oral do HUCFF/UFRJ faz parte do Serviço de Dermatologia e muitos pacientes são encaminhados diretamente após observação de lesões cutâneas. Outro aspecto importante, talvez decorra do fato que a maioria dos artigos publicados, são procedentes de serviços de patologia oral ligados à Faculdade de Odontologia, e em circunstância na qual não existe o hábito de questionar aos pacientes a presença de lesão cutânea.

No que diz respeito aos achados histopatológicos, adotou-se como diagnóstico apenas as 5 principais características do LP (vacuolização da camada basal, hipergranulose e/ou paraceratose, necrose de ceratinócitos -corpos de Civatte-, incontinência pigmentar e infiltrado inflamatório). Essas alterações foram consideradas importantes para o diagnóstico da doença ainda que, nem todos esses achados estavam necessariamente presentes na totalidade das amostras. O infiltrado inflamatório estava presente em todas as biópsias analisadas, especialmente na junção do epitélio com o córion, e a distribuição em faixa ou liquenóide, predominou na maior parte da amostra (65,2%). Como observado

neste trabalho e relatado por outros autores, o infiltrado inflamatório no LPO, muitas vezes distribui-se de maneira irregular na junção do epitélio córion, sem configurar “faixa” (Alfaro 2000). A necrose de ceratinócitos (corpos de Civatte), apesar de não ser exclusivo do LP, é um importante marcador para o seu diagnóstico e estava presente em quase todas as lâminas estudadas (95,7%), sugerindo importante papel na fisiopatogenia dessa doença. Os dados da literatura em relação à presença dessas células, no entanto, é controverso, variando de 27% (Rogers & Jordon 1977) a 100% (Bloor et al. 1999) dos casos. A paraceratose e a hipergranulose – designada no presente trabalho como disceratose- foram estudadas conjuntamente por fazerem parte de um processo de ceratinização defeituosa que ocorre no LPO. A mucosa jugal, labial, vestibular e região ventral da língua, assim como o assoalho da boca e o palato mole, são localizações desprovidas de camada córnea e granulosa, e a simples aquisição dessas alterações são consideradas patológicas. A disceratose foi observada em 91,3 % dos casos. Vacuolização da camada basal e incontinência pigmentar estão estritamente relacionadas, porém foram encontradas em 60,9 e 78,3% respectivamente. Esses dados são inferiores aos descritos, principalmente em relação à vacuolização, cuja freqüência varia de 65 a 100% (Alfaro 2000). Em relação à acantose em “dente de serra”, devido a sua pouca freqüência nos casos de LPO, não foi pesquisada nos casos estudados (Abbey 1971; Jungell et al 1987).

Sabemos que os DD Fator XIIIa + são células presentes na submucosa e derme normais e que estão em número aumentado em algumas doenças onde há distúrbio do sistema imune e do processo de reparação tecidual. Devido a sua participação na resposta imune celular, acredita-se que tenham papel importante

da patogenia do LPO (Cerio et al. 1990; Deguchi 2001; Katou et al. 2000; Yoo et al. 1998).

Regezi, em 1994, observou aumento estatisticamente significativo do número e tamanho dos DD Fator XIIIa+ na submucosa de 16 pacientes com diagnóstico de LPO forma reticular. O córion também foi avaliado, levando-se em consideração a superficialidade e profundidade das amostras e confirmando o que foi observado neste trabalho: predomínio de células no córion superior sobre o inferior (Regezi et al 1994). Esse autor utilizou como controle o tecido adjacente considerado não comprometido pelos aspectos histopatológicos observados no LPO, e encontrou média de 10 células no córion superior e 8 no inferior, ambos caracterizados por nós como esparso. No presente estudo, as biópsias não apresentavam área livre de lesão, sendo a totalidade da amostra comprometida pelo infiltrado inflamatório ou por outras características que foram adotadas como critérios histopatológicos de inclusão. Julgou-se não ser adequado considerar como controle a área adjacente à lesão, como foi feito no estudo citado acima, mesmo que não fossem observadas alterações histopatológicas, já que não podemos comprovar que essa área, teoricamente livre de lesão, também estivesse livre da ação de citocinas, de outros mediadores e moléculas de adesão.

Recentemente, Deguchi e colaboradores também descreveram aumento significativo de células dendríticas FXIIIa+ na derme de pacientes com LPC. Esses pesquisadores, no entanto, também utilizaram para controle, a área adjacente a tumores benignos, como ceratose seborreica e nevos melanocíticos (Deguchi et al. 2002).

Foi observado um aumento significativo ( $p < 0,0001$ ) de DD Fator XIIIa+ no córion superior, em especial no limite entre o epitélio e o córion. Também pode ser

notado aumento dessas células no córion inferior de algumas biópsias (26,3%), porém não foi possível correlacionar estatisticamente este fato com a forma clínica ou com alguns aspectos histopatológicos como se pensou a princípio.

No presente estudo, essas células estavam estreitamente relacionadas ao infiltrado inflamatório e pareciam dele fazer parte, diferente do que foi relatado por outros autores ao estudarem os DD Fator XIIIa+ nas lesões de LPC e na pele inflamada, e que descreveram a grande maioria dessas células localizadas ao redor do infiltrado linfocitário (Deguchi et al. 2001) sem contato direto com ele (Katou et al. 2000). Observou-se que independente do infiltrado inflamatório ser em faixa ou irregular, os DD Fator XIIIa + estavam presentes em número acentuado.

Interessante mostrar a presença dessas células no epitélio comprometido. Degushi e colaboradores descreveram anteriormente o DD Fator XIIIa+ na epiderme de pacientes com LPC, (Deguchi et al. 2002) sem que sua função nesse local pudesse ser explicada. Regezi e colaboradores, em 1992, também já haviam descrito raras células dendríticas Fator XIIIa+ no epitélio normal (Regezi et al. 1992). Esse dado parece sustentar a hipótese que essas células estariam ligadas indiretamente no processo de apoptose através da estimulação de TNF- (Nickoloff 1990) ou ainda exercer função de apresentação de antígeno e diferenciação para célula de Langerhans (Cerio et al. 1989).

Se comparado com o que foi considerado normal por Regezi, em 1994, no estudo discutido anteriormente, (Regezi et al. 1994) poder-se-ia afirmar que os DD Fator XIIIa+ estavam aumentados em número nas 19 biópsias analisadas tanto em relação ao córion superior, quanto ao inferior. Entretanto como já foi discutido, acredita-se que área adjacente à lesão possa estar comprometida e diante disso,

optou-se por apenas descrever os DD Fator XIIIa + e CD34 na submucosa de pacientes com LPO.

Apesar de não se ter feito dupla marcação (CD34 e FXIIIa), a distribuição tecidual dessas células foi considerada distinta, o que confirma a hipótese de serem células dendríticas diferentes (Regezi et al 1992; Regezi et al 1994).

Na submucosa normal, segundo a literatura (Regezi et al. 1992), os DD CD34+ estão presentes, na maioria das biópsias, no córion inferior. Esses achados são concordantes com o que foi observado por outros autores em relação à pele normal. Pouco se discute na literatura sobre essas células e sua distribuição tecidual nas diferentes doenças da mucosa oral (Cohen et al. 1997; Maya et al. 1998; Nickoloff 1991). Na mucosa comprometida, os DD CD34+ foram estudados no contexto das neoplasias fibrovasculares, e a sua distribuição tecidual foi semelhante à mucosa normal, com células dendríticas CD34+ presentes nas camadas mais profundas, em associação com músculos esqueléticos e vasos. (Regezi et al. 1992). O presente estudo é o primeiro a descrever a distribuição dos DDs CD34+ nas biópsias de LPO.

Os DD CD34+ estavam presentes nos mesmos locais da mucosa normal descritos anteriormente, ou seja, no córion inferior. Observou-se que as células CD34+ são mais numerosas logo abaixo do infiltrado inflamatório ( $p < 0,020$ ). Contudo, apenas 22,7% das biópsias apresentavam número acentuado dessas células no córion inferior e 4,4% no superior. Sua predominância logo abaixo do infiltrado inflamatório, sugere que essas células podem estar envolvidas no seu processo de manutenção ou estimulação. Alternativamente, ter efeito de contenção do infiltrado. Contudo, as possíveis funções imunológicas atribuídas aos DD Fator XIIIa+, como apresentação de antígeno (Nestle et al. 1998), estímulo

para a migração de LT (Nickoloff et al. 1990) e expressão de ICAM-1 e TNF- $\alpha$ , (Sueki et al. 1993; Yoo et al. 1998) não foram descritas para o DD CD34+.

O presente trabalho corrobora a importância dos DD, tanto o FXIIIa+ como o CD34+, na fisiopatogenia do líquen plano oral. Entretanto novos estudos necessitam ser realizados para entendermos melhor o real mecanismo de ação dessas células no processo de iniciação e perpetuação do quadro clínico. Com isso, novos medicamentos poderiam ser desenvolvidos e possibilitariam o controle ou até mesmo, resolução da doença.

O presente estudo é o de maior tamanho amostral, além de ser o primeiro estudo que avalia o DD CD34+ nas lesões de LPO, compara as formas clínicas com os DD e relaciona os achados histopatológicos com imunoistoquímicos.

## 7. CONCLUSÕES

---

1. Os DD FXIIIa+ e CD34+ estão presentes nas lesões de LPO, e essas células têm distribuição tecidual distintas no LPO.

2. As células dendríticas FXIIIa+ predominaram nas porções mais altas do córion, em meio ao infiltrado inflamatório próprio da lesão, enquanto as células CD34+ preponderaram em localização mais profunda, abaixo do infiltrado inflamatório.

3. No córion superior, o infiltrado composto de células Fator XIIIa+ foi considerado como acentuado com predominância absoluta. Nesta mesma localização as células CD34+ foram localizadas esparsas, também de modo absoluto.

4. Células FXIIIa+ foram vistas entre ceratinócitos e no córion inferior, ao mesmo tempo em que células CD34+, em menor quantidade, foram observadas no córion superior.

5. A distribuição dos DD FXIIIa+ e CD34+ não guarda relação com as formas clínicas e com os aspectos histopatológicos do LPO.

## 8. SUGESTÕES

---

1. Ampliar a amostra e comparar com controles normais.
2. Verificar a associação dos DD com mastócitos.
3. Verificar o papel funcional *in vitro* dessas células no LPO.
4. Verificar a participação dos DD em outras entidades inflamatórias que acometem a cavidade oral.



## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Abbey L, S. G. (1971). "A histochemical study of oral lichen planus." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **31**(2): 226-233.

Akasu R, F. L., Kahn HJ (1993). "Lymphocyte and macrophage subsets in active and inactive lesions of lichen planus." Am J Dermatopathol **15**(3): 217-223.

Alfaro, S. E. N. (2000). Análise histopatológica comparativa entre líquen plano oral e cutâneo. Tese de Mestrado Patologia. Niterói, Universidade Federal Fluminense: 175p.

Andreasen, J. O. (1968). "Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **25**(1): 31-42.

Axell, T. (1987). "Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20,333 adult Swedish people." Community Dent Oral Epidemiol **15**(1): 46-51.

Axell, T. & L. Rundquist (1987). "Oral lichen planus--a demographic study." Community Dent Oral Epidemiol **15**(1): 52-6.

Bagan-Sebastian, J. V., M. A. Milian-Masanet, et al. (1992). "A clinical study of 205 patients with oral lichen planus." J Oral Maxillofac Surg **50**(2): 116-8.

Bhan AK, H. T., Murphy GF, Mihm MC Jr (1981). "T cell subsets and Langerhans cells in lichen planus: in situ characterization using monoclonal antibodies." Br J Dermatol **105**(6): 617-22.

Bhattacharya, M., I. Kaur, et al. (2000). "Lichen planus: a clinical and epidemiological study." J Dermatol **27**(9): 576-82.

Bloor, B. K., F. K. Malik, et al. (1999). "Quantitative assessment of apoptosis in oral lichen planus." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **88**(2): 187-95.

Bouquot, J. E. & R. J. Gorlin (1986). "Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **61**(4): 373-81.

Boyd, A. S. and K. H. Neldner (1991). "Lichen planus." J Am Acad Dermatol **25**(4): 593-619.

Cerio, R., C. E. Griffiths, et al. (1989). "Characterization of factor XIIIa positive dermal dendritic cells in normal and inflamed skin." Br J Dermatol **121**(4): 421-31.

Cerio, R., J. Spaul, et al. (1988). "Identification of factor XIIIa in cutaneous tissue." Histopathology **13**(3): 362-4.

Cerio, R., J. Spaul, et al. (1990). "A study of factor XIIIa and MAC 387 immunolabeling in normal and pathological skin." Am J Dermatopathol **12**(3): 221-33.

Chainani-Wu, N., S. Silverman, Jr., et al. (2001). "Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses." J Am Dent Assoc **132**(7): 901-9.

Chaiyarit, P., A. H. Kafrawy, et al. (1999). "Oral lichen planus: an immunohistochemical study of heat shock proteins (HSPs) and cytokeratins (CKs) and a unifying hypothesis of pathogenesis." J Oral Pathol Med **28**(5): 210-5.

Cohen PR, R. P Rapini, et al (1997). "Dermatopathologic advances in clinical research. The expression of antibody to CD34 in mucocutaneous lesions." Dermatol Clin **15**(1): 159-76.

Deguchi, M., S. Aiba, et al. (2002). "Comparison of the distribution and numbers of antigen-presenting cells among T-lymphocyte-mediated dermatoses CD1a(+), factor XIIIa(+), and CD68(+) cells in eczematous dermatitis, psoriasis, lichen planus and graft-versus-host disease." Arch Dermatol Res **294**(7): 297-302.

Deguchi M, H Ohtani., et al. (2001). "Proliferative activity of CD8(+) T cells as an important clue to analyze T cell-mediated inflammatory dermatoses." Arch Dermatol Res **293**: 442-447.

Dekker, N. P., F. Lozada-Nur, et al. (1997). "Apoptosis-associated markers in oral lichen planus." J Oral Pathol Med **26**(4): 170-5.

Edwards, P. C. & R. Kelsch (2002). "Oral lichen planus: clinical presentation and management." J Can Dent Assoc **68**(8): 494-9.

Eisen, D. (1999). "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 **88**(4): 431-6.

Eisen, D. (2002). "The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients." J Am Acad Dermatol **46**(2): 207-14.

Eisen, D. (2003). "The clinical manifestation and treatment of oral lichen planus." Dermatol Clin **21**(1): 79-89.

Enk, A. H. & S. I. Katz (1995). "Contact sensitivity as a model for T-cell activation in skin." J Invest Dermatol **105**(1 Suppl): 80S-83S.

Gorsky, M., M. Raviv, et al. (1996). "Clinical characteristics and treatment of patients with oral lichen planus in Israel." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **82**(6): 644-9.

Headington, J. T. (1986). "The dermal dendrocyte." Adv Dermatol **1**: 159-171.

Headington, J. T. and R. Cerio (1990). "Dendritic cells and the dermis: 1990." Am J Dermatopathol **12**(3): 217-20.

Hedberg, N., A. Ng, et al. (1986). "A semi-quantitative assessment of the histopathology of oral lichen planus." J Oral Pathol **15**(5): 268-72.

Ingafou, M., G. Lodi, et al. (1997). "Oral lichen planus is not associated with IgG circulating antibodies to epithelial antigens." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **84**(2): 175-8.

Jacques CMC, G. M., Cardoso A, et al (2003). "Oral lichen planus. Part 1: Epidemiology, clinics, etiology, immunopathogeny, and diagnosis." SkinMed **2**(6): 342-349.

Jontell, M., H. A. Hansson, et al. (1986). "Mast cells in oral lichen planus." J Oral Pathol **15**(5): 273-5.

Jungell P, M. Malmstrom., et al (1987). "Ultrastructure electron microscopic study of epithelial surface cells." J Oral Pathol **16**(6): 287-293.

Katou, F., H. Ohtani, et al. (2000). "Immunological activation of dermal Langerhans cells in contact with lymphocytes in a model of human inflamed skin." Am J Pathol **156**(2): 519-27.

Kofoed, M. L. & G. L. Wantzin (1985). "Familial lichen planus. More frequent than previously suggested?" J Am Acad Dermatol **13**(1): 50-4.

Kramer IRH, R. B. Lucas, et al (1978). "Definition of leukoplasia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. WHO Collaborating Center for Oral Precancerous Lesions." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **46**(4): 518-539.

La Nasa, G., F. Cottoni, et al. (1995). "HLA antigen distribution in different clinical subgroups demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus." Br J Dermatol **132**(6): 897-900.

Lappin, M. B., I. Kimber, et al. (1996). "The role of dendritic cells in cutaneous immunity." Arch Dermatol Res **288**(3): 109-21.

Lever WF, S.-L. G. (1991). Doenças eritematosas, papulosas e escamosas não infecciosas. Histopatologia da pele. São Paulo, Manole.. 1:152-157

Lozada-Nur, F. & C. Miranda (1997). "Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases." Semin Cutan Med Surg **16**(4): 273-7.

Marder, M. Z. & K. C. Deesen (1982). "Transformation of oral lichen planus to squamous cell carcinoma: a literature review and report of case." J Am Dent Assoc **105**(1): 55-60.

Maya TC, Sidbury R, et al. (1998). "Trombomodulin expression on dermal cells in normal and psoriatic skin" Arch Dermatol **290**:233-239.

McCartan, B. E. & C. E. McCreary (1997). "Oral lichenoid drug eruptions." Oral Dis **3**(2): 58-63.

Miles, D. A. & M. M. Howard (1996). "Diagnosis and management of oral lichen planus." Dermatol Clin **14**(2): 281-90.

Monteiro, M. R., E. E. Murphy, et al. (2000). "Cytological alterations in dermal dendrocytes in vitro: evidence for transformation to a non-dendritic phenotype." Br J Dermatol **143**(1): 84-90.

Monteiro, M. R., S. S. Shapiro, et al. (1999). "Von Willebrand factor receptor GPIb alpha is expressed by human factor XIIIa-positive dermal dendrocytes and is upregulated by mast cell degranulation." J Invest Dermatol **113**(2): 272-6.

Myers, S. L., N. L. Rhodus, et al. (2002). "A retrospective survey of oral lichenoid lesions: revisiting the diagnostic process for oral lichen planus." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **93**(6): 676-81.

Nestle, F. O., L. Filgueira, et al. (1998). "Human dermal dendritic cells process and present soluble protein antigens." J Invest Dermatol **110**(5): 762-6.

Nickoloff, B. J. (1991). "The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's sarcoma". Arch Dermatol **127**(4):523-529.

Nickoloff, B. J., C. E. Griffiths, et al. (1990). "The role of adhesion molecules, chemotactic factors, and cytokines in inflammatory and neoplastic skin disease--1990 update." J Invest Dermatol **94**(6 Suppl): 151S-157S.

Ognjenovic, M., D. Karelovic, et al. (1998). "Oral lichen planus and HLA DR." Coll Antropol **22 Suppl**: 97-101.

Ognjenovic, M., D. Karelovic, et al. (1998). "Oral lichen planus and HLA A." Coll Antropol **22 Suppl**: 89-92.

Ognjenovic, M., D. Karelovic, et al. (1998). "Oral lichen planus and HLA B." Coll Antropol **22 Suppl**: 93-6.

Petrou-Amerikanou, C., A. K. Markopoulos, et al. (1998). "Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes." Oral Dis **4**(1): 37-40.

Porter, S. R., A. Kirby, et al. (1997). "Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: a review." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **83**(3): 358-66.

Regezi JA, Daniels T. E, et al (1994). "Increased submucosal factor XIIIa-positive dendrocytes in oral lichen planus." J Oral Pathol Med **23**: 114-118.

Regezi, J. A., B. J. Nickoloff, et al. (1992). "Oral submucosal dendrocytes: factor XIIIa+ and CD34+ dendritic cell populations in normal tissue and fibrovascular lesions." J Cutan Pathol **19**(5): 398-406.

Rodriguez-Nunez, I., A. Blanco-Carrion, et al. (2001). "Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic- erosive oral lichen planus." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **91**(2): 180-8.

Rogers, R. S., 3rd and R. E. Jordon (1977). "Immunopathology of oral mucosal inflammatory diseases." Clin Exp Dermatol **2**(2): 97-107.

Roitberg-Tambur, A., A. Friedmann, et al. (1994). "Serologic and molecular analysis of the HLA system in Israeli Jewish patients with oral erosive lichen planus." Tissue Antigens **43**(4): 219-23.

Rojo-Moreno, J. L., J. V. Bagan, et al. (1998). "Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **86**(6): 687-91.

Rozycki, T. W., R. S. Rogers, 3rd, et al. (2002). "Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients." J Am Acad Dermatol **46**(1): 27-34.

Salem, G. (1989). "Oral lichen planus among 4277 patients from Gizan, Saudi Arabia." Community Dent Oral Epidemiol **17**(6):322-4.

Schaumberg-Lever G, Kaiserling E et al (1994). "Ultrastructural localization of factor XIIIa." J Cutan Pathol **21**:129-134.

Scully, C. & M. el-Kom (1985). "Lichen planus: review and update on pathogenesis." J Oral Pathol **14**(6): 431-58.

Setterfield, J. F., M. M. Black, et al. (2000). "The management of oral lichen planus." Clin Exp Dermatol **25**(3): 176-82.

Sigurgeirsson, B. & B. Lindelof (1991). "Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature." Arch Dermatol **127**(11): 1684-8.

Silverman & Brustein (1996). "Myxoid deramtofibrohistiocytoma: an indolent post-traumatic tumor composed of CD34+ epithelioid and dendritic cells and factor XIIIa+ dendrophages." J Cutan Pathol **23**: 551-557.

Silverman, S. Jr. & S. Bahl (1997). "Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation." Am J Dent **10**(6): 259-63.

Silverman, S. Jr., M. Gorsky, et al. (1985). "A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **60**(1): 30-4.

Silverman, S. Jr., M. Gorsky, et al. (1991). "A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **72**(6): 665-70.

Sklavounou, A., E. Chrysomali, et al. (2000). "TNF-alpha expression and apoptosis-regulating proteins in oral lichen planus: a comparative immunohistochemical evaluation." J Oral Pathol Med **29**(8): 370-5.

Sontheimer, R. D., T. Matsubara, et al. (1989). "A macrophage phenotype for a constitutive, class II antigen-expressing, human dermal perivascular dendritic cell." J Invest Dermatol **93**(1): 154-9.



Sueki, H., D. Whitaker, et al. (1993). "Novel interactions between dermal dendrocytes and mast cells in human skin. Implications for hemostasis and matrix repair." Lab Invest **69**(2): 160-72.

Sugerman, P. B, N. W. Savage, et al (2002). "The pathogenesis of oral lichen planus." Crit Rev Oral Biol Med **13**(4):350-65.

Sugerman, P. B., N. W. Savage, et al. (2000). "Oral lichen planus." Clin Dermatol **18**(5): 533-9.

Sugermann, P. B., N. W. Savage, et al. (1996). "Is there a role for tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in oral lichen planus?" J Oral Pathol Med **25**(5): 219-24.

Suvarna, S. K. & D. W. Cotton (1993). "Dermal dendrocytes and other factor XIIIa-positive cells." J Pathol **171**(4): 251-2.

Tanda, N., S. Mori, et al. (2000). "Expression of apoptotic signaling proteins in leukoplakia and oral lichen planus:quantitative and topographical studies." J Oral Pathol Med **29**(8):385-93.

Thorn, J. J., P. Holmstrup, et al. (1988). "Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients." J Oral Pathol **17**(5): 213-8.

Thornhill, M. H. (2001). "Immune mechanisms in oral lichen planus." Acta Odontol Scand **59**(3): 174-7.

Vallejo, M. J., G. Huerta, et al. (2001). "Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus." Dermatology **203**(4): 303-7.

Vijayasingam, S. M., K. B. Lim, et al. (1988). "Lichen planus: a study of 72 cases in Singapore." Ann Acad Med Singapore **17**(4): 541-4.

Walton, L. J., M. G. Macey, et al. (1998). "Intra-epithelial subpopulations of T lymphocytes and Langerhans cells in oral lichen planus." J Oral Pathol Med **27**(3): 116-23.

Wilson, E. (1869). "On lichen planus." J Cutan Med Dis Skin **3**: 177-132.

Yoo, Y. H., B. S. Park, et al. (1998). "Dermal dendrocytes participate in the cellular pathology of experimental acute graft-versus-host disease." J Cutan Pathol **25**(8): 426-34.

Zhao, Z. Z., N. W. Savage, et al. (1997). "Immunohistochemical localization of mast cells and mast cell-nerve interactions in oral lichen planus." Oral Dis **3**(2): 71-

Zhao, Z. Z., N. W. Savage, et al. (1998). "Associations between mast cells and laminin in oral lichen planus." J Oral Pathol Med **27**(4): 163-7.

Zhou, X. J., P. B. Sugerman, et al. (2002). "Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus." J Oral Pathol Med **31**(1): 23-26.

## 10. ANEXOS

QUADRO 1 - Alterações histopatológicas presentes

PACIENTE	VACUOLIZAÇÃO	DISCERATOSE	APOPTOSE	INCONTINÊNCIA PIGMENTAR	INF. LIQUENÓIDE
1	X	X	X	X	X
2		X	X	X	
3		X	X	X	X
4	X	X	X	X	X
5		X	X	X	X
6	X	X	X		X
7	X	X	X		X
8	X	X	X	X	X
9	X	X	X	X	X
10	X	X	X		X
11	X	X	X		X
12	X	X	X	X	
13		X	X	X	X
14		X	X		X
15		X	X	X	X
16	X	X	X	X	
17		X	X	X	
18	X			X	X
19		X	X	X	
20	X		X	X	
21		X	X	X	X
22	X	X	X		X
23	X	X	X	X	X

**QUADRO 2** - Alterações imunoistoquímicas por pacientes

PACIENTE	FXIII CORION SUPERIOR	FXIII CÓRION INFERIOR	CD 34 CÓRION SUPERIOR	CD 34 CÓRION INFERIOR
1	A	A	E	A
2	A	E	E	E
3			E	A
4	A	A	E	A
5	A	E	E	E
6	A	E	E	E
7	A	A	E	E
8	A	E	E	E
9	A	E	E	E
10	A	E	E	E
11	A	A	E	E
12	A	E	E	A
13	A	A	E	E
14			E	E
15	A	E	E	E
16	A	E	E	E
17			E	E
18			E	E
19	A	E	E	E
20	A	E	E	A
21	A	E	E	E
22	A	E		
23	E	E	E	E

**LEGENDA**

A – ACENTUADO

E – ESPARSO OU AUSENTE

# 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](#)