



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

ANA ISABEL MENDES MACHADO

***LÍQUEN PLANO: CLÍNICA E ASPECTOS
ETIOPATOGÉNICOS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DR. ÓSCAR TELLECHEA**

MARÇO DE 2012

AGRADECIMENTOS

Esta tese de mestrado, apesar de individual, esconde um grande número de contribuições, que ajudaram à sua concretização, e sem as quais tal não teria sido possível. Gostaria, por isso, de expressar os meus sinceros agradecimentos:

Ao meu orientador, Professor Doutor Óscar Tellechea, por ter aceitado orientar este trabalho, assim como pela sua orientação científica e técnica, a pertinência das suas observações, a confiança depositada, a disponibilidade absoluta e o esforço constante para ensinar, corrigir e esclarecer dúvidas.

Ao secretariado do serviço de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, pela amabilidade e prestabilidade demonstradas.

Aos meus pais, por estarem sempre presentes, me apoiarem nos bons e maus momentos e por me estimularem a dar sempre o meu melhor. Porque fizeram de mim alguém com valor. Porque me inspiram.

Ao meu irmão, porque foi o meu modelo e ídolo e porque estará para sempre no meu coração.

À minha família, pelo amor e dedicação.

Aos meus amigos, segunda família, pelo carinho e paciência com que me acompanharam neste percurso. Porque suportaram a minha má disposição e stress com um sorriso e porque cada um deles, à sua maneira, é para mim muito especial.

Índice

RESUMO:	4
ABSTRACT:	6
LISTA DE ABREVIATURAS:	8
INTRODUÇÃO:.....	9
OBJECTIVOS:	11
DESENVOLVIMENTO:	12
EPIDEMIOLOGIA.....	12
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	13
Atingimento cutâneo:	13
Atingimento mucoso:	20
Atingimento dos Fâneros.....	25
Envolvimento ungueal:.....	26
Reacção liquenóide medicamentosa:.....	27
HISTOLOGIA	29
ETIOLOGIA:	33
PATOGENIA:	35
NECROSE VS APOPTOSE.....	36
CÉLULAS INFLAMATÓRIAS MONONUCLEARES NA DERME DE LP: ...	39
PERFIL CITOCÍNICO:.....	41
O ANTIGÉNIO DESENCADEANTE.....	42
MECANISMOS ESPECÍFICOS E NÃO ESPECÍFICOS:.....	42
MECANISMOS DEFICIENTES DE SUPRESSÃO DA INFLAMAÇÃO:.....	44
POSSÍVEL MECANISMO PATOGÉNICO DO LP: (Adaptado de Sontheimer 2009).....	46
DIAGNÓSTICO (Lehman, Tollefson et al. 2009):.....	48
TRATAMENTO (Levy 2005; Lehman, Tollefson et al. 2009; Parashar 2011).....	49
CONCLUSÕES	52
BIBLIOGRAFIA:	54

RESUMO:

Introdução: O Líquen Plano é uma doença inflamatória aguda ou crónica idiopática, que atinge a pele e/ou mucosas, unhas e fâneros. As lesões clássicas no envolvimento cutâneo são pápulas ou placas eritemato-violáceas, pruríticas que ocorrem preferencialmente nas faces anteriores dos punhos e tornozelos e região pré-sagrada. O atingimento mucoso é comum, observando-se compromisso da mucosa oral em cerca de 70% dos pacientes com envolvimento cutâneo. Histologicamente caracteriza-se pela presença de infiltrado linfocítico na derme alta acompanhado por degeneração vacuolar da camada basal do epitélio de revestimento. Existem evidências crescentes de que o Líquen Plano é uma consequência de dano auto-imune aos queratinócitos basais que apresentam antígenos alterados na sua superfície, mediado por Linfócitos T. O mecanismo responsável pelas alterações antigénicas é ainda hoje desconhecido, havendo diversos factores implicados, como infecções víricas, doenças auto-imunes e fármacos. O diagnóstico é clínico e histológico e o tratamento de primeira linha é a aplicação de corticoterapia tópica.

Objectivos: Com este trabalho pretendeu-se fazer uma revisão da informação dispersa na literatura sobre o Líquen Plano, com particular enfoque na etiopatogenia.

Desenvolvimento: Para a realização deste artigo efectuei uma pesquisa de artigos na PubMed utilizando os termos “líquen plano” e “reações teciduais liquenóides” publicados até Outubro de 2011, obtendo um total de 361 trabalhos publicados. Baseando-me na leitura do abstract, seleccionei inicialmente 80 artigos, tendo utilizado 46 para a elaboração deste artigo de revisão.

Conclusões: Propõe-se que células dendríticas plasmocitóides e queratinócitos basais sejam "activados", com produção subsequente de IFN- α pelas primeiras e de citocinas linfotácticas processando-se assim a apresentação antigénica a Linfócitos T CD4+ e CD8+. A co-expressão de CD40 e CD80 e a secreção de IL-12 pelas células dendríticas promove resposta Th1 pelos CD4+. Os CD4+ Th1 secretam IL-2 e IFN- γ que se ligam aos respectivos receptores nos Linfócitos CD8+ citotóxicos. Linfócitos T citotóxicos que expressam CXCR3 são recrutados da circulação para a pele por

quimiocinas elaboradas localmente como CXCL10 e após activação por antigénio específico expressam FasL e secretam granzima/perforina e/ou TNF- α que despoletam apoptose dos queratinócitos. Mecanismos não específicos, como a desgranulação mastocitária e activação de metaloproteinases auxiliam na disrupção da membrana basal com consequente migração intra-epitelial dos Linfócitos T. Ocorre perpetuação da resposta inflamatória, por mecanismos ainda não totalmente clarificados, mas que se pensa que poderão resultar de falhas na supressão da inflamação, por diminuição da apoptose dos Linfócitos T citotóxicos e da inibição de citocinas pró-inflamatórias. O fenómeno de remissão espontânea permanece obscuro. Estudos futuros são necessários para clarificar de forma mais concreta a fisiopatologia da doença, de forma a proporcionar uma melhor compreensão do LP e tratamentos mais efectivos.

PALAVRAS-CHAVE: Líquen plano; etiologia; fisiopatologia; etiopatogenia; citocinas; reacções teciduais liquenóides.

ABSTRACT:

Introduction: Lichen Planus is an idiopathic inflammatory disease which affects the skin and/or mucous membranes, nails and hair. The classic presentation on cutaneous involvement is the appearance of erythematous to violaceous pruritic papules or plaques, typically affecting the anterior wrists and lower legs and pre-sacral region. The mucosal involvement is frequent, affecting about 70% of patients with cutaneous involvement. The histology of Lichen Planus is characterized by a subepithelial lympho-histiocytic infiltrate and vacuolar degeneration of the epithelial basement membrane. There is increasing evidence that lichen planus is a consequence of an autoimmune damage to the basal keratinocytes that present altered antigens on their surface, mediated by T lymphocytes. The mechanism responsible for antigenic changes is still unknown, being many factors suggested, such as viral infections, autoimmune diseases and drugs. The diagnosis is clinical and histological and first-line treatment is the application of topical corticosteroids.

Objectives: With this article I intended to do a review of the information scattered in the literature on Lichen Planus, with particular focus on etiology and pathogenesis.

Development: To carry out this article I searched articles in PubMed using the terms “lichen planus” and “tissue lichenoid reactions” published until October 2011, acquiring a total of 361 published papers. Based on abstract reading I was able to initially select 80 papers and used 46 to elaborate this review.

Conclusions: It is proposed that plasmacytoid dendritic cells and basal keratinocytes are "activated" with subsequent production of IFN- α by the first ones and other cytokines that promote antigen presentation to CD4 + and CD8 + T lymphocytes. Co-expression of CD40 and CD80 and secretion of IL-12 by dendritic cells promote CD4 + Th1 response. The CD4 + Th1 cells secrete IL-2 and IFN- γ which bind to their receptors on cytotoxic CD8+ lymphocytes. Cytotoxic T lymphocytes expressing CXCR3 are recruited from the circulation to the skin by chemokines produced locally as CXCL10 and after activation by specific antigen express FasL and secrete granzyme / perforin and/or TNF- α that trigger apoptosis of keratinocytes. Non-specific

mechanisms such as mast cell degranulation and activation of metalloproteinases assist in disrupting basement membrane with consequent intraepithelial migration of T lymphocytes. Perpetuation of the inflammatory response occurs by mechanisms not yet fully clarified, but it is thought that may result from failures in suppressing inflammation, by decreased apoptosis of cytotoxic T lymphocytes and decreased inhibition of proinflammatory cytokines. The phenomenon of spontaneous remission remains unclear. Future studies are needed to clarify more concretely the pathophysiology of the disease, to provide a better understanding of Lichen Planus and more effective treatments.

KEY WORDS: Lichen planus; etiology; fisiopathology; etiopathogeny; cytokines; lichenoid tissue reactions.

LISTA DE ABREVIATURAS:

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

CMV: citomegalovírus

DRGE: doença de refluxo gastro-esofágico

HHV: Herpes Vírus Humano

HPV: Papiloma Vírus Humano

HVB: Vírus da Hepatite B

HVC: Vírus da Hepatite C

LES: Lúpus Eritematoso Sistémico

LP: Líquen plano

LPC: Líquen plano cutâneo

LPO: Líquen plano oral

LPP: Líquen plano peripilar

INTRODUÇÃO:

As reacções liquenóides constituem um padrão de alterações morfológicas das células basais da epiderme com liquefacção/vacuolização das mesmas, associada a infiltrado inflamatório em banda de células T, macrófagos e células dendríticas na derme/córion subjacente. Estas reacções subdividem-se em dois subgrupos consoante a densidade celular histológica do infiltrado:

- Infiltrado inflamatório com elevada densidade celular: o protótipo é o LP e suas variantes, incluindo igualmente certas reacções cutâneas associadas a LES e determinados tipos de queratose actínica

- Infiltrado inflamatório com baixa densidade celular: observado em exantemas morbiliformes, lúpus eritematoso cutâneo agudo e subagudo, dermatomiosite, e doença de enxerto contra hospedeiro.

Em determinadas reacções liquenóides, o antigénio alvo das células T activadas é conhecido. Contudo, na maioria, inclusivé no LP, o antigénio é desconhecido, suspeitando-se de reactividade cruzada entre antigénios exógenos e auto-antigénios.

O Líquen Plano é uma doença inflamatória aguda ou crónica idiopática, que envolve a pele e/ou mucosas, unhas e fâneros, descrita pela primeira vez em 1869 por Erasmus Wilson. A prevalência estima-se em 0,9 a 1,2% da população adulta, afectando mais frequentemente indivíduos entre a terceira e sexta décadas de vida.

O atingimento cutâneo caracteriza-se pela presença de pápulas e/ou placas violáceas, planas, tipicamente poligonais e pruríticas, que se distribuem preferencialmente nas superfícies flexoras dos punhos e antebraços, cristas tibiais e região lombar. As mucosas, especialmente a mucosa oral, são habitualmente afectadas.

Histologicamente, o LP caracterizam-se por infiltrado linfocítico com disposição em banda na derme superficial e degenerescência vacuolar da camada basal do epitélio com formação de corpos colóides, acompanhada por incontinência pigmentar por destruição dos melanócitos.

Relativamente à patogénese, existem evidências crescentes de que o Líquen Plano é uma consequência de dano auto-imune aos queratinócitos basais que apresentam antigénios alterados na sua superfície, mediado por Linfócitos T, cuja activação decorre provavelmente da acção de células de Langerhans e de macrófagos.

Inúmeros factores têm sido reportados como potenciais factores etiopatogénicos, dos quais a infecção pelo vírus da Hepatite C tem sido o mais estudado, embora ainda de relevância controversa; outras infecções virais, doenças auto-imunes, fármacos, vacinações e material de restauração dentária são factores frequentemente implicados. Nos últimos anos os inúmeros estudos publicados, quer experimentais quer epidemiológicos, providenciaram diferentes hipóteses no sentido de esclarecer não só os factores determinantes de susceptibilidade, mas ainda os mecanismos imunológicos envolvidos na génese do LP.

Embora não existam estudos que permitam hierarquizar um tratamento baseado na evidência, a primeira linha da terapêutica de Líquen Plano inclui a aplicação de corticosteróides tópicos.

OBJECTIVOS:

Este trabalho irá incidir na revisão bibliográfica de várias matérias sobre este tema, pretendendo agrupar num único documento a informação e conhecimento existentes sobre Líquen Plano dispersos na literatura.

Com este artigo pretende-se explorar esta patologia, com particular enfoque na etiologia e patogénese, áreas sujeitas a mais desenvolvimentos recentes e que poderão contribuir para terapêuticas mais eficazes.

DESENVOLVIMENTO:

EPIDEMIOLOGIA

A frequência é variável de acordo com as populações estudadas, afectando cerca de 0,9 a 1,2% da população em geral (Levy 2005), com valores ligeiramente mais altos (2-3%) na Índia (Lehman, Tollefson et al. 2009; Parashar 2011) e mais baixos no Japão (0,5%) e Malásia (0,38%) (Parashar 2011). A prevalência do Líquen Plano Oral é ligeiramente mais elevada, oscilando entre 0,5% e 3% (Parashar 2011), e ocorrendo em 70-77% dos pacientes com envolvimento cutâneo (Farhi and Dupin 2010; Parashar 2011).

Afecta mais comumente pacientes entre os 30 e os 60 anos (Levy 2005; Farhi and Dupin 2010), sendo raro quer na infância quer em idades mais avançadas.

O rácio feminino:masculino difere em diversos estudos, alguns deles considerando não existirem diferenças significativas entre os sexos (Levy 2005), outros uma predominância feminina (Johnson 1993) e outros ainda que consideram rácio 1 para o envolvimento cutâneo, com prevalência superior no sexo feminino no que diz respeito ao envolvimento oral, com rácio de 1,5-3:1 (Farhi and Dupin 2010).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Atingimento cutâneo:

(Johnson 1993; Levy 2005; Lehman, Tollefson et al. 2009)

O início pode ser agudo (em dias) ou insidioso (várias semanas), sendo as lesões auto-limitadas, com tendência à regressão em meses ou anos.

A apresentação clássica do LP consiste no aparecimento de pápulas e/ou placas, poligonais ou ovaladas, achatadas, violáceas e bem delimitadas, de cerca de 1-10 mm de diâmetro com distribuição bilateral e predomínio acral. A presença de finas linhas cinza-esbranquiçadas na superfície da lesão, as estrias de Wickham, mais facilmente observáveis com dermatoscópio, é praticamente patognómica, embora possam raramente estar presentes em outras doenças cutâneas. As lesões podem confluir, originando placas lineares ou anulares ou ser dispersas, disseminando-se a todo o tegumento. Podem surgir como uma resposta isomórfica ao traumatismo cutâneo (fenómeno de Koebner).

Embora possam ser subjectivamente assintomáticas as lesões são frequentemente acompanhadas por prurido intenso. No decorrer da evolução, o seu desaparecimento pode deixar pigmentação residual pós-inflamatória, que varia de rosa a cinza-azulado. As sequelas discrómicas são mais frequentes nas lesões hiperqueratóticas e mais severas em fotótipos elevados.

O LP pode atingir qualquer área do tegumento, com predilecção pelas extremidades, particularmente a face anterior dos punhos e tornozelos. A região lombar também se encontra frequentemente afectada.

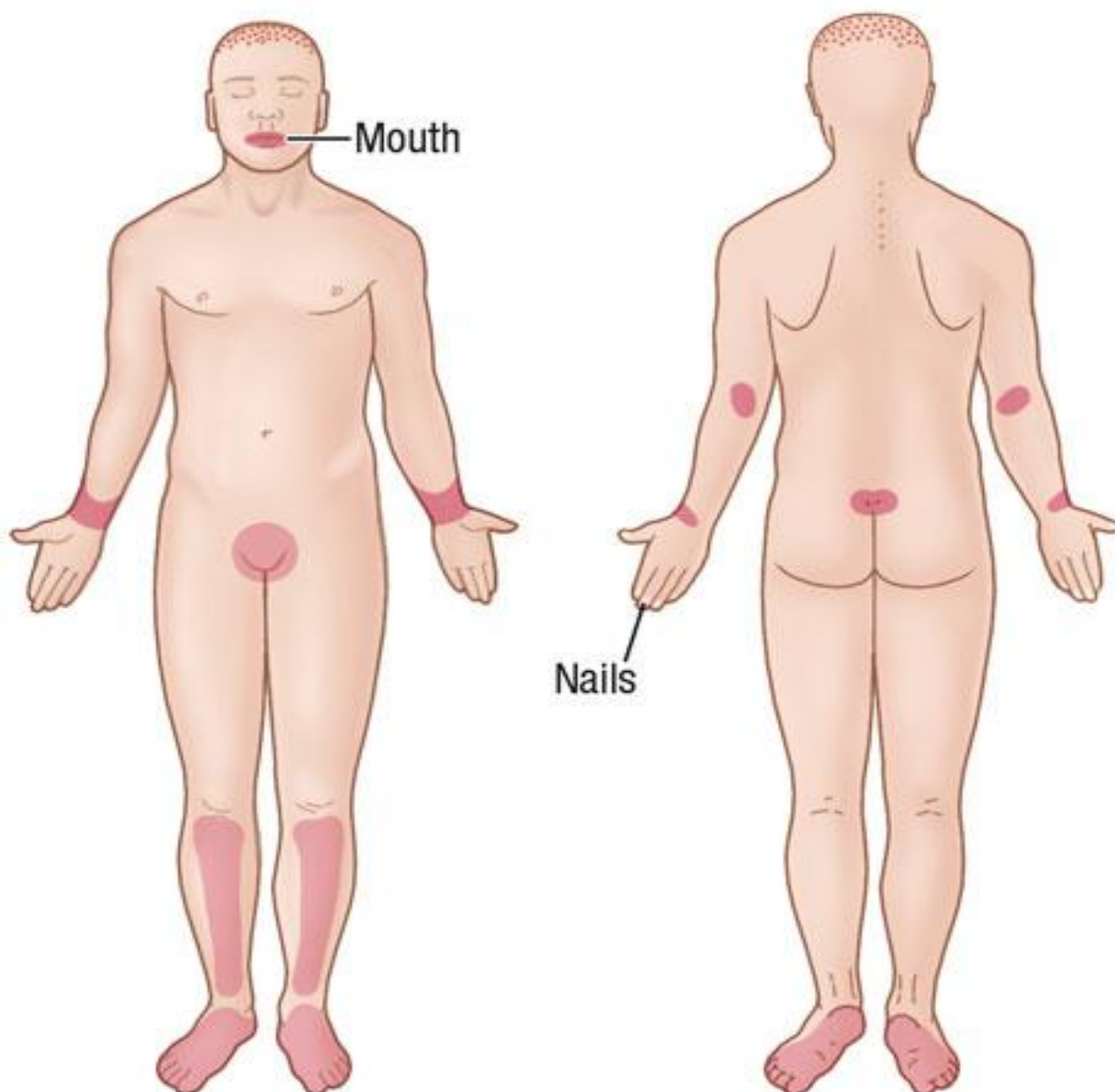


ILUSTRAÇÃO 1: PRINCIPAIS LOCAIS DE ATINGIMENTO POR LP
(FONTE: Fitzpatrick)

Descrevem-se diversos subtipos de LP, com base na distribuição e morfologia das lesões.

QUADRO 1: SUBTIPOS DE LP QUANTO À DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES

Subtipo de LP quanto à distribuição da lesão	Características clínicas
LP Clássico	Lesões com localização típica
LP Blaschkoide	Lesões de LP que seguem as linhas de Blaschko ¹
LP Zosteriforme	Lesões de LP que seguem um dermatomo
LP Inverso	Lesões de LP localizadas à região intertriginosa; a descamação pode estar ausente

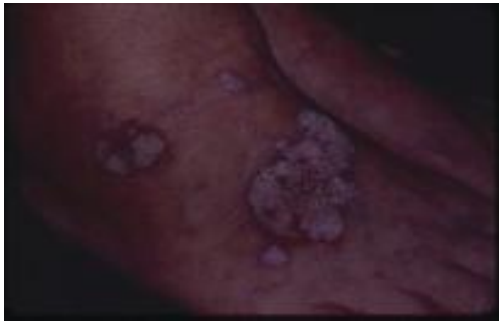
LP - Líquen Plano

SUBTIPOS DE LP RELACIONADOS COM A MORFOLOGIA DAS LESÕES

LP Hipertrófico/Verrucoso: As lesões desenvolvem-se de forma subaguda, aumentando progressivamente de dimensões. É mais frequente nos membros inferiores, particularmente sobre as cristas tibiais e tornozelos; o dorso das mãos também pode estar envolvido. As lesões são eritemato verrucosas e tipicamente muito pruriginosas, o que eterniza a sua evolução. Muitas vezes dão origem a pigmentação residual cicatricial. Estão descritos casos de carcinoma espinhocelular sobre líquen plano verrucoso dos membros inferiores pelo que esta forma de LP pode ser considerada, sobretudo em contexto de imunodepressão, uma lesão pré-neoplásica e impor vigilância clínica apertada

¹ Linhas não visíveis sob condições normais e que se crêem corresponder à migração de células embrionárias.

a)



b)



c)



ILUSTRAÇÃO 2 A, B E C: LÍQUEN PLANO VERRUCOSO

LP linear: A disposição linear das lesões, em regra secundária a fenómeno de Koebner, é frequente. São igualmente descritas formas mais incomuns de LP com disposição linear ao longo das linhas de Blaschko. As lesões lineares isoladas ao longo de todo um membro são raras, sendo mais frequentes na infância. A evolução é habitualmente benigna com resolução espontânea. Pode persistir pigmentação linear após ultrapassada a fase inflamatória.

a)



b)



ILUSTRAÇÃO 3 A E B: LÍQUEN PLANO LINEAR SECUNDÁRIO A FENÓMENO DE KOEBNER

LP Actínico: tem predominância feminina. As lesões evoluem ciclicamente, surgindo sobretudo no Verão, exclusivamente em zonas fotoexpostas, particularmente na face e dorso das mãos, tipicamente com carácter pigmentado. São mais susceptíveis os indivíduos com fotótipo elevado verificando-se maior prevalência no Médio Oriente, Este africano e Índia.

LP Anular: variante relativamente incomum. Resulta da confluência de pápulas dispostas em anel ou da evolução centrífuga de uma grande placa. As lesões mostram um bordo activo e cura central. Tipicamente, o bordo periférico é fino e o centro deprimido e atrófico. No sexo masculino, as lesões anulares localizam-se preferencialmente no pénis e escroto. Raramente o LP anular tem distribuição difusa.



ILUSTRAÇÃO 4: LÍQUEN PLANO ANULAR

LP Atrófico: as lesões são geralmente pouco numerosas. A atrofia pode resultar do clareamento de lesões anulares ou da resolução de lesões hipertróficas. Os membros inferiores são os locais preferenciais para este tipo de lesões.

LP Pigmentar: pequenas máculas redondas ou ovais, bem delimitadas, que posteriormente confluem dando origem a grandes placas hiperpigmentadas. As lesões são mais frequentes em zonas fotoexpostas ou zonas intertriginosas. O prurido é mínimo.

LP Erosivo: lesões erosivo-ulceradas, dolorosas, mais frequentes em superfícies

mucosas, mas que podem ocorrer exclusivamente nos dedos dos pés, espaços interdigitais e regiões plantares.



ILUSTRAÇÃO 5: LÍQUEN PLANO EROSIVO NOS DEDOS DOS PÉS

LP Agudo: é uma forma eruptiva de LP, pouco frequente, que se singulariza pela presença de sintomas sistémicos: febre acompanhada de erupção difusa, confluyente e progressiva. As lesões são polimorfas: pápulas pseudovesiculares, placas urticariformes, placas psoriáticas ou descolamentos bolhosos. No decorrer da evolução, a sintomatologia sistémica atenua-se e as lesões cutâneas tornam-se mais típicas. Este tipo clínico surge frequentemente no contexto de reacções liquenóides medicamentosas.



ILUSTRAÇÃO 6: LÍQUEN PLANO AGUDO

LP Bolhoso: Vesículas ou bolhas em lesões de LP ou em pele aparentemente normal em doente com LP. Corresponde à tradução clínica da clivagem dermoepidérmica frequentemente observada no exame histológico das lesões.



ILUSTRAÇÃO 7: LÍQUEN PLANO BOLHOSO

LP Penfigóide: associação, no mesmo doente e ocasionalmente na mesma região anatómica, de LP e penfigóide bolhoso , não devendo ser confundido com o LP bolhoso.

LP Invisível: Prurido cutâneo sem sinais clínicos objectivos. O exame com lâmpada de Wood pode todavia revelar alterações circunscritas, cujo estudo histológico constitui o único modo de afirmar o diagnóstico.

Atingimento mucoso:

Estima-se que 70-77% dos pacientes com LP cutâneo tenham atingimento mucoso associado (Levy 2005; Parashar 2011). O LP restringido unicamente a superfícies mucosas representa cerca de 25% de todos os casos de LP (Levy 2005), sendo mais raro em indivíduos de raça negra (Levy 2005) e mais frequente no sexo feminino (Lehman, Tollefson et al. 2009). A mucosa oral é a mais frequentemente afectada, seguindo-se a genital. No entanto, todas as superfícies mucosas podem ser atingidas, nomeadamente o tracto urinário, gastrointestinal, laringe, mucosa nasal e conjuntivas. (Parashar 2011).

LÍQUEN PLANO ORAL:

(Sugerman, Savage et al. 2002; Dissemond 2004; Farhi and Dupin 2010; Roopashree, Gondhalekar et al. 2010; Parashar 2011)

O LPO é a afecção não infecciosa mais frequente da mucosa oral (Lehman, Tollefson et al. 2009). Dos pacientes com LPO, 20% apresentam lesões genitais concomitantes e cerca de 15% envolvimento cutâneo (Farhi and Dupin 2010; Parashar 2011). Adicionalmente a prevalência de outras doenças cutâneas em pacientes com LPO, nomeadamente eczema e psoríase parece ser mais elevada. (Parashar 2011)

A apresentação clínica do LPO é tipicamente bilateral e simétrica, sendo a mucosa jugal o local de envolvimento mais comum, seguindo-se a língua e gengivas. Embora também possam ser atingidos, o envolvimento do palato, pavimento bucal e lábios é menos comum (Parashar 2011).

Observam-se três padrões comuns de LP da mucosa oral: reticular, erosivo e em placas. Raramente descrevem-se formas atróficas, papulosas e bolhosas.

As lesões reticulares são geralmente assintomáticas e bilaterais, constituindo não raramente um achado ocasional durante o exame clínico. O padrão reticular corresponde a lesões esbranquiçadas lineares, entrelaçadas, em rede, ou dispostas em nervura de folha, por vezes ligeiramente deprimidas e rodeadas de mucosa sã.

O padrão erosivo é o que produz mais sintomas e a forma de apresentação oral mais frequente. Caracteriza-se pela presença de lesões eritematosas, com inflamação e/ou atrofia do epitélio de revestimento, acompanhadas de ulceração superficial e

formação de pseudomembranas, com estriação reticulada periférica. Esta forma afecta tipicamente a porção posterior da mucosa jugal, gengivas e a face dorsal e bordos laterais da língua.

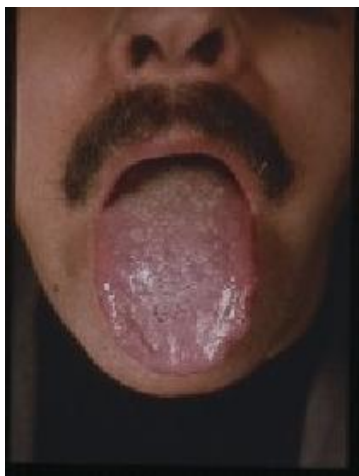
A forma em placa mimetiza leucoplasia, ao surgir como uma lesão branca, homogénea, ligeiramente elevada e multifocal. Afecta mais frequentemente o dorso da língua e mucosa jugal.

A forma atrófica de LPO ocorre sobretudo a nível das gengivas e terço posterior do dorso da língua, onde muitas vezes se acompanha de perda irreversível das papilas. Os doentes podem queixar-se de sensibilidade aumentada aos alimentos picantes ou de irritação relacionada com a lavagem dos dentes. Como suprarreferido, a anterior bem como as formas papulosa e bolhosa são raras na mucosa oral.

O fenómeno de Koebner também se verifica na cavidade oral, podendo a acumulação de placa bacteriana ser responsável por exacerbação do quadro clínico. (Parashar 2011)

O carácter pré neoplásico do LPO, apontado em diferentes estudos como precursora de carcinoma epidermóide oral, é controverso. Um estudo de follow-up durante 8 anos evidenciou uma incidência de 0,8-3,7% de carcinoma epidermóide em lesões prévias de LPO, enquanto outros trabalhos mostram que 0,2-0,8% dos pacientes com LPO desenvolvem carcinoma oral em cada ano, em contraste com o valor aproximado de 0,005% da população geral adulta sem LPO. Noutras séries (Levy 2005) o carcinoma epidermóide oral surge em 40-60% dos casos nas formas de LPO erosivo de evolução crónica, ao passo que a degenerescência das formas reticulares de LPO se revela excepcional. O tratamento imunossupressor, local ou sistémico, não reduz o risco de transformação maligna.

a)



b)



ILUSTRAÇÃO 8 a e b: LÍQUEN PLANO ORAL . ASPECTO RETICULADO (b).



ILUSTRAÇÃO 9: LÍQUEN PLANO ORAL EROSIVO

LÍQUEN PLANO GENITAL:

(Levy 2005; Lehman, Tollefson et al. 2009)

O atingimento da mucosa genital é significativamente menos frequente do que o envolvimento oral. O subtipo mais comum nesta localização é o LP erosivo, e as variantes papulosa e hipertrófica as menos comuns (Lehman, Tollefson et al. 2009).

No sexo masculino, estima-se que cerca de 20-25% dos indivíduos com envolvimento cutâneo possam apresentar lesões genitais.

Na mulher, as lesões genitais são menos frequentes e frequentemente associadas a uma erupção cutânea extensa. Contudo, alguns estudos sugerem que a prevalência de LP vulvar se encontra subdiagnosticada, atingindo valores de 3,7% em

estudo procedente de clínica ginecológica em Itália (Clayton, Chaudhry et al. 2010). As lesões vulvo-vaginais possuem um espectro clínico muito variável.

Na mulher com LP genital a vulva e a vagina podem ser afectadas e na ausência de tratamento adequado pode ocorrer erosão substancial e desfiguração anatómica.

No homem a glande é o local mais comum de envolvimento genital.

a)



b)



ILUSTRAÇÃO 10 a e b: LÍQUEN PLANO GENITAL

Nas suas variantes cutâneas (grandes lábios e prepúcio) as lesões são similares às encontradas noutros locais do tegumento, embora se verifique um padrão anular mais frequente. Já no que diz respeito a localizações mucosas (face interna dos grandes lábios, pequenos lábios, vestíbulo e glande), as lesões são equiparáveis às de LPO.

Hewitt e Pelisse descreveram um síndrome que afecta conjuntamente a área genital e a cavidade oral e que se caracteriza, na mulher, por uma tríade clássica:

- vulvite eritoplásica descamativa associada a erosões superficiais em placa no vestíbulo e rede liquenóide à periferia das lesões;

- vaginite inflamatória, descamativa ou erosiva associada ou não a atingimento do exocolo;

- gengivite eritemato-erosiva, associada ou não a outras lesões orais.

As lesões originam sintomatologia álgica que vai desde ardor a dores intensas,

leucorreia, por vezes hemorrágica (sobretudo no pós-coito), prurido e dispareunia. Podem complicar-se de sinéquias dos pequenos lábios com encerramento do orifício vestibular, sinéquias vaginais e atrofia dos relevos vulvares.

Este quadro clínico é raríssimo no homem, sendo referido na literatura com síndrome. peno-gengival.

LÍQUEN PLANO ESOFÁGICO:

(Bombeccari, Guzzi et al. 2009; Katzka, Smyrk et al. 2010):

É extremamente raro, atingindo mais frequentemente mulheres de meia idade. Clinicamente vai desde formas assintomáticas até odinofagia ou disfagia, presente sobretudo em lesões de longa evolução.

O diagnóstico de LP esofágico é difícil e muitas vezes conseguido apenas em fases avançadas da doença, devido à sintomatologia ténue e comum a outras patologias relativamente benignas (DRGE, por exemplo) bem como à raridade da afecção em si. Por norma, na altura do diagnóstico, já decorreram vários anos de doença, sendo comum a apresentação sob a forma de complicações. A complicação mais comum relacionada com LP esofágico é a estenose do esófago proximal ou constrição difusa de todo o esófago.

O diagnóstico é feito a partir de clínica compatível, fraca resposta a tratamento para DRGE, fragilidade mucosa à endoscopia e evidência histológica de infiltrado liquenóide em biópsia.

ENVOLVIMENTO DE OUTRAS MUCOSAS

Excepcionalmente descrevem-se LP do tracto urinário, laringe, mucosa nasal, conjuntiva (Parashar 2011) e mucosa rectal.

Atingimento dos Fâneros

LP peripilar:

(Chieregato, Zini et al. 2003; Kang, Alzolibani et al. 2008)

Quando há envolvimento dos folículos pilosos por lesões de LP. A mulher é acometida mais frequentemente do que o homem; dos pacientes com LPP 28-50% apresentam lesões de LP noutras localizações. Certos estudos evidenciam ainda a associação de anomalias nutricionais em 31% dos pacientes com LPP. As lesões tendem a ser dolorosas e pruríticas, podendo observar-se hiperqueratose folicular.



ILUSTRAÇÃO 11: LÍQUEN PLANO PERIPILAR COM ATINGIMENTO DO TRONCO

Clinicamente, os pacientes com LPP desenvolvem frequentemente zonas de alopecia cicatricial, localizadas preferencialmente nas zonas parietais, frontais e occipitais. Estas resultam da destruição do folículo piloso pelo infiltrado inflamatório.

Envolvimento ungueal:

(Levy 2005; Lehman, Tollefson et al. 2009)

O atingimento ungueal observa-se em 1-10% dos casos de LP, frequentemente em casos de doença severa e difusa. Ocorre adelgaçamento do prato ungueal que se estende gradualmente com o crescimento da unha, causando acentuação das linhas longitudinais. Outras modificações que se podem observar são: hiperpigmentação, hiperqueratose e onicólise. As unhas do primeiro dedo do pé são as mais atingidas, sendo raro o acometimento de todas as placas ungueais.

a)



b)



ILUSTRAÇÃO 12: LÍQUEN PLANO UNGUEL COM ATINGIMENTO DAS MÃOS (a) E PÉS (b)

Reacção liquenóide medicamentosa:

(Levy 2005):

Quadro 2: FÁRMACOS E REACÇÕES LIQUENÓIDES MEDICAMENTOSAS

Fármacos associados a reacções liquenóides medicamentosas	
Anti-hipertensores	β-Bloqueantes: labetalol, propranolol
	IECAs: Captopril, Enalapril
	BCC: Cinarizina, Flunarizina, Nefidipina
	Diuréticos: Furosemida, Clorotiazida, Hidroclorotiazida, Espironolactona
AINEs	Naproxeno, Ibuprofeno, Indometacina
Anti-infecciosos	Antituberculosos: Etambutol, Isoniazida, Estreptomicina
	Anti-maláricos: Cloroquina, Quinidina, Quinina
	Outros: cetoconazol, dapsona, tetraciclina
Psicotrópicos/Neurolépticos	Carbamazepina, Levomepromazina, Lorazepam, Metopromazina
Hipoglicemiantes	Metformina, Tolazamida, Tolbutmida
Antimitóticos	5-FU
Metais pesados	Bismuto, Mercúrio, Sais de Ouro
Outros	Alopurinol, D-penicilamina, produto de contraste iodado

IECAs - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BCC - Bloqueadores dos canais de cálcio; AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides; 5-FU - 5 - fluorouracil

O intervalo entre a introdução de um fármaco e a erupção varia de uma semana a vários meses (três a seis meses para IECAs, dois meses a três anos para D-penicilamina, um ano para alguns β-Bloqueantes).

Clinicamente, podem-se individualizar certas particularidades do líquen plano induzido por fármacos:

1. coexistência de lesões psoriasiformes ou eczematiformes;

2. ausência de estrias de Wickham;
3. lesões simétricas fotodistribuídas nos antebraços e extremidades;
4. evolução mais frequente para hiperpigmentação cicatricial;
5. atingimento mucoso menos frequente;



ILUSTRAÇÃO 13: LÍQUEN PLANO MEDICAMENTOSO

No plano histológico, a presença de eosinófilos na derme orienta para o diagnóstico (Levy 2005). Em casos de reacção liquenóide medicamentosa oral, a presença de infiltrado inflamatório misto que se estende profundamente na lâmina própria e submucosa superficial orienta o diagnóstico, sendo também comum a presença de inflamação perivascular com plasmócitos e neutrófilos, geralmente ausente no LPO (Parashar 2011). As reacções liquenóides orais medicamentosas são menos comuns do que as reacções cutâneas (van der Waal 2009).

A interrupção do fármaco por norma determina a regressão das lesões, embora a duração do período de regressão seja variável (um mês para certos β -Bloqueantes, mais de um ano para os sais de ouro).

HISTOLOGIA

(Dissemond 2004; Levy 2005)

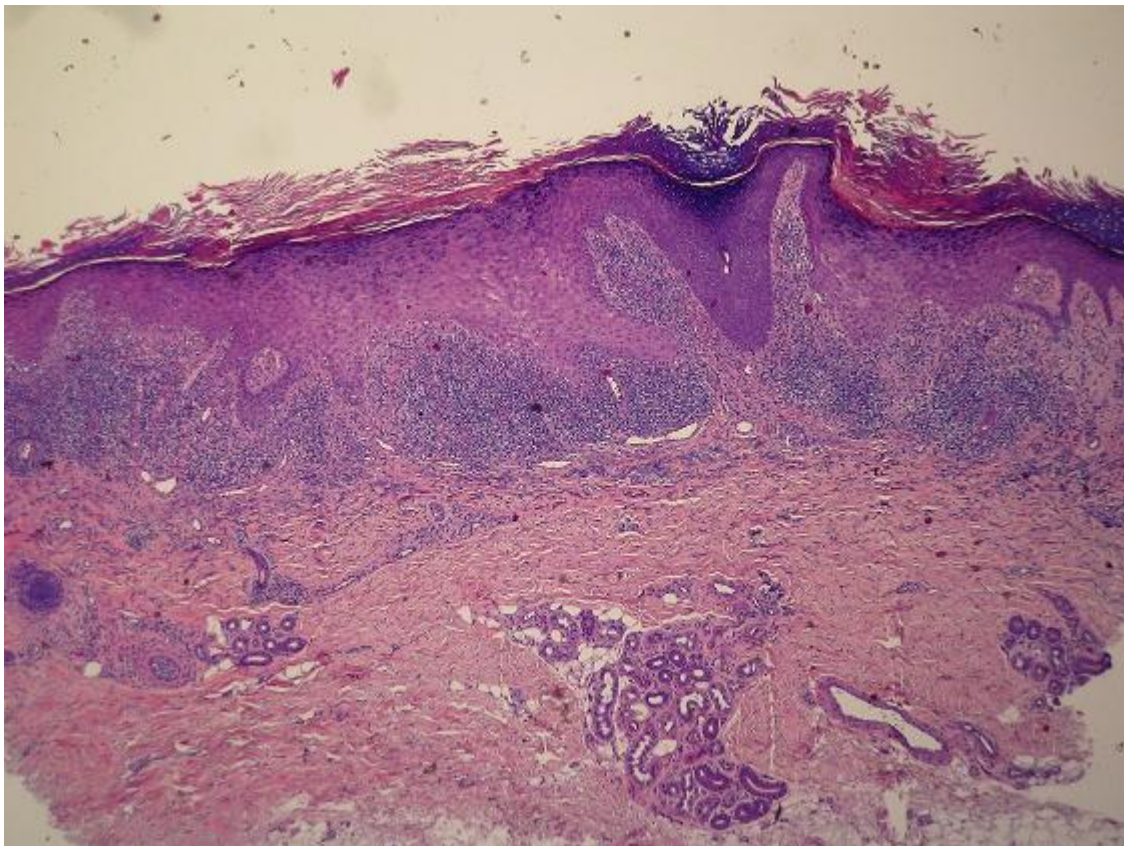


ILUSTRAÇÃO 14: HISTOLOGIA: EPIDERME COM ACANTOSE, HIPERGRANULOSE E HIPERQUERATOSE ORTOQUERATÓSICA; INFILTRADO INFLAMATÓRIO EM BANDA NA DERME SUPERFICIAL.

Os achados histológicos característicos de LP incluem a presença de infiltrado denso linfo-histiocitário com disposição em banda na derme superficial e degenerescência vacuolar da camada basal do epitélio com formação de glóbulos eosinófilos homogêneos designados corpos colóides (de Civatte, hialinos, citóides), associada a incontinência pigmentar, objectivada pela presença de melanófagos, decorrente de destruição de melanócitos.

Existem, assim, na derme de lesões de LP dois tipos celulares que resultam directamente do dano causado à camada basal epidérmica: os corpos colóides e melanófagos. (Sontheimer 2009)

A ultraestrutura dos corpos colóides sugere que estes consistem em queratinócitos apoptóticos, tendo sido demonstrado por "end-label" a presença de fragmentação de ADN (Roopashree, Gondhalekar et al. 2010). Os corpos colóides

tendem a aglomerar-se na derme papilar, o que pode ser de auxílio no diagnóstico diferencial com Líquen Escleroso.

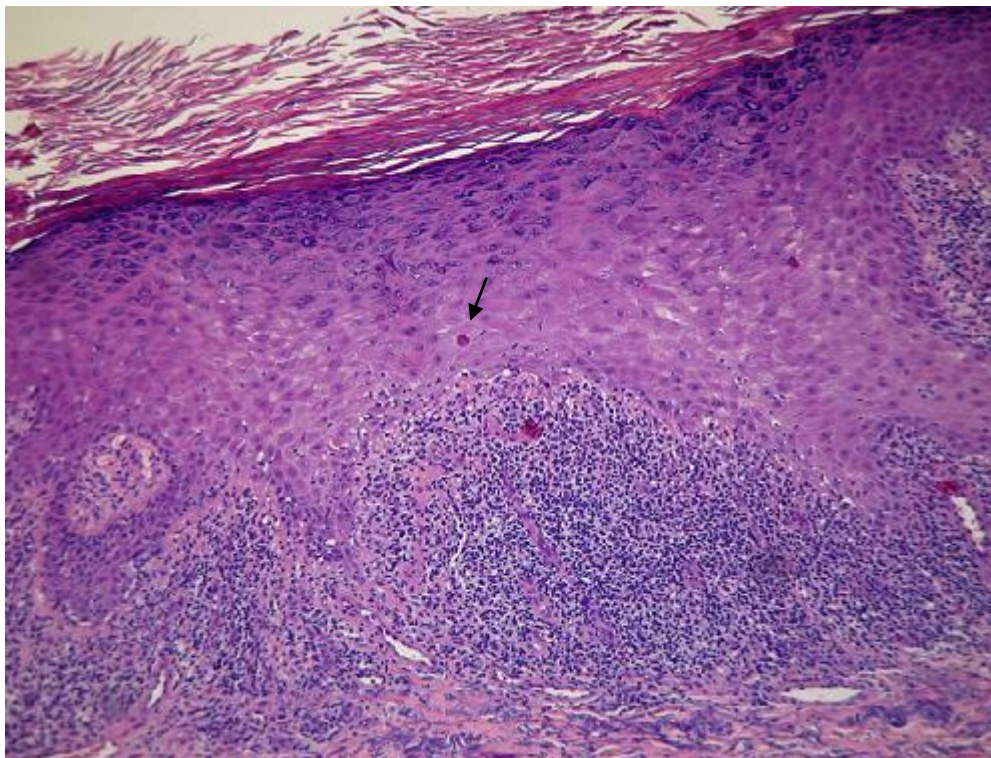


ILUSTRAÇÃO 15: HISTOLOGIA: EPIDERME COM ACANTOSE E HIPERGRANULOSE . INFILTRADO INFLAMATÓRIO DA DERME SUPERFICIAL ACOMPANHADO DE VACUOLIZAÇÃO DA BASAL E CORPOS COLÓIDES (seta).

Os melanóforos correspondem a fagócitos na derme, da linhagem macrofágica, que contêm grandes quantidades de melanina libertada pelos melanócitos e pelos queratinócitos lesados.

As alterações da membrana basal da junção dermoepidérmica são comuns no LP, incluindo roturas, bifurcações e duplicações. Além disso, ocorre dissolução dos meios de ancoragem dos queratinócitos basais (hemidesmossomas, filamentos e fibrilhas), responsáveis, juntamente com a degenerescência da membrana basal epitelial, por fragilidade da junção epitélio-tecido conjuntivo. (Roopashree, Gondhalekar et al. 2010) Disto pode resultar deiscência dermoepidérmica com formação de clivagem observada histologicamente (espaço de Max-Joseph) ou, mais raramente, evidenciável clinicamente (LP Bolhoso).

Na epiderme, é possível ainda a observação de hiperqueratose ortoqueratósica, acantose/hiperplasia e hipergranulose, correspondendo esta última à contrapartida histológica das estrias de Wickham.

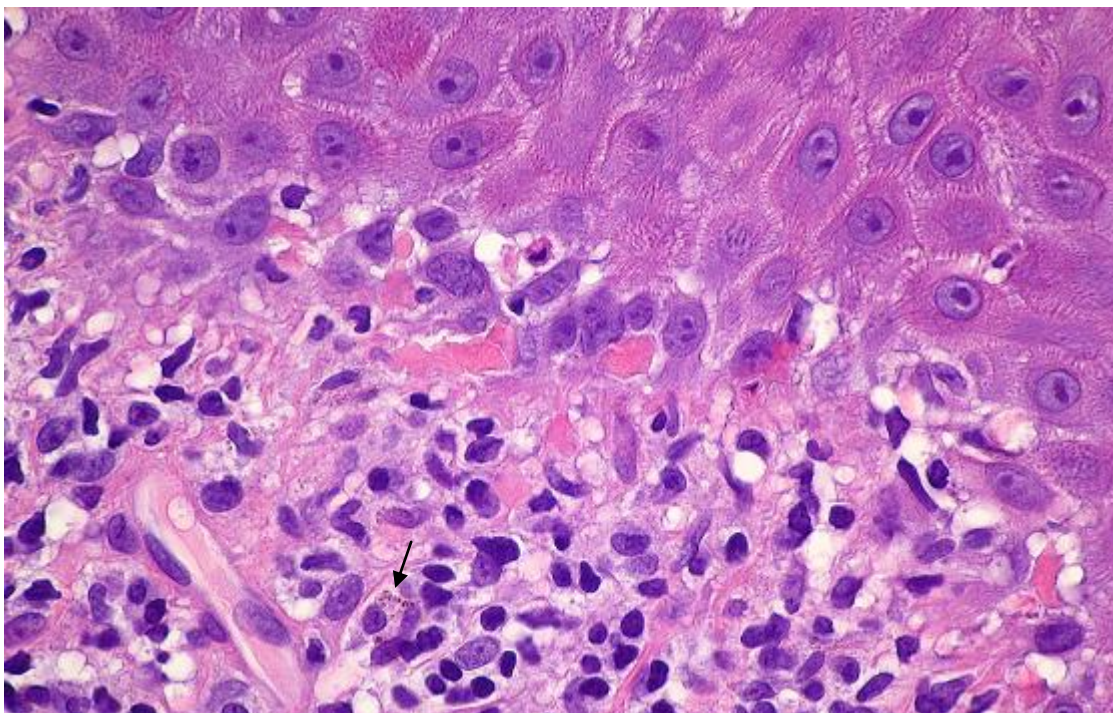


ILUSTRAÇÃO 16: HISTOLOGIA: FENÓMENOS DE VACUOLIZAÇÃO E MULTIPLOS CORPOS COLÓIDES NA JUNÇÃO DERMO-EPIDÉRMICA. INFILTRADO INFLAMATÓRIO DENSO NA DERME SUPERFICIAL COM PREDOMÍNIO DE LINFÓCITOS. MELANÓFAGO NA DERME SUPERFICIAL (seta).

Alguns casos mostram deposição de fibrinogénio e fibrina em padrão linear ao longo da membrana basal. Em áreas de acentuada deposição de fibrina e formação de corpos colóides, a imunoreactividade da laminina e fibronectina podem estar ausentes, sugerindo dano da membrana nestas áreas.

Os achados de imunofluorescência no LP não são diagnósticos. No entanto, em estudo realizado em 72 pacientes com LP observou-se a presença de depósitos na junção dermoepidérmica em 53% dos casos, nos corpos colóides em 60% dos casos e em ambos os locais em 38%. Na junção dermoepidérmica, observou-se a presença de fibrina em 100% dos casos, quer isoladamente (56%) quer combinada com depósitos de outros imunoreagentes (44%), nomeadamente C3, IgG, IgM e IgA. IgM foi o

depósito mais frequentemente encontrado nos corpos colóides (93% dos casos), seguido por C3, fibrina, IgA e IgG. (Kulthanan, Jiamton et al. 2007)

ETIOLOGIA:

O LP é uma doença inflamatória crónica de etiologia desconhecida. Excluindo os diferentes fármacos que poderão estar na origem de reacções liquenóides medicamentosas, diversos factores foram propostos como possivelmente envolvidos, nomeadamente:

- Agentes infecciosos;
- Auto-imunidade;
- Factores genéticos;
- Imunodeficiência;
- Stress fisiológico;
- Doenças hepáticas;
- Diabetes Mellitus e hipertensão arterial;
- Tatuagens;
- Neoplasias malignas. (Roopashree, Gondhalekar et al. 2010)

Destes factores, o mais estudado e durante muitos anos estreitamente relacionado com o LP é a infecção crónica por HCV, sugerindo-se que aberrações na expressão de citocinas e quimiocinas provocadas por infecção HCV predispunham os indivíduos infectados ao desenvolvimento de LP (Lehman, Tollefson et al. 2009) ou que a reacção imune mediada pela replicação de HCV causasse dano nas células da camada basal, alterando a sua expressão antigénica com consequente reacção liquenóide. (Dissemond 2004). No entanto, os estudos mais recentes não permitem confirmar tais eventualidades.

Por um lado, não é ainda claro que o HCV possa infectar células epidérmicas, apesar de diversos grupos reportarem a detecção de ARN de HCV em células epiteliais de pacientes com HCV e LP. (Kurokawa, Hidaka et al. 2003) Em contraste, outros estudos não foram capazes de identificar o material genético viral na mesma situação clínica. (Harden, Skelton et al. 2003) Além disso, a resposta de lesões de LP ao tratamento de HCV não é consistente. (Maticic, Poljak et al. 2008)

Uma meta-análise envolvendo cerca de 70 estudos verificou um OR de 5,4 (IC 95%) na prevalência de HCV em pacientes com LP comparado com grupo controlo e de 2,5 (IC 95%) para a prevalência de LP em pacientes com HCV comparado com grupo controlo. (Shengyuan, Songpo et al. 2009) A análise de subgrupos com estratificação geográfica não mostrou associação significativa em estudos de Sul

Asiático, África e América do Norte; observa-se, no entanto, uma maior prevalência de infecções HCV em pacientes com LP no Japão e região Mediterrânica. (Stojanovic, Lunder et al. 2008; Shengyuan, Songpo et al. 2009). Esta associação não é significativa no respeitante a LP cutâneo isolado (Shengyuan, Songpo et al. 2009), verificando-se que a infecção HCV é mais prevalente em portadores de LPO do que LPC. (Nagao and Sata 2004)

Sugere-se, assim, um possível rastreio de infecção por HCV em pacientes com LP em áreas endémicas para infecção por HCV.

Outros vírus em estudo como possíveis agentes causais de LP são o Vírus Varicela Zoster, Virus Epstein-Barr, CMV, HPV e HHV. (Parashar 2011)

Vries et al reportaram a replicação do vírus HHV-7 na derme e epiderme de lesões de LP, de forma significativa, comparada com amostras de pele normal e de lesões psoriáticas. (De Vries, van Marle et al. 2006) Além disso, em estudo posterior, observou-se que a remissão de LP cutâneo se associava a diminuição da expressão da proteína de HHV-7 em células dendríticas plasmocitóides (pDCs) (de Vries, Teunissen et al. 2007). Esta diminuição era de cerca de quatro vezes para HHV-7 ao passo que a diminuição de pDCs foi de cerca de duas vezes, o que torna improvável que a diminuição de HHV-7 seja devido à diminuição destas últimas.

A associação com HHV-6 também foi reportada, verificando-se a presença do vírus em 67 a 100% das lesões de LPO por métodos de hibridização in situ, encontrando-se o mesmo ausente nos tecidos orais normais.

Outros estudos reportam ainda associação de LP após vacinação contra Vírus Influenza (Sato, Kano et al. 2010) e HBV (Lehman, Tollefson et al. 2009), possivelmente por mecanismo similar ao proposto para infecção HCV.

A auto-imunidade é sugerida por diversos factores incluindo o predomínio de incidência na idade adulta e a possível associação com outras doenças auto-imunes, notadamente cirrose biliar primária e colangite esclerosante, ainda que não seja possível excluir o carácter fortuito de tais associações. No que diz respeito á diabetes não se confirma o aumento da prevalência em pacientes com LP relativamente a grupo controlo. (Levy 2005)

Relativamente aos factores genéticos, reporta-se aumento da incidência dos alelos HLA-B27, HLA-B51, HLA-Bw57 (LPO em pacientes do Reino Unido), HLA-DR1 e HLA-DR9 (LPO no Japão e China). Contudo, uma associação verdadeira com

um alelo HLA em particular é difícil de estabelecer devido à heterogeneidade geográfica e à selecção clínica dos pacientes.

PATOGENIA:

"An autoimmune attack by T cells on the epidermis is the primary pathological event in the lichenoid tissue reaction." (Shiohara and Mizukawa, 2005)

Inúmeros estudos têm sido realizados numa tentativa de esclarecer a fisiopatologia do LP. Além do desafio científico subjacente ao conhecimento dos mecanismos causais de determinada patologia, o esclarecimento etiopatogénico/fisiopatológico pode propor novas estratégias terapêuticas que possam ser mais promissoras do que as actualmente utilizadas. São múltiplos os estudos nesta área, tanto no que concerne às manifestações orais da doença (Sugerman, Savage et al. 2002; Iijima, Ohtani et al. 2003; Liu, Dan et al. 2009; Roopashree, Gondhalekar et al. 2010) como às manifestações cutâneas (Shiohara and Mizukawa 2005; Wenzel, Scheler et al. 2006), sendo mais notáveis os progressos feitos relativamente ao LPO. No entanto, pensa-se que os mecanismos etiopatogénicos de dano tecidual na mucosa oral e epiderme sejam fundamentalmente os mesmos, com excepção das diferenças previstas com base nas diferentes particularidades anatómicas e exposições ambientais. (Sontheimer 2009)

Assim, o LP parece resultar de:

- Alterações antigénicas dos queratinócitos basais;
- Resposta inflamatória a essas alterações antigénicas mediada por Linfócitos T citotóxicos que atacam as células alteradas com consequente morte dos queratinócitos e melanócitos e expressão clínica da doença;
- Perpetuação dessa resposta inflamatória durante a persistência das lesões;
- Eventual regressão.

Analisa-se de seguida, pormenorizadamente, os fenómenos etiopatogénicos envolvidos no LP.

NECROSE VS APOPTOSE

A necrose corresponde a um tipo de morte celular na qual as células sofrem um insulto que resulta no aumento do volume celular, agregação da cromatina, desorganização do citoplasma, perda da integridade da membrana plasmática e consequente ruptura celular. Neste processo, o conteúdo da célula é libertado, causando dano às células vizinhas e uma reacção inflamatória local. A necrose é, assim, considerada uma resposta passiva ao dano celular. No entanto, estudos recentes sugerem que a necrose também pode ser regulada geneticamente.

Como se referiu na descrição histológica das lesões de LP, a degenerescência basal epidérmica é descrita morfológicamente como degenerescência hidrópica, liquefactiva ou vacuolar. Estes termos descritivos correspondem ao conceito básico de Virchow de edema turvo, resultante de expansão citoplasmática rápida da qual caracteristicamente resulta a rotura da membrana plasmática e degradação dos organelos celulares, fenómenos estes típicos de necrose celular. Desta forma, vários estudos assumiram que as células imunes efectoras induziam degenerescência necrótica das células basais epidérmicas no LP (Sontheimer 2009).

Contudo, o enfoque de estudos recentes centra-se sobretudo no processo de morte celular programada, no que diz respeito à destruição das células basais epidérmicas no LP.

A apoptose é um processo estritamente regulado e geneticamente programado de morte celular. Durante a apoptose, a célula sofre alterações morfológicas características deste tipo de morte celular. Tais alterações incluem a retracção da célula, perda de adesão à matriz extracelular e células vizinhas, condensação da cromatina, fragmentação do ADN e formação dos corpos apoptóticos. São muitas as moléculas envolvidas no controle das vias de activação da apoptose.

Várias proteínas da família Bcl estão envolvidas neste processo, quer prevenindo a apoptose (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) quer promovendo-a (Bax, Bik, Bak, Bad, Bcl-xS). Entre as proteínas mais estudadas, desta família, incluem-se Bax e Bcl-2. O rácio de proteínas antiapoptóticas:pró-apoptóticas determina a susceptibilidade de uma determinada célula para responder a sinais de apoptose. (Abdel-Latif, Abuel-Ela et al. 2009)

Através de métodos imunohistoquímicos, vários estudos demonstraram um aumento significativo da expressão de caspase 3 em biópsias lesionais de LP relativamente a controlos (Tobon-Arroyave, Villegas-Acosta et al. 2004; Abdel-Latif, Abuel-Ela et al. 2009), observando-se ainda uma maior expressão no LPO comparativamente com o LPC (Abdel-Latif, Abuel-Ela et al. 2009). Este aumento da expressão de caspase 3 sugere a activação da cascata de caspases no compartimento proliferativo do epitélio, no LP.

Latif et al, documentaram ainda expressão alterada de Bcl-2 e Bax em biópsias lesionais de LP, encontrando-se a primeira ausente na epiderme na maioria dos casos (sem diferenças significativas em relação a controlos) mas presente no infiltrado inflamatório dérmico em 60% e a segunda hiperexpressa sobretudo na camada espinhosa da epiderme (Abdel-Latif, Abuel-Ela et al. 2009). A presença de Bcl-2 no infiltrado inflamatório poderia resultar na inibição da apoptose linfocitária com prorrogação do processo inflamatório imuno-mediado. Estes resultados são, no entanto, contraditórios relativamente aos de outros estudos (Sklavounou, Chrysomali et al. 2000), sendo necessária ulterior documentação sobre a matéria.

Os Linfócitos T citotóxicos são capazes de desencadear a apoptose de queratinócitos através de três mecanismos essenciais:

- Ligação do TNF- α , secretado pelos Linfócitos T, a receptores de TNF- α (TNF-R1) na superfície dos queratinócitos;
- Ligação de CD95L (ligando do Fas) na superfície das células T a CD95 (Fas) na superfície de queratinócitos;
- Secreção de Granzima B2 pelos linfócitos T citotóxicos, que penetra nos queratinócitos através de poros na membrana induzidos por perforinas.

Todos estes mecanismos são capazes de activar a cascata de caspases resultando na apoptose queratinocitária.

Wenzel et al reportam expressão significativa de Granzima B em lesões cutâneas de LP. (Wenzel, Scheler et al. 2006).

2 A granzima B é uma serina protease encontrada nos linfócitos T citotóxicos e células NK que actua induzindo apoptose em células-alvo e é expressa preferencialmente por células efectoras activadas em reacções imunes citotóxicas.

Já Khan et al. reportam a expressão de TNF- α no infiltrado subepitelial de lesões de LPO e de TNF-R1 pelas células basais e suprabasais, sugerindo que a secreção desta citocina pelos Linfócitos T CD8+ e a sua interacção com os respectivos receptores estaria na origem da apoptose dos queratinócitos no LPO. (Khan, Farah et al. 2003)

A morte celular por apoptose de células T sinalizadas por antigénios tem vindo a ser reconhecida como um mecanismo essencial na biologia normal das células T. Verifica-se que a apoptose que ocorre durante o desenvolvimento de células T elimina aquelas que são incapazes de interagir com auto-MHC bem como as potencialmente auto-reactivas. A activação de células T maduras na periferia leva-as a proliferar e diferenciar em populações de células efectoras. Uma vez que a resposta imune tenha eliminado o patógeno, estas células deixam de constituir um benefício para o hospedeiro, actuando a apoptose como um mecanismo de remoção da população de células T expandida, bem como de células Th, eliminando a secreção de elevados níveis de citocinas, possivelmente deletérios para o hospedeiro. Pensa-se que um defeito nos mecanismos de apoptose de células T poderá estar por trás de fenómenos de auto-imunidade, ao perpetuar respostas inflamatórias normais

Khan et al reportaram também a expressão de TNF- α pelos queratinócitos basais e dos respectivos receptores pelos Linfócitos T sugerindo-se que a actividade lesional no LP possa resultar de uma incapacidade dos queratinócitos em desencadear a apoptose de Linfócitos T, quer por diminuição da secreção ou libertação de TNF- α , quer por diminuição do número de receptores nos linfócitos T citotóxicos.

Visto não existirem marcadores positivos de necrose celular, tradicionalmente esta caracteriza-se em termos negativos, pela ausência de marcadores de apoptose. No entanto, no que diz respeito aos acontecimentos observados no LP, assume-se hoje que uma conjugação destes dois mecanismos de morte celular poderá estar presente.(Sontheimer 2009).

CÉLULAS INFLAMATÓRIAS MONONUCLEARES NA DERME DE LP:

(Sontheimer 2009)

Ao infiltrado inflamatório mononuclear na derme é atribuído um papel primordial relativamente ao dano causado à epiderme. Identificam-se três tipos celulares inflamatórios major, derivados da medula óssea, presentes no LP: linfócitos T, macrófagos e células dendríticas plasmocitóides.

Linfócitos T: a grande maioria de células linfóides que infiltram a epiderme e sobretudo a derme no LPC e LPO são células T activadas, que demonstram fenótipo misto CD4⁺/CD8⁺. De Panfilis descreve um predomínio de CD4⁺ em lesões precoces de LP, em oposição a predomínio CD8⁺ em lesões tardias (De Panfilis 1998). Contudo, a maioria dos estudos não estabelece qualquer relação temporal entre os achados imunohistoquímicos, referindo apenas um predomínio de CD8⁺ no epitélio e adjacente a queratinócitos basais (Kilpi 1987; Khan, Farah et al. 2003; Sontheimer 2009). Vários estudos referem ainda achado predominante de CD8⁺ na junção dermoepidérmica e de CD4⁺ na derme superficial (Wenzel, Scheler et al. 2006).

Clones de Linfócitos T CD8⁺ isolados a partir de lesões de LP mostram actividade citotóxica contra queratinócitos autólogos in vitro (Khan, Farah et al. 2003). Estes dados sugerem o envolvimento dos Linfócitos CD8⁺ na patogénese de LP e o seu papel como desencadeantes da apoptose dos queratinócitos.

Foi descrita também a presença de células NK no infiltrado inflamatório de doenças cutâneas imunomediadas, contribuindo para a amplificação da inflamação graças à sua actividade citotóxica e à libertação de citocinas pró inflamatórias. Estudos imunohistoquímicos em biópsias lesionais de LP mostraram número considerável de células CD3⁺CD56⁺ em lesões precoces de LP, maioritariamente localizadas à derme papilar e junção dermo-epidérmica. (Carbone, Nasorri et al. 2010). Células NK em lesões de LP pertencem ao subtipo CD56^{high}CD16⁻ sendo positivas para perforina e para o receptor Chem23. (Carbone, Nasorri et al. 2010). Este receptor, também encontrado em células dendríticas plasmocitóides (Parolini, Santoro et al. 2007), permite a ligação da quemerina, um agonista quimiotácico, que Parolini et al descreveram encontrar-se expressa no endotélio da derme inflamada. Além do seu papel citotóxico as células NK são capazes de secretar IFN- γ e TNF- α , contribuindo

para o ambiente citocínico pró-inflamatório existente no LP.

Macrófagos: CD68⁺ são um componente minor no infiltrado de células mononucleares no LP. O número e distribuição não parecem diferir do observado noutras doenças inflamatórias cutâneas como a psoríase. (Deguchi, Aiba et al. 2002)

Células dendríticas: estudos recentes sugerem que células dendríticas plasmocitóides são a principal fonte de IFN tipo I na inflamação cutânea, observando-se aumento significativo de células dendríticas plasmocitóides no infiltrado inflamatório de LP (células CD123⁺ e morfologia plasmocitóide), comparativamente às baixas contagens presentes na pele normal (Wenzel, Scheler et al. 2006).

Mastócitos: presentes em número aumentado no LPO, na sua maioria desgranulados (60% no LPO vs 20% na mucosa oral normal) (Khan, Farah et al. 2003; Roopashree, Gondhalekar et al. 2010). A desgranulação mastocitária liberta mediadores pró-inflamatórios como TNF- α , quimase e triptase. O TNF- α além de aumentar a secreção de CCL5 por linfócitos T, aumenta a expressão de CCR1 por diversas células inflamatórias e de moléculas de adesão celular endotelial como CD62E, CD54 e CD106 necessárias à adesão dos linfócitos ao endotélio dos vasos sanguíneos e sua subsequente extravasão. A quimase é uma protease mastocitária activadora de MMP9. Sugere-se que o meio pró-inflamatório associado com a desgranulação mastocitária poderá desempenhar um papel no auxílio da ruptura da membrana basal epidérmica pelas células T, nas lesões de LP.

Neutrófilos e eosinófilos estão tipicamente ausentes em lesões de LP. A ausência destes últimos é sugestiva de padrão citocínico Th1.

PERFIL CITOCÍNICO:

Diversos estudos demonstram um padrão citocínico Th1 dominante. Estudos imunohistoquímicos foram realizados na tentativa de clarificar este padrão.

Vários estudos documentaram um aumento significativo da expressão da proteína MxA3 na epiderme e infiltrado inflamatório no LP, sugerindo o envolvimento de IFNs tipo I na fisiopatologia da doença (Fah, Pavlovic et al. 1995; Wenzel, Scheler et al. 2006; Shaker, Hantar et al. 2009). Sabe-se que IFNs tipo I, juntamente com TNF- α , induzem a expressão de ligandos do CXCR3, como CXCL9, CXCL10 e CXCL11 (mediadores de resposta inflamatória Th1), o que promove a migração de Linfócitos T CXCR3⁺ para os locais de inflamação. Wenzel et al analisaram a expressão de CXCL10 no LP, demonstrando uma forte expressão na derme superficial associada a infiltração linfocitária, comparativamente a controlos. Verificaram adicionalmente estreita associação entre a extensão da expressão de MxA e Linfócitos CXCR3⁺ (Wenzel, Scheler et al. 2006).

Em concordância com o estes achados, Iijima et al, demonstraram imunohistoquimicamente no LPO, que células T CD4⁺ e CD8⁺ do infiltrado inflamatório expressam predominantemente CCR5 e CXCR3. Para além disso, demonstraram ainda que as células T, particularmente CD8⁺, eram positivas para CCL5 e CXCL10, ligandos de CCR5 e CXCR3, respectivamente; estas quimiocinas demonstraram à imunoelectromicroscopia localizar-se em grânulos citolíticos dos próprios linfócitos. Estes achados são sugestivos de um mecanismo de auto-recrutamento de Linfócitos T CCR5⁺ e CXCR3⁺ para locais lesionais de LPO. (Iijima, Ohtani et al. 2003)

Os queratinócitos lesionais também mostraram aumento da expressão de ligandos do CXCR3, nomeadamente CXCL9, CXCL10 e CXCL11 (Flier, Boorsma et al. 2001; Iijima, Ohtani et al. 2003). Já a expressão de CCL5 pelos queratinócitos lesionais é escassa no LP, sendo abundante noutras dermatoses, como é o caso da psoríase (Iijima, Ohtani et al. 2003). Por outro lado, estudos mostram que células T, mastócitos e células epiteliais expressam CCL5 e CCR1 no LPO (Zhao, Sugerman et al. 2002).

3 Metaloproteinase A: abundante e ubiquitária GTPase citoplasmática com actividade antiviral contra virus de RNA; é especificamente induzida por IFN tipo I

O ANTIGÉNIO DESENCADANTE

O(s) antigénio(s) responsável(eis) pelo desencadear da resposta imune nas lesões de LP permanece por identificar, podendo corresponder a um auto-antigénio ou um antigénio exógeno. (Farhi and Dupin 2010) Para Farhi e Dupin, a cronicidade da doença, idade de atingimento preferencial, a associação descrita com outras doenças auto-imunes e com a reacção de enxerto contra hospedeiro, bem como a demonstração de autocitotoxicidade de Linfócitos T CD8+, são sugestivas de uma resposta auto-imune. (Farhi and Dupin 2010)

Já Sontheimer et al sugerem a necessidade de dois antigénios para desenvolvimento de LP. Um primeiro, restrito a MHC Classe II (polipeptídeo de origem viral, p.ex.) processado via compartimento endossómico nas células dendríticas e apresentado pelas mesmas a linfócitos CD4+Th1. O segundo antigénio seria um antigénio MHC I processado no citoplasma e apresentado por queratinócitos basais activados a Linfócitos T citotóxicos. (Sontheimer 2009)

O segundo antigénio poderá ser um auto-antigénio como proteínas de choque térmico ("heat shock proteins") induzidas pelos queratinócitos basais via activação da resposta imune inata. É também possível que o antigénio 1 e 2 possam representar a mesma molécula que ganha acesso a ambas as vias endossómica e citosólica de apresentação antigénica. (Sontheimer 2009)

MECANISMOS ESPECÍFICOS E NÃO ESPECÍFICOS:

Os mecanismos específicos no LP envolvem a já referida apresentação de antigénios por células apresentadoras com conseqüente apoptose antigénio-específica dos queratinócitos.

Já os mecanismos não específicos envolvem a desgranulação mastocitária e activação de metaloproteinases. (Dissemond 2004)

A combinação destes mecanismos pode resultar na acumulação de células T na derme superficial, ruptura da membrana basal, migração intra-epitelial de células T e apoptose dos queratinócitos.

As metaloproteinases da matriz constituem uma família de proteinases dependentes de zinco envolvidas na migração celular, angiogénese e activação proteolítica de factores de crescimento, sendo a sua actividade regulada pela acção de inibidores teciduais endógenos de metaloproteinases (TIMPs). A hiperexpressão relativa de MMPs pode resultar em solução de continuidade da membrana basal e facilitar a migração intraepitelial de células T no LP. Estudos diversos demonstraram MMP2 e MMP3 maioritariamente no epitélio de LPO enquanto MMP9 se localizava predominantemente ao infiltrado inflamatório.

Mazzarella et al detectaram níveis de MMPs semelhantes no grupo controlo e LPO-Reticular, mostrando-se bastante aumentados no LPO-Erosivo. A MMP2 encontrava-se em níveis semelhantes em todos os grupos, concordante com estudos que sugerem que esta é expressa constitucionalmente e pouco responsiva à maioria dos factores de crescimento. Detectaram ainda aumento significativo da expressão de TIMPs no LPO-Erosivo possivelmente em resposta a aumento da produção de MMPs, como mecanismo homeostático de tamponamento da destruição tecidular. Encontra-se correlação positiva significativa entre MMP3 e MMP9 no LPO-E, sugerindo cooperação entre linfócitos e células epiteliais na ruptura da membrana basal. Deste modo, Linfócitos T secretam MMP9; posteriormente MMP3 activa a MMP9 produzida pelos linfócitos, que inicia a degradação da membrana basal; linfócitos T podem atravessar a membrana e libertar factores adicionais que amplificam a inflamação; queratinócitos basais, em contacto com membrana basal estruturalmente incompleta, produzem MMP1 e MMP3 que aumentam a actividade da MMP9. O estudo demonstrou ainda altos níveis de MMP1 no LPO-E vs LPO-R e baixos níveis de MMP3 no LPO-R que poderão explicar a ausência de erosões nesta forma clínica. (Mazzarella, Femiano et al. 2006)

MECANISMOS DEFICIENTES DE SUPRESSÃO DA INFLAMAÇÃO:

O LP, sobretudo no que diz respeito à vertente cutânea, constitui uma patologia com tempo de vida limitado visto apresentar resolução espontânea. (Shiohara and Mizukawa 2005)

Isto implica que a reacção liquenóide subjacente poderá representar um mecanismo fisiológico compensatório destinado a manter a integridade das células basais epidérmicas. Polimorfismos genéticos de componentes pró e anti inflamatórios deste mecanismo protector poderão estar envolvidos na etiopatogenia. (Sontheimer 2009)

Polimorfismos das vias pró-inflamatórias, incluindo diversas citocinas (IFN- α , TNF- α e IL18), foram descritos no LP.

O gene do factor de necrose tumoral α localiza-se na região Classe III do MHC, entre o Ag HLA-B e HLA-DR, no braço curto do cromossoma 6. Esta proximidade, implica que alterações no locus do TNF possam estar directamente envolvidas na etiopatogenia de doenças auto-imunes relacionadas com HLA.

O polimorfismo -308 do TNF, associado com produção elevada do mesmo quer basal quer induzida, foi estudado em pacientes com LP, não se verificando qualquer relação entre a distribuição genotípica e os níveis de TNF. (Krasowska, Chodorowska et al. 2005)

Já Carrozzo et al, ao estudarem polimorfismos de diversas citocinas e a sua influência na susceptibilidade para LP, concluíram que:

- IFN- γ UTR5644 encontra-se significativamente aumentado no LPO comparado com controlos (40,9% vs 22,9%);

- alelo 308A TNF- α têm frequência duas vezes maior em pacientes com LP mucocutâneo.

Sugere-se assim que polimorfismos genéticos no primeiro intrão do gene promotor de IFN- γ é factor de risco importante para desenvolver lesões orais de LP, enquanto um aumento na frequência do alelo -308A TNF- α contribui para o desenvolvimento de desenvolvimento cutâneo adicional. (Carrozzo, Uboldi de Capei et al. 2004)

TGF- β 1 é uma citocina responsável pela inibição do crescimento e indução da diferenciação e apoptose queratinócica in vitro. O TGF- β 1 exerce o seu efeito

imunossupressor em parte por interferir na apresentação antigénica, suprimindo a diferenciação de células T e a secreção citocínica; além disso, diminui a produção de IL-12 por células apresentadoras de antígenos, restringindo assim a diferenciação Th1 dos CD4+, a secreção de IFN- γ e respostas T citotóxicas. A sua actividade envolve ligação a receptor, com fosforilações e envolvimento do complexo Smad. Expressão variante da via TGF- β 1/Smad foi descrita no LPO (Karatsaidis, Schreurs et al. 2003). Khan et al descreveram expressão variável de TGF- β 1 no infiltrado subepitelial, com negatividade de todas as células intra-epiteliais para a mesma citocina.(Khan, Farah et al. 2003) Sugere-se que o défice de TGF- β 1 encontrado no LPO possa predispor a inflamação linfocítica auto-imune e que o balanço entre TGF- β 1 e IFN- γ possa determinar o nível de actividade imunológica nas lesões de LPO. (Roopashree, Gondhalekar et al. 2010). A observação de baixos níveis de apoptose linfocítica em biópsias lesionais de LP poderá ir de encontro a estes achados.

Células T que secretam TGF- β 1 foram recentemente reconhecidas como uma população distinta de células T reguladoras CD4+ Ag específicas (Th3). Sugere-se que o défice de TGF- β 1 encontrado no LP possa resultar de:

- número deficiente de células T reguladoras Th3;
- bloqueio da secreção de TGF- β 1;
- secreção de TGF- β 1 disfuncional;
- expressão defeituosa ou inadequada do receptor de TGF- β 1;
- mecanismo de sinalização intracelular a partir do receptor deficiente.

(Roopashree, Gondhalekar et al. 2010)

Estudos futuros são necessários nesta área.

POSSÍVEL MECANISMO PATOGENICO DO LP: (Adaptado de Sontheimer 2009)

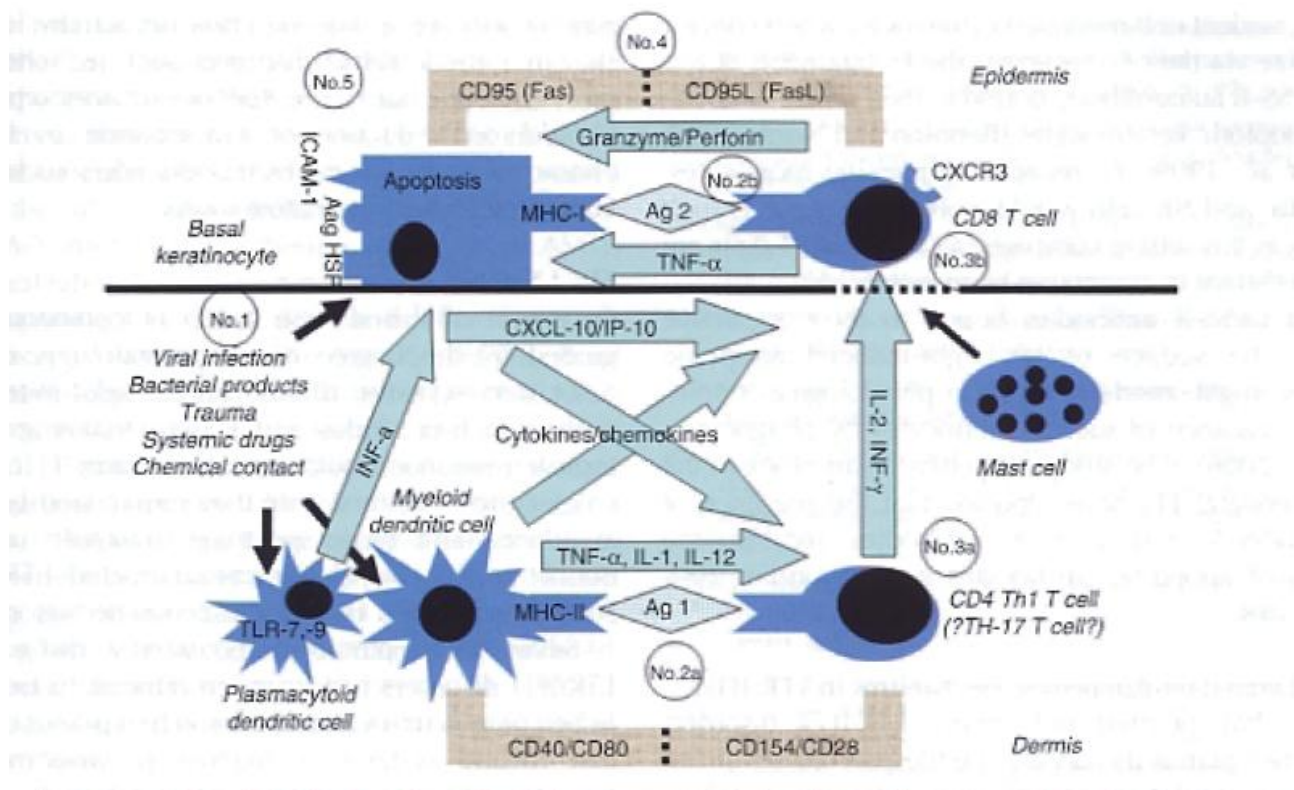


ILUSTRAÇÃO 2: POSSÍVEL MECANISMO PATOGENICO NO LP (FONTE: Sontheimer 2009)

Apesar de incompletamente compreendido é possível esboçar a patogenia do LP de acordo com o seguinte esquema:

Estadio 1:

Células dendríticas plasmocitóides e queratinócitos basais são "activados" por infecção viral, produtos bacterianos, trauma mecânico, fármacos sistémicos, sensibilidade de contacto, luz UV ou outros agentes não identificados. As células dendríticas produzem IFN- α que pode amplificar estes efeitos activadores através da estimulação da expressão de CXCL10.

Estadio 2:

a) Células dendríticas plasmocitóides activadas e queratinócitos secretam citocinas que

atraem linfócitos para a lesão de LP. Células dendríticas activadas apresentam antígenos associados a MHC Classe II aos Linfócitos T CD4+. A co-expressão de CD40 e CD80 e a secreção de IL-12 pelas células dendríticas promove resposta Th1 pelos CD4+. (Khan, Farah et al. 2003)

b) Os queratinócitos basais apresentam antígenos associados a MHC Classe I aos Linfócitos T CD8+.

Estadio 3:

a) CD4+ Th1 secretam IL-2 e IFN- γ que se ligam aos respectivos receptores nos Linfócitos CD8+ citotóxicos.

b) Produtos libertados pela desgranulação mastocitária poderão facilitar a entrada de linfócitos T na epiderme através da membrana basal. Linfócitos T citotóxicos que expressam CXCR3 são recrutados da circulação para a pele por quimiocinas elaboradas localmente como CXCL10.

Estadio 4:

Linfócitos T citotóxicos activados por antígeno específico expressam FasL e secretam granzima/perforina e/ou TNF- α que despoletam apoptose dos queratinócitos (nº5). É também possível a existência de necrose dos queratinócitos epiteliais.

A perpetuação inadequada da resposta inflamatória é explicada possivelmente por falhas na supressão da inflamação, por diminuição da apoptose dos Linfócitos T citotóxicos e da inibição de citocinas pró-inflamatórias relacionados com muitos processos de auto-imunidade.

Já no que diz respeito aos mecanismos envolvidos na remissão espontânea da doença, não se dispõe de estudos publicados na literatura, embora esta se possa relacionar com factores endógenos ou exógenos que interfiram com o sistema imunitário.

DIAGNÓSTICO (Lehman, Tollefson et al. 2009):

Os achados clínicos de LP mucocutâneo são razoavelmente específicos. O diagnóstico de LP implica assim a presença de lesões clinicamente compatíveis seguida de estudo histológico de biópsia lesional que confirma o diagnóstico.

Não existem testes laboratoriais específicos de LP. Certos países recomendam serologia específica para HCV, particularmente se LPO persistente e/ou áreas endémicas para HCV.

TRATAMENTO (Levy 2005; Lehman, Tollefson et al. 2009; Parashar 2011)

Tendo em conta o baixo número de estudos aleatorizados relativos ao tratamento de LP, existe pouca informação que nos permita realizar recomendações baseadas na evidência no que concerne à terapêutica utilizada. Ainda assim, são múltiplos os tratamentos médicos empíricos em utilização. A escolha do tratamento irá depender dos sintomas, localização e extensão das lesões bem como do estado de saúde geral do indivíduo e possíveis interacções medicamentosas.

LP Cutâneo: o objectivo do tratamento de LPC passa por diminuir o tempo necessário ao desaparecimento espontâneo das lesões e diminuir o prurido.

1ª linha: corticoesteróides tópicos de média ou elevada potência:

- acetonido de triancinolona;
- acetonido de fluocinolona;
- dipropionato de betametasona;
- propionato de clobetasol.

Associa-se normalmente um emoliente e, se necessário, anti-histamínicos orais.

Por vezes recorre-se a injeções de CE intra-lesionais nomeadamente na presença de lesões hipertróficas, embora não se disponha de informações comprovativas da eficácia do método.

2ª linha: Corticoterapia sistémica

- prednisolona *per os* 30-60mg/d durante 4-6 semanas;
- triancinolona IM 40-80mg cada 6-8 semanas.

Retinóides orais

- Acitretina 30mg/d durante 4-6semanas (estudo duplamente cego demonstrou resposta favorável em 83% dos pacientes; no entanto, dado os seus potenciais efeitos secundários é utilizada como 2ª linha e reservada para LP severo).

Inibidores da calcineurina:

- ciclosporina;
- tacrolimus.

Fototerapia com UVB e PUVA

3ª linha:	Griseofulvina	Sulfasalazina
	Metronidazol oral	Micofenolato mofetil
	Efalizumab	Talidomida
	Azatioprina	

LP Mucoso: como o atingimento mucoso é difícil de tratar e muitas vezes refractário ao tratamento, o objectivo no LP mucoso é sobretudo paliativo.

LPO: no caso de lesões reticulares, opta-se pela observação sem intervenção. O objectivo centra-se no tratamento de lesões erosivas ou atróficas, tendo em vista o alívio sintomatológico.

-CE tópicos por período prolongado:

- . Propionato de Clobetasol;
- . Triamcinolona;
- . Acetonido de Fluocinolona.

-CE sistémicos: recorre-se a tratamentos curtos com doses elevadas; estudos realizados em pacientes com LPO não encontraram diferenças entre a utilização de CE sistémicos relativamente aos tópicos, reservando-se assim esta modalidade para segunda linha, tendo em vista os potenciais efeitos secundários observados com os primeiros.

-Retinóides tópicos e sistémicos;

-Inibidores da calcineurina.

LP Genital:

- CE tópicos ultrapotentés: propionato de clobetasol;
- Tacrolimus tópico;

- CE sistémicos em doses elevadas se doença severa ou refractária.

LPP: normalmente refractário a tratamento.

-CE tópicos ou intralesionais ultrapotentes;

-CE orais e retinóides orais como segunda linha.

CONCLUSÕES

O LP é uma doença inflamatória crónica, com atingimento muco-cutâneo.

A sua etiologia é desconhecida, com a auto-imunidade a ocupar cada vez mais um papel preponderante.

Propõe-se que células dendríticas plasmocitóides e queratinócitos basais sejam "activados" por infecção viral, produtos bacterianos, trauma mecânico, fármacos sistémicas, sensibilidade de contacto, luz UV ou outros agentes não identificados, em indivíduo com predisposição.

As células dendríticas produzem, então, IFN- α que pode amplificar estes efeitos activadores através da estimulação da expressão de CXCL10. Há ainda produção de citocinas linfotácticas para o local da a lesão, processando-se assim a apresentação antigénica a Linfócitos T CD4+ e CD8+. A co-expressão de CD40 e CD80 e a secreção de IL-12 pelas células dendríticas promove resposta Th1 pelos CD4+. Os CD4+ Th1 secretam IL-2 e IFN- γ que se ligam aos respectivos receptores nos Linfócitos CD8+ citotóxicos. Linfocitos T citotóxicos que expressam CXCR3 são recrutados da circulação para a pele por quimiocinas elaboradas localmente como CXCL10. Linfócitos T citotóxicos activados por antigénio específico expressam FasL e secretam granzima/perforina e/ou TNF- α que despoletam apoptose dos queratinócitos.

A desgranulação mastocitária juntamente com a activação de metaloproteinases resulta na acumulação de células T na derme superficial, auxiliando na ruptura da membrana basal, migração intra-epitelial de células T e apoptose dos queratinócitos.

Ocorre perpetuação da resposta inflamatória, por mecanismos ainda não totalmente clarificados, mas que se pensa que poderão resultar de falhas na supressão da inflamação, por diminuição da apoptose dos Linfócitos T citotóxicos e da inibição de citocinas pró-inflamatórias.

Propõe-se que a actividade patológica do LP possa resultar de uma incapacidade dos queratinócitos em desencadear a apoptose de Linfocitos T, quer por diminuição da secreção ou libertação de TNF- α , quer por diminuição do número de receptores nos linfócitos T citotóxicos. Sugere-se ainda que o défice de TGF- β 1 encontrado no LP possa predispor a inflamação linfocítica auto-imune e que o balanço entre TGF- β 1 e IFN- γ possa determinar o nível de actividade imunológica nas lesões

de LP. O défice de TGF- β 1 encontrado no LP possa resultar de número deficiente de células T reguladoras Th3, bloqueio da secreção de TGF- β 1, secreção de TGF- β 1 disfuncional, expressão defeituosa ou inadequada do receptor de TGF-B1 e/ou mecanismo de sinalização intracelular a partir do receptor deficiente.

O fenómeno de remissão espontânea permanece obscuro, podendo relacionar-se com factores endógenos ou exógenos que interfiram com o sistema imunitário.

Estudos futuros são necessários para clarificar de forma mais concreta a fisiopatologia da doença, de forma a proporcionar uma melhor compreensão do LP e tratamentos mais efectivos, como por exemplo, inibidores específicos de citocinas pró-inflamatórias.

BIBLIOGRAFIA:

Abdel-Latif, A. M., H. A. Abuel-Ela, et al. (2009). "Increased caspase-3 and altered expression of apoptosis-associated proteins, Bcl-2 and Bax in lichen planus." Clin Exp Dermatol **34**(3): 390-395.

Bombeccari, G. P., G. P. Guzzi, et al. (2009). "Lichen planus esophagitis: diagnostic implications." Am J Dermatopathol **31**(5): 509-510.

Carbone, T., F. Nasorri, et al. (2010). "CD56 highCD16 - NK cell involvement in cutaneous lichen planus." Eur J Dermatol **20**(6): 724-730.

Carrozzo, M., M. Uboldi de Capei, et al. (2004). "Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus." J Invest Dermatol **122**(1): 87-94.

Chieragato, C., A. Zini, et al. (2003). "Lichen planopilaris: report of 30 cases and review of the literature." Int J Dermatol **42**(5): 342-345.

Clayton, R., S. Chaudhry, et al. (2010). "Mucosal (oral and vulval) lichen planus in women: are angiotensin-converting enzyme inhibitors protective, and beta-blockers and non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with the condition?" Clin Exp Dermatol **35**(4): 384-387.

De Panfilis, G. (1998). "CD8+ cytolytic T lymphocytes and the skin." Exp Dermatol **7**(4): 121-131.

de Vries, H. J., M. B. Teunissen, et al. (2007). "Lichen planus remission is associated with a decrease of human herpes virus type 7 protein expression in plasmacytoid dendritic cells." Arch Dermatol Res **299**(4): 213-219.

De Vries, H. J., J. van Marle, et al. (2006). "Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells." Br J Dermatol **154**(2): 361-364.

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.

Dissemond, J. (2004). "Oral lichen planus: an overview." J Dermatolog Treat **15**(3): 136-140.

Fah, J., J. Pavlovic, et al. (1995). "Expression of MxA protein in inflammatory dermatoses." J Histochem Cytochem **43**(1): 47-52.

Farhi, D. and N. Dupin (2010). "Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies." Clin Dermatol **28**(1): 100-108.

FITZPATRICK T.; Tratado de dermatologia, 5ª ed., Rio de Janeiro, Revinter, 2005.

Flier, J., D. M. Boorsma, et al. (2001). "Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation." J Pathol **194**(4): 398-405.

Harden, D., H. Skelton, et al. (2003). "Lichen planus associated with hepatitis C virus: no viral transcripts are found in the lichen planus, and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus." J Am Acad Dermatol **49**(5): 847-852.

Iijima, W., H. Ohtani, et al. (2003). "Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism." Am J Pathol **163**(1): 261-268.

Johnson, W. (1993). Liquen Planus. New York.

Kang, H., A. A. Alzolibani, et al. (2008). "Lichen planopilaris." Dermatol Ther **21**(4): 249-256.

Karatsaidis, A., O. Schreurs, et al. (2003). "Inhibition of the transforming growth factor-beta/Smad signaling pathway in the epithelium of oral lichen." J Invest Dermatol **121**(6): 1283-1290.

Katzka, D. A., T. C. Smyrk, et al. (2010). "Variations in presentations of esophageal involvement in lichen planus." Clin Gastroenterol Hepatol **8**(9): 777-782.

Khan, A., C. S. Farah, et al. (2003). "Th1 cytokines in oral lichen planus." J Oral Pathol Med **32**(2): 77-83.

Kilpi, A. M. (1987). "Activation marker analysis of mononuclear cell infiltrates of oral lichen planus in situ." Scand J Dent Res **95**(2): 174-180.

Krasowska, D., G. Chodorowska, et al. (2005). "The -308 promoter polymorphism in the tumour necrosis factor gene in patients with lichen planus." Acta Derm Venereol **85**(5): 400-403.

GOLDSBY, R.A.; KINDT, T.J. & OSBORNE, B.A. *Kuby Immunology*. 4ª ed. New York, Freeman, 2000.

Kulthanan, K., S. Jiamton, et al. (2007). "Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus." Int J Dermatol **46**(12): 1237-1241.

Kurokawa, M., T. Hidaka, et al. (2003). "Analysis of hepatitis C virus (HCV) RNA in the lesions of lichen planus in patients with chronic hepatitis C: detection of anti-

genomic- as well as genomic-strand HCV RNAs in lichen planus lesions." J Dermatol Sci **32**(1): 65-70.

Lehman, J. S., M. M. Tollefson, et al. (2009). "Lichen planus." Int J Dermatol **48**(7): 682-694.

Levy, A. C. L. (2005). "Lichen plan et dermatoses lichénoides." EMC - Dermatologie Cosmétologie **2**: 132-146.

Liu, W., H. Dan, et al. (2009). "IFN-gamma and IL-4 in saliva of patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese population." Inflammation **32**(3): 176-181.

Maticic, M., M. Poljak, et al. (2008). "Lichen planus and other cutaneous manifestations in chronic hepatitis C: pre- and post-interferon-based treatment prevalence vary in a cohort of patients from low hepatitis C virus endemic area." J Eur Acad Dermatol Venereol **22**(7): 779-788.

Mazzarella, N., F. Femiano, et al. (2006). "Matrix metalloproteinase gene expression in oral lichen planus: erosive vs. reticular forms." J Eur Acad Dermatol Venereol **20**(8): 953-957.

Nagao, Y. and M. Sata (2004). "Hepatitis C virus and lichen planus." J Gastroenterol Hepatol **19**(10): 1101-1113.

Parashar, P. (2011). "Oral lichen planus." Otolaryngol Clin North Am **44**(1): 89-107, vi.

Parolini, S., A. Santoro, et al. (2007). "The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues." Blood **109**(9): 3625-3632.

Roopashree, M. R., R. V. Gondhalekar, et al. (2010). "Pathogenesis of oral lichen planus--a review." J Oral Pathol Med **39**(10): 729-734.

Sato, N. A., Y. Kano, et al. (2010). "Lichen planus occurring after influenza vaccination: report of three cases and review of the literature." Dermatology **221**(4): 296-299.

Shaker, O. G., N. Hantar, et al. (2009). "Detection of myxovirus resistance protein A in lichen planus lesions and its relationship to hepatitis C virus." Br J Dermatol **160**(5): 980-983.

Shengyuan, L., Y. Songpo, et al. (2009). "Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis." Arch Dermatol **145**(9): 1040-1047.

Shiohara, T. and Y. Mizukawa (2005). "The immunological basis of lichenoid tissue reaction." Autoimmun Rev **4**(4): 236-241.

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): 370-375.

Sontheimer, R. D. (2009). "Lichenoid tissue reaction/interface dermatitis: clinical and histological perspectives." J Invest Dermatol **129**(5): 1088-1099.

Stojanovic, L., T. Lunder, et al. (2008). "Lack of evidence for hepatitis C virus infection in association with lichen planus." Int J Dermatol **47**(12): 1250-1256.

Sugerman, P. B., N. W. Savage, et al. (2002). "The pathogenesis of oral lichen planus." Crit Rev Oral Biol Med **13**(4): 350-365.

Tobon-Arroyave, S. I., F. A. Villegas-Acosta, et al. (2004). "Expression of caspase-3 and structural changes associated with apoptotic cell death of keratinocytes in oral lichen planus." Oral Dis **10**(3): 173-178.

van der Waal, I. (2009). "Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **14**(7): E310-314.

Wenzel, J., M. Scheler, et al. (2006). "Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus." J Cutan Pathol **33**(10): 672-678.

Zhao, Z. Z., P. B. Sugerman, et al. (2002). "Expression of RANTES and CCR1 in oral lichen planus and association with mast cell migration." J Oral Pathol Med **31**(3): 158-162.