

## CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez"

### Estudio inmunohistoquímico del liquen plano bucal

#### Immunohistochemical study of oral lichen planus

Joaquín Juan Urbizo Vélez

Profesor Titular y Consultante. Especialista Segundo Grado Anatomía Patológica. Doctor en Ciencias Estomatológicas. [joaquin.urbizo@infomed.sld.cu](mailto:joaquin.urbizo@infomed.sld.cu)

---

#### RESUMEN

**Introducción:** el Liquen Plano Bucal es una enfermedad inflamatoria, crónica y recurrente que afecta con frecuencia a la mucosa bucal, a cuyo estudio se dedican muchos esfuerzos en el momento actual para determinar la participación de la inmunidad celular y la humoral en la posible patogenia autoinmune de la enfermedad.

**Material y métodos:** identificar los diversos tipos de Inmunoglobulinas presentes en el infiltrado inflamatorio de lesiones de Liquen Plano Bucal. Se estudiaron 15 casos de Liquen Plano Bucal, a partir del estudio de preparaciones histológicas sometidas a la Técnica de Peroxidasa-Antiperoxidasa para la determinación de las Inmunoglobulinas A, G y M, según el procedimiento descrito por Sheehan y Hrapchak.

**Resultados:** se observó que la mayor cantidad de casos positivos correspondió a la Inmunoglobulina A (40%); le siguió la Inmunoglobulina G (26,6%) y, por último, la Inmunoglobulina M (20,0%). Las reacciones positivas estuvieron clasificadas entre Ligeras y Moderadas. Sólo se observó reacción intensa en dos casos de Inmunoglobulina A y 1 de IgG. Con respecto a los controles, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, tanto con la Inmunoglobulina G y la Inmunoglobulina A, ( $p < 0.05$ ), no así con la Inmunoglobulina M.

**Conclusiones:** la identificación de diversos tipos de Inmunoglobulinas en el infiltrado inflamatorio de lesiones del Liquen Plano Bucal apoya la hipótesis de la participación de la inmunidad humoral en la patogenia de la enfermedad. Como aspecto novedoso, se destacó la elaboración de un esquema integrador sobre la patogénesis de la enfermedad.

**Palabras clave:** liquen plano bucal, patogenia, inmunoglobulinas.

## ABSTRACT

**Introduction:** oral Lichen Planus is a chronic, recurrent inflammatory disease, that frequently affects the bucal mucosa to whose study are devoted many efforts in the current moment, to determine the participation of the cellular and humoral immunity in its possible autoimmune pathogenesis.

**Objective:** To identify the diverse types of present Immunoglobulins in the inflammatory infiltrate of lesions of Oral Lichen.

**Material and methods:** 15 cases were studied, from the observation of histological preparations with the Peroxidase Antiperoxidase Technique (PAP) for the determination of A, G and M Immunoglobulins according to the procedure described by Sheehan and Hrapchak.

**Results:** it was observed that the biggest quantity in positive cases, corresponded the Immunoglobulin A (40%), following Immunoglobulin G (26.6%) and lastly Immunoglobulin M (20.0%). The positive reactions were classified between Slight and Moderate. Intense reaction was only observed in two cases of Immunoglobulin A. With regard to the controls, statistically significant differences were obtained, with Immunoglobulin G and the Immunoglobulin A, ( $p < 0.05$ ) not with Immunoglobulin M.

**Conclusions:** the identification of diverse types of Immunoglobulins in the inflammatory infiltrate of lesions of Oral Lichen Planus supports the hypothesis of the participation of the humoral immunity in the pathogenesis of the disease. As a novel aspect it was presented an integrative outline about the pathogenesis of the illness.

**Key words:** oral lichen planus, pathogenesis, immunoglobulins.

---

## INTRODUCCIÓN

El Liquen plano Bucal, es una enfermedad inflamatoria, crónica y recurrente, y una de las afecciones dermatológicas más frecuentes que afectan la mucosa bucal; su estudio es de interés tanto por parte de los dermatólogos como de los estomatólogos. La padece aproximadamente entre 0,5 y 2% de la población general. Para algunos autores es la enfermedad no infecciosa más frecuente de la cavidad bucal, al representar 20 % de los diagnósticos de la práctica de medicina bucal.<sup>1-5</sup>

Desde su descripción hasta nuestros días, ha sido objeto de numerosos estudios, que han contribuido a un mejor conocimiento de sus características. No obstante, los avances alcanzados, podemos afirmar que aún se desconocen muchos aspectos de la enfermedad.

Aunque su etiología se define como poco precisa, a la luz de los conocimientos actuales se considera el Liquen Plano como una enfermedad autoinmune. No es hasta bien avanzado el siglo XX, cuando Walter<sup>1</sup> y Regezi, Deegan y Hayward<sup>2</sup> plantean que se trata de una enfermedad de tipo inmunológico mediada por Linfocitos T. Aronion, Soltani y Poak<sup>3</sup> la definen como una enfermedad autoinmune. No obstante los reportes anteriores, también se han realizado investigaciones con vistas a dilucidar la participación de la inmunidad humoral en su patogenia, tales como los de Sano y cols.,<sup>4</sup> Arreaza, Correnti, Perrone y Ávila.<sup>5</sup>

---

En nuestra experiencia a lo largo de más de 30 años en el estudio de esta enfermedad, hemos constatado los avances que se han alcanzado en el conocimiento del Liquen Plano Bucal y, a la vez, la existencia de notables lagunas en lo que respecta a su etiopatogenia, por lo cual constituye un reto importante el tratar de contribuir a dilucidar algunas de estas incógnitas para garantizar un manejo más adecuado de la enfermedad, motivo por el cual nos decidimos a realizar esta investigación.

El objetivo de este trabajo fue identificar los diversos tipos de Inmunoglobulinas presentes en el infiltrado inflamatorio de lesiones de Liquen Plano Bucal, y compararlas con sitios sin lesiones.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 15 casos de los Archivos del Departamento de Patología de la Facultad de Estomatología, con informes confirmados de Liquen Plano, cuyas láminas tuvieran suficiente tejido y detalles histopatológicos característicos de Liquen Plano, así como áreas periféricas sin lesión que sirvieran como controles, y se extrajeron los bloques de parafina de la tacoteca. Se realizaron cortes seriados y se seleccionaron el 1ro, 3ro y 5to cortes con un espesor entre 3 y 6 micrómetros, utilizándose el Método de Peroxidasa-Antiperoxidasa (PAP) para la determinación de las Inmunoglobulinas A, G y M (IgA, IgG, IgM), según el procedimiento descrito por Sheehan y Hrapchak.<sup>6</sup> La presencia de reacción positiva se clasificó en: Sin Reacción: Dada por la ausencia de células positivas y Con Reacción: Leve, con no más de 3 células positivas; Moderada: Entre 4 y 8 células positivas e Intensa, con más de 8 células, todas en 2 campos al azar, utilizando un microscopio OLYMPUS BH, a 4X, 10X, 20X y 40X aumentos. Se obtuvieron fotomicrografías mediante el acoplamiento de una cámara digital OLYMPUS. Para las variables cuantitativas, si seguían una distribución normal, se utilizó la Prueba de la "t" de Student. Para las variables cualitativas se utilizó el *test* de Chi Cuadrado con corrección de Yates o la Prueba de Probabilidad Exacta de Fisher, cuando fueron necesarias.

El desarrollo de todo el proceso investigativo estuvo enmarcado siempre en el reconocimiento y cumplimiento estricto de los principios éticos que rigen la investigación científica en seres humanos.

## RESULTADOS

**Inmunoglobulina G:** Se observaron células plasmáticas IgG positivas en 4 casos (26,6%), la reacción fue Ligera en 1 caso, Moderada en 2 e Intensa en 1 (Figura 1). En los sitios control, se observaron células plasmáticas IgG positivas en 1 caso (6,6%), catalogada la reacción como Ligera.

**Inmunoglobulina A:** Se reconocieron células plasmáticas IgA positivas en 6 casos (40,0%), con reacción Ligera en 2 casos, y también Moderada en 2 e Intensa en 2. En los controles, se identificaron células plasmáticas IgA positivas en 1 caso (6,6%), con reacción Ligera.

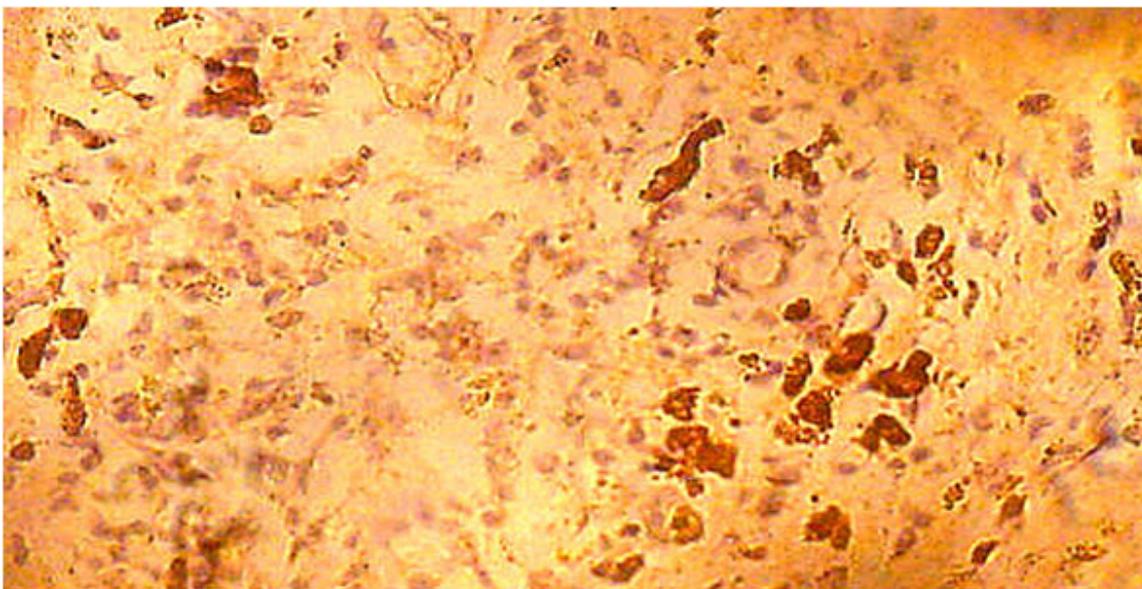


Figura 1. Microfotografía que muestra la reacción descrita como intensa en 1 caso de IgG. Método PAP. 20X

Inmunoglobulina A: Se reconocieron células plasmáticas IgA positivas en 6 casos (40,0%), con reacción Ligera en 2 casos, y también Moderada en 2 e Intensa en 2. En los controles, se identificaron células plasmáticas IgA positivas en 1 caso (6,6%), con reacción Ligera. Figura 2

Se obtuvo una diferencia estadísticamente muy significativa ( $p=0,0048$ ) al comparar las medias de los casos y los controles de la IgG con el estadígrafo de la t no pareada. En la IgA también fue muy significativa la diferencia ( $p=0,0016$ ) al comparar las medias de los casos y los controles con el mismo estadígrafo. En los casos de la IgM no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa. (Tabla).

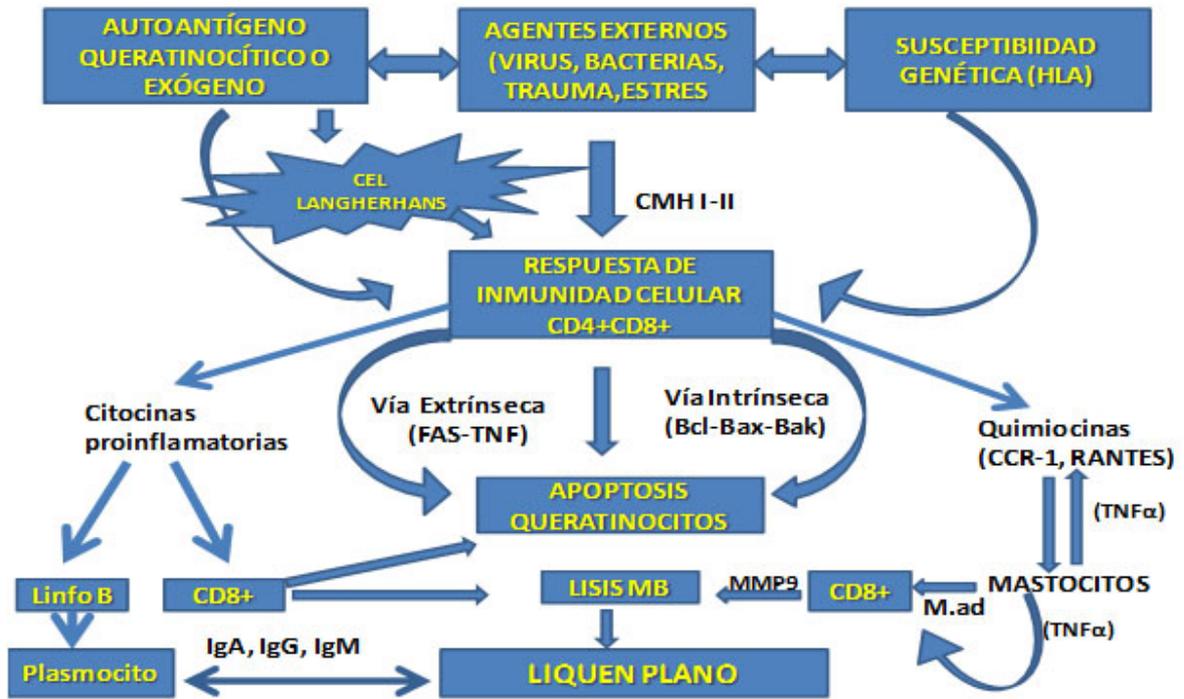


Figura 2. Esquema integrador sobre patogénesis del liquen plano.

Tabla. Liquen Plano Bucal. Intensidad de la reacción según tipo de Inmunoglobulina. Facultad de Estomatología. 1970-2008

| Inmunoglobulina | Intensidad de la reacción |              |      |                |                |               |       | Diferencia Estadística |                |
|-----------------|---------------------------|--------------|------|----------------|----------------|---------------|-------|------------------------|----------------|
|                 |                           | Sin reacción |      | Con reacción   |                |               | Total |                        | %              |
|                 |                           | No           | %    | Ligerara<br>No | Moderada<br>No | Intensa<br>No |       |                        |                |
| IgG             | Casos                     | 11           | 73,3 | 1              | 2              | 1             | 4     | 26,66                  | p=0,0048<br>S  |
|                 | Controles                 | 14           | 93,3 | 1              | -              | -             | 1     | 6,66                   |                |
| IgA             | Casos                     | 9            | 60,0 | 2              | 2              | 2             | -     | 40,00                  | p=0,0016<br>S  |
|                 | Controles                 | 14           | 93,3 | 1              | -              | -             | 1     | 6,66                   |                |
| IgM             | Casos                     | 12           | 80,0 | -              | 3              | -             | 3     | 20,00                  | p=0,0702<br>NS |
|                 | Controles                 | 12           | 80,0 | 3              | -              | -             | 3     | 20,00                  |                |

## DISCUSIÓN

Aunque las hipótesis actuales sobre la inmunopatogenia del Liquen Plano Bucal centran su énfasis en los trastornos de la inmunidad celular, el estudio del papel de la inmunidad humoral, a nuestro modo de ver, no puede descartarse. Al analizar la presencia de células positivas para Inmunoglobulinas A, G y M en el corion de lesiones de Liquen Plano Bucal con respecto a zonas histológicamente normales, observamos que la mayor cantidad de casos positivos, correspondió a la IgA (40%), le sigue la IgG (26,6%) y, por último, la IgM (20,0%). Las reacciones positivas estuvieron clasificadas entre Ligeras y Moderadas. Sólo observamos reacción Intensa en dos casos de IgA. Con respecto a los controles, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas, tanto con la IgG y la IgA, ( $p < 0.05$ ), no así con la IgM.

Es por eso que la presencia de cantidades de células positivas a Inmunoglobulinas no nos permite descartar por completo la participación de la inmunidad humoral en esta entidad, posiblemente como un fenómeno secundario a la lesión iniciada previa a partir de la destrucción vía linfocitos T citotóxicos de los queratinocitos basales, como también afirmaron Kulthanan y cols.<sup>7</sup> y Solomón y cols.,<sup>8</sup> al estudiar una entidad llamada Liquen Plano Penphigoides de la mucosa bucal, caracterizada por hallazgos clínicos e histopatológicos semejantes a los del Liquen Plano Bucal, describen la presencia de depósitos de IgG y la Fracción C3 del Complemento en la membrana basal epitelial. Cooper y cols.,<sup>9</sup> en un estudio del suero de 56 pacientes portadores de Liquen Plano Erosivo vulvar por Inmunofluorescencia Indirecta para IgG e IgA, hallaron que 61% de las pacientes presentaron IgG antimembrana basal circulantes, aunque plantean que su significación es incierta. Cozzani y cols.,<sup>10</sup> plantean que los pacientes con Liquen Plano bucal erosivo y liquen cutáneo pueden presentar anticuerpos circulantes contra el antígeno con un peso molecular de 70 kDa (proteína de la estomatitis crónica ulcerativa). Sistig y cols.,<sup>11</sup> encuentran niveles salivales de IgG e IgA en pacientes con Liquen Plano Bucal A aumentados en pacientes con Liquen Plano Bucal, con respecto a controles sanos. Más recientemente, Biocina-Lukenda y cols.,<sup>12</sup> al determinar los niveles séricos de las tres inmunoglobulinas en pacientes con lesiones de Liquen Plano Bucal, hallan niveles significativamente elevados de IgA e IgG, con respecto a controles sanos y concluyen que estos niveles elevados muestran que la inmunidad humoral está implicada en la patogenia de la enfermedad. A partir de la profundización en el estudio sobre la patogénesis del Liquen Plano Bucal, hemos elaborado un resumen integrador considerando su origen autoinmune, teniendo en cuenta la participación de una combinación de factores inmunitarios (autoantígenos queratinocíticos o exógenos), predisposición genética (su relación con el sistema HLA del Complejo Mayor de Histocompatibilidad) e influencias ambientales (virus, bacterias, estrés, trauma) los que desencadenan en una respuesta de la inmunidad celular, y posiblemente también la humoral, como factores productores de la respuesta inflamatoria característica, unida a los fenómenos de apoptosis, ya descritos.

## CONCLUSIONES

La identificación de diversos tipos de Inmunoglobulinas en el infiltrado inflamatorio de lesiones del Liquen Plano Bucal apoya la hipótesis de la participación de la inmunidad humoral en la patogenia de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walker DM. The inflammatory infiltrate in lichen planus lesions. *J. Oral Pathol.* 1976; 5: 277-286.
2. Regezi JA, Deegan MJ, Hayward JR. Lichen planus: immunologic and morphologic identification of the submucosal infiltrate. *Oral Surg.* 1978; 46: 44-52.
3. Aronion IK, Soltani K, Poak, Rubenstein D. Triad of lichen planus, myasthenia gravis and thymoma. *Arch. Dermatol.* 1978; 114: 255-258.
4. Sano SN, Quarracino MC, Aguas SC, González EJ, Harada L, Krupitzki H, Mordoh A. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 May 1; 13(5):287-91.
5. Arreaza A, Correnti M, Perrone M, Ávila M. Evaluación de las moléculas de fibrinógeno, del complemento C3, C4, C1q y anticuerpos IgG, IgM e IgA por inmunofluorescencia directa, en pacientes con Liquen Plano Bucal. *Acta Odontológica Venezolana.* 2008; 46(1):1-11.
6. Hrapchak R. Immunohistochemistry. In: Sheehan, DC, Hrapchak B. *Theory and practice of Histotechnology.* 2<sup>nd</sup> St. Louis: The C.V. Mosby Co; 1980, p. 310-324.
7. Kulthanan K, Jiamton S, Pinkaew S, Sutthipinittharm P. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol.* 2007 Dec; 46(12):1237-41.
8. Solomon LW, Helm TN, Stevens C, Neiders ME, Kumar V. Clinical and immunopathologic findings in oral lichen planus pemphigoides. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Jun; 103(6):808-13.
9. Cooper SM, Dean D, Allen J, Kirtschig G, Wojnarowska F. Erosive lichen planus of the vulva: weak circulating basement membrane zone antibodies are present. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Sep; 30(5):551-6.
10. Cozzani E, Cacciapuoti M, Di Marco E, Zerega B, Descalzi Cancedda F, Parodi A. Patients with oral erosive and cutaneous lichen planus may have antibodies directed against the chronic ulcerative stomatitis protein antigen of 70-kDa. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adrián.* 2008 Sep; 17(3):120-4.
11. Sistig S, Vucicevic-Boras V, Lukac J, Kusic Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis.* 2007 Nov; 8(6):282-6.
12. Biocina-Lukenda D, Cekic-Arambasin A, Markeljevic J, Bukovic D. Serum immunoglobulins IgG, IgA and IgM in patients with oral lichen ruber. *Coll Antropol.* 2008 Mar; 32(1):161-3.

Recibido: 15 de febrero de 2012.

Aprobado: 19 de julio de 2012.