

APOPTOSIS Y LIQUEN PLANO ORAL

REVISIÓN DE LA LITERATURA

*OSNAGHI DIAZ COLODRERO, LISET ELIANA**; *BRIEND, MARÍA SUSANA***;
*FERNÁNDEZ, VÍCTOR RICARDO****; *FORTÍN, PEDRO LUIS*****

*Odontóloga. Becaria de Investigación de posgrado de la Secretaría General de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional del Nordeste, docente adscripta de la cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste. Dirección: H. Irigoyen 1881, Corrientes, Argentina.

**Médica. Especialista en Anatomía Patológica. Profesor titular de la cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste. Jefa del Servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste. Dirección: Libertad 5550, Corrientes, Argentina.

*** Odontólogo. Especialista en Metodología de la Investigación. Prof. adjunto de la cátedra Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste. Integrante del Servicio de Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste. Dirección: San Martín 851, Corrientes, Argentina.

****Odontólogo. Becario de Investigación de posgrado de la Secretaría General de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional del Nordeste, docente auxiliar de primera categoría con dedicación simple de la cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste. Dirección: Libertad 5550, Corrientes, Argentina.

RESUMEN

En los últimos años se han producido grandes avances en el diagnóstico y tratamiento del Liqueen Plano Oral (LPO). Sin embargo, sigue siendo una entidad con muchos interrogantes para la estomatología, sobre todo referidos a su proceso de aparición y a su tratamiento. El propósito de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada del LPO y su relación con la apoptosis, tema de gran interés para la investigación científica. La apoptosis por su parte adquiere gran relevancia debido al rol que cumple este mecanismo: regulación en la morfogénesis, homeostasis de las poblaciones celulares y carcinogénesis en relación a la tendencia y potencial capacidad de transformación maligna de algunas variantes de LPO en sus formas atípicas.

Palabras clave: liquen, malignización, marcadores apoptóticos.

ABSTRACT

In recent years, there have been major advances in the diagnosis and treatment of Oral Lichen Planus (OLP). However, it remains an entity with many questions for stomatology, especially referred to the process of occurrence and treatment. The purpose of this work is to conduct a literature review updated LPO and its relationship with apoptosis, topic of great interest for scientific research. The apoptosis meanwhile acquires great importance because of the role that this mechanism regulating morphogenesis, homeostasis of cell populations and carcinogenesis in relation to the trend and potential ability of malignant transformation of some variants of LPO in their atypical forms.

Keywords: lichen, malignant, markers apoptosis.

INTRODUCCIÓN

El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune, con manifestaciones clínicas en piel y mucosas, cursa habitualmente con manifestaciones orales y en algunos casos se pueden observar lesiones en mucosa genital. Posee aspectos clínicos e histológicos característicos,

siendo su forma típica de curso evolutivo benigno, pero susceptible de transformación maligna en sus formas atípicas. (1)

El LPO es un desorden del epitelio escamoso que cobra importancia por dos motivos principalmente: por

un lado, está su frecuente aparición en todo el mundo, especialmente en sujetos de edad media, con mayor incidencia en el sexo femenino (2). Por otro lado, el liquen plano debe ser estudiado con cuidado por su facultad de transformación maligna.

A pesar de la permanente controversia entre las distintas fuentes a la hora de establecer las probabilidades de que el liquen oral sufra una transformación maligna, la OMS, en su último volumen, acerca de los tumores de cabeza y cuello, recomienda el desarrollo de criterios diagnósticos que permitan diferenciar el liquen plano oral (LPO) de las lesiones liquenoides orales (OLL); pero ambas entidades deben considerarse susceptibles de sufrir una degeneración maligna hasta que dichos criterios estén disponibles. (3)

En cuanto a la clínica, a nivel bucal el LPO se puede presentar de 3 formas diferentes: (4)

- reticular,
- eritematosa o atrófica,
- erosiva, ulcerada o bullosa.

A nivel oral, se caracteriza por lesiones bilaterales más o menos simétricas con líneas blanquecinas (forma reticular) o lesiones atróficas (formas atrófica y erosiva). (5) Localizadas de forma más frecuente en la región posterior de la mucosa oral, lengua, encía, mucosa labial y bermellón del labio inferior. Aproximadamente un 10% de los pacientes presentan lesiones de tipo atrófico y erosivo, limitadas a encía cursando con lo que se conoce como una *gingivitis descamativa crónica*. (6)

Aunque las lesiones suelen ser asintomáticas, las formas atrófico-erosivas cursan con sensación de quemazón, dolor, disfagia, dificultad en el habla. Para el tratamiento de la sintomatología asociada, se recomienda la eliminación de placa y cálculo y un adecuado mantenimiento de la higiene oral, la eliminación de posibles factores traumáticos y el empleo de corticosteroides, preferentemente en forma tópica, reservando los sistémicos para los casos más graves. (7)

La evolución del LPO es crónica con períodos de exacerbación y remisión habiendo mucha controversia sobre la posibilidad de transformación maligna en función del grado de displasia existente. Las fases atróficas-erosivas son las que tienen más posibilidades de sufrir una cancerización. El potencial de malignización varía del 0,40% a más del 5% en períodos de revisión de 6 meses a 20 años, independientemente del tipo clínico y del tratamiento administrado. (4, 2)

La degeneración maligna es a carcinoma oral de células escamosas (COCE). Al no haberse localizado factores de riesgo claramente asociados, Gonzáles Moles y cols. sugieren la implicación de alteraciones en los mecanismos de control del ciclo celular del epitelio oral con liquen plano. (8)

No hay un mecanismo de certeza de transformación maligna identificado para el LPO. La hipótesis actual tiene en cuenta que el LPO es una enfermedad inflamatoria crónica, en la que algunas moléculas y radicales libres producidos por las células inflamatorias pueden actuar como agentes mutagénicos para las células epiteliales o ejercer una importante influencia sobre los mecanismos de regulación del ciclo celular como la apoptosis. (9)

Parece que en pacientes con liquen plano con tumor primario hay mayor riesgo (20-35,70%) de desarrollo de múltiples carcinomas y sugiere la implicación del fenómeno de cancerización de campo.

Pese a que, como se ha mencionado, la etiopatogenia del liquen plano es aún desconocida, se están estudiando sus posibles relaciones con ciertas entidades y patologías. Está aceptada su asociación con niveles más elevados de ansiedad, mayor grado de depresión y un aumento de la vulnerabilidad a desórdenes psíquicos, especialmente las formas erosivas. (4) Se fundamenta en los niveles elevados de cortisol salival provocados por el estrés. (10)

Desde el punto de vista **histopatológico** en la mucosa oral afectada por el LP se pueden presentar alteraciones diferentes como hiperqueratosis (orto o paraqueratósica), acantosis, granulosis, espongirosis, cuerpos coloides, exocitosis linfocitaria y atrofia epitelial. Aunque los hechos esenciales de la enfermedad están constituidos por fenómenos fundamentales, la intensa degeneración hidrópica vacuolar del citoplasma de las células basales -forman ampollas subepiteliales conocidas como "espacios de Max Joseph"-, un denso infiltrado inflamatorio celular difuso linfocitario en banda en contacto con la capa basal y la desaparición por sectores de la membrana basal Pas+. Dicho infiltrado está compuesto principalmente por linfocitos T (sobre todo CD4) y macrófagos. No hay relación entre la cantidad de linfocitos T y el tipo clínico y extensión de las lesiones. Aparecen también **células de Langerhans**, que se comportan como células presentadoras de antígenos para los linfocitos, induciendo lisis celular. Se ha demostrado la presencia de cuerpos hialinos esferoidales (**cuerpos de Civatte**), homogéneos, Pas+ como consecuencia de la

apoptosis prematura de queratinocitos basales. En el epitelio aparecen grados variables de hiperqueratosis y acantosis. (11)

Para algunos autores, la **degeneración vacuolar del estrato basal** del epitelio es el signo histomorfológico patognomónico acompañado de apoptosis celular, que debería definirse por la presencia de condensación cromática del núcleo y/o citoplasmática, picnosis nuclear y fragmentación nuclear. (8-12)

La **apoptosis** es un fenómeno celular de enorme trascendencia, por el que las células mueren tomando parte activa en su propia eliminación. Se denomina muerte celular programada, produciéndose de manera habitual en los organismos pluricelulares y tiene como misión eliminar células dañadas o inútiles, sin que esto tenga repercusión sobre las células vecinas. La apoptosis es, por tanto, un evento esencial dentro de los fenómenos que acontecen en el ciclo celular. (13, 14)

Es un proceso fisiológico que se activa mediante la acción de proteasas específicas y de endonucleasas. Se produce la formación y secreción de vesículas de la membrana, la condensación y fragmentación de la cromatina y formación de cuerpos apoptóticos. En la fase inicial, la célula pierde el contacto con las células que le rodean. Tiene lugar la formación de protuberancias en la membrana plasmática, la cromatina se condensa y fragmenta, permaneciendo la envoltura nuclear. El volumen citoplasmático disminuye por la pérdida de agua y por la condensación de las proteínas. En una segunda etapa se fragmenta la membrana plasmática, apareciendo los cuerpos apoptóticos que contienen en su interior material nuclear y citoplasmático. Finalmente, en la tercera etapa se produce la fagocitosis de los cuerpos apoptóticos por parte de las macrófagos y su degradación.

Estas fases de apoptosis se activan por medio de una serie de efectores moleculares entre los que destaca la actividad de las **caspasas** como componentes fundamentales de la maquinaria apoptótica de los mamíferos. Se trata de proteasas del tipo cistein-proteasas de las que resulta especialmente importante la Caspasa-3 por romper y activar otras caspasas que tienen dianas relevantes en el citoplasma y el núcleo, y es responsable de la proteólisis. (15)

Bax es considerado otro inductor de apoptosis, que pertenece a la familia Bcl-2. La forma activa inductora de apoptosis es Bax-a. (16)

Mediante la técnica **TUNEL** (transfer uridin nick-end Labelling) se detecta la fragmentación del ADN en escalera en los núcleos apoptóticos; es un método que permite, de forma rápida y sencilla, la detección de apoptosis en células de cultivos celulares. (17)

Otros fenómenos moleculares importantes que acontecen en la regulación del ciclo celular son la detención del ciclo celular y la senescencia celular, mediante la detención del ciclo celular (se permite que se reparen los daños en el ADN). Finalmente la senescencia conduce a la muerte celular por un mecanismo diferente a la apoptosis. Las células senescentes en cultivo conservan un número limitado de divisiones celulares que han perdido su capacidad de proliferación habiendo llegado al límite de su vida replicativa.

En relación a los acontecimientos moleculares reguladores o estimuladores del ciclo celular en el liquen plano oral, diversas publicaciones han comunicado que las células agredidas desarrollan mecanismos moleculares encaminados a detener el ciclo celular para reparar el ADN, inducir senescencia celular o inducir apoptosis para eliminar las células con ADN severamente lesionada. Sin embargo, otros autores también han demostrado que las células epiteliales en el LPO frecuentemente responden al ataque T- linfocitario con un incremento de los índices de proliferación celular. Desde nuestro punto de vista, resulta sorprendente e inesperada la concurrencia en el epitelio oral afectado por LP de mecanismos moleculares que pueden detener el ciclo celular, inducir apoptosis y estimular la proliferación celular. (18, 19)

Por otra parte, el potencial de transformación maligna del LPO podría estar en relación con los fenómenos contradictorios que acontecen en la regulación del ciclo de las células epiteliales agredidas.

DESARROLLO

La apoptosis, regulada por diversos genes, tiene un papel fundamental en la morfogénesis, homeostasis y regresión del cáncer. Esto adquiere una gran relevancia en relación a la tendencia a la malignización del LPO, aceptada hoy en día en los estudios publicados.

En un estudio retrospectivo sobre 563 pacientes croatas donde se investigaron las características clínicas y epidemiológicas del LPO, se registraron los datos sobre la edad, sexo, historial médico, fármacos, tabaco,

alcohol, principal molestia, tipo clínico, localización, histología, tratamiento y transformación maligna. De los 563 pacientes, 414 eran mujeres y 149 hombres. El promedio de edad en el momento del diagnóstico fue de 58 (rango 11-94). La localización más frecuente fue la mucosa yugal (82,40%). La mayoría de los pacientes no fumaba (72,50%) ni consumía alcohol (69,90%). Los pacientes referían escozor oral (43,30%), rugosidad de la mucosa (7%), xerostomía (3%), sangrado gingival (2%) y alteración del gusto (0,50%) como principal molestia. Mientras, casi la mitad de ellos estaban asintomáticos (44,20%). Las formas más frecuentes de LPO fueron el reticular (64,80%) y el erosivo (22,90%), también se observaron en forma de placa (5,70%), la forma atrófico/eritematosa (4,30%) y la bullosa (2,30%). Se registró una tasa de transformación maligna del 0,70%. (20)

Otro estudio retrospectivo en 633 pacientes de Bucarest, Rumanía reveló que los anticuerpos anti-VHC fueron más frecuentes en los pacientes con LPO que en la población en general. Además existía una notable asociación (19% de los pacientes) entre LPO y enfermedades de vesícula biliar (colecistitis, colelitiasis). Además seis pacientes (0,95%) desarrollaron carcinoma oral de células escamosas a partir de una lesión diagnosticada previamente de LPO. (21)

Aún se desconocen los mecanismos por los cuales los linfocitos provocan apoptosis de los queratinocitos basales en el LPO, aunque se han planteado tres posibles ejes que son capaces de activar la cascada de las caspasas provocando dicho fenómeno:

1. Secreción por las células T CD8 de TNF-B que se une por el receptor TNFR-1 al queratinocito basal, induciendo su apoptosis. Se justifica en base a niveles séricos aumentados de TNF-B y presencia de TNFR-1 en las capas basales y suprabasales del epitelio oral de las lesiones de LPO.
2. Ligando FAS-L del linfocito T CD 8 se une al receptor de superficie FAS del queratinocito basal.
3. Secreción por células T CD 8 de Granzima B, que penetra en el queratinocito a través de poros en la membrana inducidos por la porfirina. Kastelan y cols. (22) (2004) demostraron la presencia de células positivas a porfirina en la proximidad de los queratinocitos apoptóticos, lo cual sugiere una posible relación con el daño celular. (23)

Se han registrado estudios previos de García García V., González-Moles MA, Bascones Martínez A., "Expresión de bcl-2, ki-67 y caspasa-3 en lesiones cancerosas de la mucosa oral. Resultados preliminares". (24) Estos autores aplicaron la técnica inmunohistoquímica

peroxidasa- antiperoxidasa para la detección de las moléculas bcl-2, caspasa-3 y Ki-67 en lesiones cancerosas, para evaluar el proceso de apoptosis y la situación, más o menos grave, del paciente respecto de la evolución de su proceso. Ellos concluyen afirmando que las células epiteliales en LPO no desarrollan preferentemente apoptosis, sino más bien la detención del ciclo o un aumento de la tasa de proliferación, lo que puede crear un sustrato adecuado para la transformación maligna.

En un estudio histopatológico realizado por Bascones-Ilundain C, González Moles MA, Campo-Trapero J, Bascones-Martínez A., "Liquen plano oral (II). Mecanismos apoptóticos y posible malignización" analizaron una muestra de 52 pacientes con liquen plano oral, con el objetivo de valorar los fenómenos apoptóticos y su posible vinculación con la malignización de las lesiones. En esta serie los resultados con la técnica anticaspasa 3 en los grupos controles mostraron negatividad en todas las capas del epitelio. En las muestras de LPO el número de células positivas para caspasas 3 en las capas suprabasales fue vista en la mitad de las muestras a nivel del estrato basal, donde casi todas son positivas y además en el infiltrado, más de la mitad de las células fueron positivas. (11)

También destacamos el estudio realizado por Agudo Gil J.M. y Rubio Flores D. denominado "Apoptosis y liquen plano oral. Situación actual" en donde se ha investigado al LPO, la relación entre su patogenia, los mecanismos apoptóticos de destrucción celular y los diferentes marcadores utilizados para poner en evidencia la apoptosis. Las conclusiones de dicho estudio fueron las siguientes:

1. No hay consenso entre los diferentes autores sobre si el LPO es una patología con predominio de fenómenos apoptóticos.
2. No existe acuerdo sobre el marcador apoptótico más frecuentemente relacionado con el LPO.
3. Muy probablemente el proceso apoptótico se deba a una asociación de los 3 ejes que activan la cascada de las caspasas.
4. Se precisan estudios a largo plazo con una amplia muestra monitorizando la mayoría de los marcadores apoptóticos, buscando diferencias significativas entre las distintas formas clínicas, la patogenia, la evolución y la malignización de los casos con LPO. (23)

Bascones, Ilundain y cols. (2008) realizaron un análisis cuantitativo de dos mecanismos apoptóticos entre las formas atrófico-erosiva y reticular, la expre-

sión de caspasa-3 (relacionada con la activación de otras caspasas y con la proteólisis) y Bax (perteneciente a la familia Bcl-2). Se considera a la apoptosis como un mecanismo preventivo de transformación maligna de células epiteliales, con un mayor número de cuerpos de Civatte y exocitosis de linfocitos en la forma atrófico-erosiva que en la reticular, apoyando el supuesto mayor riesgo de malignización de la forma atrófico-erosiva. En dicho estudio, sin embargo, no hallaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los dos marcadores apoptóticos presentes en las dos formas clínicas mencionadas, no pudiendo asociar la relación entre marcadores de apoptosis y detección precoz de riesgo de malignización. (25)

En otro estudio del mismo grupo, evaluando como posible marcador apoptótico la degeneración por licuefacción mediante técnica de TUNEL e inmunohistoquímica con Caspasa-3 y p21, concluyeron la ausencia de asociación entre dicha degeneración, presente en la mayoría de casos y la expresión de marcadores apoptóticos (Caspasa 3). Sin embargo, si hallaron asociación entre niveles elevados de p21 con una mayor degeneración por licuefacción en las células de la capa basal. (26)

CONCLUSIONES

La mejora en el diagnóstico de los desórdenes orales potencialmente malignos, como es el caso del LPO, la valoración de los cambios histomorfológicos y moleculares implicados en uno de sus aspectos, como lo es la apoptosis, contribuirán a la mejor comprensión y naturaleza de los fenómenos implicados en esta patología, como también obtener conocimiento sobre factores con interés pronóstico que permitan identificar aquellas con riesgo de evolucionar a lesiones potencialmente cancerizables para la adopción de medidas y acciones pertinentes. A pesar del bajo riesgo de transformación maligna del LPO, todos los pacientes deben ser evaluados clínicamente de forma regular.

Creemos, en base a los numerosos estudios previos, trabajos de revisión y artículos científicos que investigan la importante influencia de los mecanismos de regulación del ciclo celular, como la apoptosis, en lesiones potencialmente cancerizables, como el LPO, que la identificación de marcadores pro apoptóticos, podría ser un recurso útil para determinar de forma pronóstica, la evolución de la lesión, teniendo en

cuenta la proporción de marcación de las moléculas como bcl-2, caspasa-3 y Ki-67.

Teniendo en cuenta que los valores podrían variar según la forma clínica de LPO, resultaría de interés realizar un estudio a fin de medir la proporción de los fenómenos de apoptosis en relación a la expresión de los diferentes marcadores moleculares, en las variantes clínicas de LPO para realizar un estudio comparativo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Blanco A. Liquen Plano Oral. Concepto. Ed. Avances. Madrid. 2000. Pág, 15.
- 2- Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2008 Jan; 46(1):15-21.
- 3- González-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversias surrounding malignant transformation. *Oral diseases*. 2008 Apr; 14(3):229-43.
- 4- Eisen D, Carrozzo M, Bagan JV, Thongprasom K. Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005; 11: 338-49.
- 5- Bascones-Ilundain C, González Moles MA, Carrillo de Albornoz A, Bascones-Martínez A. Liquen plano oral (I). Aspectos clínicos, etiopatogénicos y epidemiológicos. *Av. Odontoestomatol* 2006; 22(1):11-9.
- 6- Scully C, Carrozzo M. Oral Mucosal Disease: Lichen Planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46:15-21.
- 7- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman P, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2: Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100:164-78.
- 8- González-Moles MA, Bascones-Ilundain C, Gil Montoya JA, Ruiz-Avila I, Delgado-Rodríguez M, Bascones-Martínez A. Cell cycle regulating mechanisms in oral lichen planus: molecular bases in epithelium predisposed to malignant transformation. *Arch Oral Biol* 2006; 51:1093-1103.
- 9- Georgakopoulou EA, Ahtari MD, Ahtaris M, Foukas PG, Kotsinas A. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. *J Biomed Biotechnol* [en internet] 2012 [citado julio de 2014]; 1: 1-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362930/pdf/JBB2012-759626.pdf>
- 10- Koray M, Dulger O, Ak G, Horasanli S, Uçok A, Tanyeri H et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis* 2003; 9:298-301.
- 11- Bascones-Ilundain C, González Moles MA, Campo-Trapero J, Bascones-Martínez A. Liquen plano oral (II). Mecanismos

apoptóticos y posible malignización. Avances en Odontostomatología, versión impresa ISSN 0213-1285. Av Odontostomatol v.22 n.1 Madrid ene.-feb. 2006

12- Bloor Bk, Malik Fk, Odell EE, Morgan PR. Quantitative assessment of apoptosis in oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod 1999; 88:187-95

13- Dekker NP, Lozada-Nür F, Laguenam LA, MacPhail LA, Bloom CY, Regezi JA. Apoptosis-associated markers in oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1997; 26:170-5

14- Neppelberg E, Johannesen Ac, Jonsson R. Apoptosis in oral lichen planus. Eur J Oral Scir 2001; 109:361-4

15- Tobón SI, Villegas FA, Ruiz SM, Vieco B, Restrepo M, Londoño ML. Expresión of caspase-3 and structural changes associated with apoptotic cell death of keratinocytes in oral lichen planus. Oral and Maxillofacial Pathology 2004; 10:173-8

16- Druilhe A, Benoit W, Tscipulos A, Lapa JR, Tillie-Leoblond I, tonel A, Pretolani M. Apoptosis, proliferation, and expression of bcl-2, Fas and Fas-ligand in bronchial biopsies from asthmatics. Am J Respir Cell Moll boil 1998; 19:747-57

17- Grasl-Kraupp B, Ruttakay-nedecky B, Koudelka H, Bukowska K, Bursch W, Schulle-Hermann R. In situ detection of fragmented DNA (TUNEL assay) fails to discriminate among apoptosis, necrosis and autolytic cell death: a cautionary note. Histopathol 1995; 21:1465-8

18- Wong S, Chan J, Lee K, Hsiao W. Differential expression of p16/p21/p27 and Cyclin D1/D3, and their relationships to cell proliferation, apoptosis, and tumour progression in invasive ductal carcinoma of the breast. J Pathol 2001; 194:35-42.

19- Arends M.J, Morris R.G and Wyllie A.H. Apoptosis; The role of the endonuclease. American Journal of Pathology 1990; vol 136:593-608.

20- Vice Budimir y cols. Liquen Plano Oral – estudio retrospectivo sobre 563 pacientes Croatas. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. Ed. española, ISSN 1698-4447, Vol. 20, N°. 3 (Junio), 2015, págs. 126-131

21- Serban Tovar y cols. Liquen plano oralestudio retrospectivo en 633 pacientes de Bucarest, Rumanía. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. Ed. española, ISSN 1698-4447, Vol. 18, N°. 4 (septiembre), 2013, págs. 217-221

22- Kastelan M, Massari LP, Gruber F, Zamolo G, Saura G, Coklo M, Rukavina D. The role of perforin-mediated apoptosis in lichen planus lesions. Arch Dermatol Res 2004; 296:226-30

23- Aguado Gil J.M., Rubio Flores D. Apoptosis y liquen plano oral. Situación actual. Avances en Odontostomatología. Versión impresa ISSN 0213-1285. Av Odontostomatol v.25 n.1 Madrid ene.-feb. 2009

24- González-Moles MA, Bascones-Ilundáin C, Gil Montoya JA, Ruiz-Avila I, Delgado-Rodríguez M, Bascones-Martinez A. Cell cycle regulating mechanisms in oral lichen planus: molecular bases in epithelium predisposed to malignant transformation. Arch Oral Biol 2006; 51:1093-1103.

25- Bascones-Ilundain C, González-Moles MA, Campo-Trapero J, Gil-Montoya JA, Esparza-Gómez GC, Cano-Sánchez J et al. No differences in caspase-3 and Bax expresión in atrophic-erosive vs. Reticular oral lichen planus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22:204-12.

26- Bascones-Ilundain C, Gonzalez-Moles MA, Esparza G, Gil-Montoya JA, Bascones-Martinez A. Significance of liquefaction degeneration in oral lichen planus: a study of its relationship with apoptosis and cell cycle arrest markers. Clin Exp Dermatol 2007; 32:556-63.

*Correos electrónicos: lisetosnaghi@hotmail.com;
msbriend@odn.unne.edu.ar;
vrfernandez@odn.unne.edu.ar;
plfortin@odn.unne.edu.ar*