



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Displasia en liquen plano oral: Análisis da controversia

Displasia en liquen plano oral: Análisis de la controversia

**Dysplasia in oral lichen planus: An analysis of the
controversies**

Autor: Enrique Otero Castro

Titor: Andrés Blanco Carrión

Departamento: Departamento de Cirugía y
Especialidades Médico-Quirúrgicas. Unidad
docente de Medicina Oral.

Junio 2022

ÍNDICE

1.RESUMEN	3
2.INTRODUCCIÓN	4
3.OBJETIVOS	10
4.MATERIAL Y MÉTODO	11
5.RESULTADOS	13
6.DISCUSIÓN	17
7.CONCLUSIÓN	21
8.BIBLIOGRAFÍA	22

1. RESUMEN

El liquen plano oral es una lesión oral relativamente común relacionada con la respuesta inmune, afectando al 1% de la población. La displasia epitelial oral es un factor muy importante en la evaluación del riesgo de lesiones con características liquenoides de progresión a cáncer. Sin embargo, existe la consideración extendida desde hace varias décadas de la presencia de displasia epitelial como criterio diagnóstico de exclusión del liquen plano oral. Por otra parte, artículos publicados recientemente ponen en duda este criterio y sugieren que el descarte de casos con displasia epitelial en la biopsia inicial puede llevar a creer que el liquen plano oral tiene un potencial de transformación maligna menor que el real. El objetivo de este trabajo es realizar una búsqueda en archivos histopatológicos de liquen plano oral para examinar si aparece displasia epitelial en casos establecidos de liquen plano oral, particularmente en casos donde la primera biopsia demuestra rasgos clásicos de liquen plano oral sin displasia.

2. INTRODUCCIÓN

El liquen plano es una lesión oral potencialmente maligna relacionada con la respuesta a antígenos extrínsecos, autoantígenos alterados o superantígenos (1). El liquen plano oral es relativamente común, afectando aproximadamente a un 1% de la población (2). Las lesiones provocadas por el liquen plano oral son crónicas y rara vez remiten espontáneamente, pudiendo causar gran dolor y morbilidad.

La displasia epitelial es un factor muy importante en la evaluación del riesgo de liquen plano oral de progresión a cáncer. El potencial de malignización del liquen plano puede estar subestimado debido a la consideración extendida de la displasia epitelial como criterio diagnóstico de exclusión del LPO. Revisiones sistemáticas demuestran una menor incidencia de COCE en pacientes con LPO cuando en los estudios se excluyen pacientes que tuvieron displasia epitelial en diagnóstico histopatológico inicial (3). Es posible que el descarte de casos con displasia en la biopsia inicial puede llevar a creer que el OLP tiene un potencial de transformación maligna menor que el real (3). En 2020, el “WHO Collaborating Centre for Oral Cancer” en el Reino Unido (4) caracteriza el liquen plano oral (LPO) como una enfermedad con lesiones reticulares bilaterales afectando la mucosa yugal, lengua y encías, presentando zonas de erosión, atrofia y ulceración en cuadros más severos y sugiere que el LPO debería ser distinguido claramente de otros desórdenes similares como las lesiones liquenoides orales (LLO). Estas mostrarían una falta de apariencia clínica o histológica de LPO, pudiendo ser asimétricas o unilaterales. Para el diagnóstico diferencial de estas entidades se cita la clasificación por van der Meij, van der Waal (Tabla 1)(5).

Tabla 1. Propuesta de criterio diagnóstico para liquen plano oral (LPO) y lesiones liquenoides orales (LLO) por van der Meij, van der Waal (5).

Criterios clínicos

Presencia de lesiones bilaterales más o menos simétricas

Presencia de patrón reticular de líneas blanco-grisáceas ligeramente elevadas

Lesiones erosivas, atróficas, bulbosas o en placa solo se aceptarán como un subtipo en la presencia de lesiones reticulares en alguna otra parte de la mucosa oral

En todas las otras lesiones que se parezcan a un LPO pero no completen los criterios mencionados se usará el término “clínicamente compatible con”

Criterios histopatológicos

Presencia de una banda bien definida de infiltración celular confinada a la parte superficial del tejido conectivo, consistiendo mayormente de linfocitos

Signos de “degeneración licuefactiva” en la membrana basal epitelial

Ausencia de displasia epitelial

Cuando los rasgos histopatológicos sean menos obvios, se usará el término “histológicamente compatible con”

Diagnóstico final de liquen plano oral(LPO) o lesiones liquenoides orales(LLO)

Para conseguir un diagnóstico final deberán tenerse en cuenta criterios tanto clínicos como histopatológicos

LPO

Un diagnóstico de LPO requiere del cumplimiento de ambos criterios clínicos e histopatológicos

LLO

El término LLO se usará bajo las siguientes condiciones:

1. Clínicamente típico de LPO pero histológicamente solo “compatible con” LPO
2. Histológicamente típico de LPO pero clínicamente solo “compatible con” LPO
3. Clínicamente “compatible con” LPO e histológicamente “compatible con” LPO

Estos autores publican en 2003 una modificación del criterio diagnóstico de LPO y LLO, con el objetivo de obtener un consenso en el análisis diagnóstico del LPO mediante unos criterios más estrictos. En su artículo defienden que la definición clínica e histopatológica del LPO por la OMS 1978, aplicada como “gold standard” para el análisis diagnóstico del LPO presenta una variabilidad interobservador e intraobservador de carácter relevante, por lo que se requiere de su revisión (5).

El punto más controvertido en su propuesta de criterios diagnósticos es la ausencia de displasia epitelial en la imagen histológica para que la lesión pueda ser reconocida como un LPO. Los autores citan a Krutchkoff, Eisenberg 1985 (6), artículo que propone un sistema de sub clasificación histopatológica de LPO y LLO e introduce el término “Displasia liquenoide (DL)” como entidad histopatológica. La DL es definida como una lesión que revela características de LPO y presenta adicionalmente rasgos displásicos en el epitelio. Estos rasgos serían con frecuencia sutiles, incluyendo tamaño nuclear aumentado, manifestado normalmente como un aumento de la proporción núcleo/célula; pleomorfismo nuclear; hiper cromatismo nuclear, maduración desestructurada, pérdida de cohesión celular, manifestada con frecuencia como marcado edema intercelular; mitosis aumentadas o anormales y alteraciones de las crestas de Rete, mostrando patrones en “lágrima” o en “maza” (Tabla 2). La presencia de dos o más de estos rasgos histológicos en una lesión de características liquenoides sería suficiente para excluir un diagnóstico de LPO sin importar el número de rasgos liquenoides adicionales presentados por la lesión.

Tabla 2. Rasgos histológicos en displasia liquenoide, Krutchkoff, Eisenberg 1985 (6).

Atipias celulares o estructurales
Tamaño nuclear aumentado
Aumento de la proporción núcleo/célula Pleomorfismo nuclear
Hiper cromatismo nuclear
Maduración desestructurada
Pérdida de cohesión celular (marcado edema intercelular)
Mitosis aumentadas o anormales
Crestas de Rete en “lágrima” o en “maza”

Este artículo argumenta que en revisiones sistemáticas previas todas las afirmaciones sobre la predisposición maligna del LPO demostraron, sin excepción, una falta de documentación que apoye la tesis de que el liquen plano exhiba en sí mismo una propensión a

la transformación a carcinoma (7). Algunos de estos casos no tienen la evidencia histopatológica suficiente como para apoyar el diagnóstico original de LPO, mientras que otros presentan evidencia cuestionable, representando según Krutchkoff, Eisenberg displasia con rasgos liquenoides en determinados casos. La emergencia de carcinoma de células escamosas en estos casos se explicaría como la transformación del LPO en un desorden maligno. Sin embargo si la patología original fuera primeramente displásica, imitando histológicamente al LPO, el resultado sería la impresión errónea de que el LPO es un proceso premaligno. Las consecuencias de este error diagnóstico podrían incluir el sobretatamiento de verdaderos LPO, además de la ansiedad añadida de profesionales sanitarios y pacientes cuando se diagnosticase esta lesión (6).

En su clasificación, van der Meij, van der Waal justifican la presencia de displasia epitelial como criterio de exclusión para el diagnóstico histopatológico del LPO para evitar la confusión con el término “displasia liquenoide”, citado anteriormente. Sin embargo, argumentan que hasta la fecha no se han publicado validaciones del sistema de clasificación de Krutchkoff, Eisenberg 1985 (5).

Paradójicamente, el “WHO Collaborating Centre for Oral Cancer” pese a utilizar este sistema para establecer el diagnóstico de lesiones de características liquenoides, considera tanto el LPO como las LLO enfermedades orales potencialmente malignas, además de disuadir del uso del término “displasia liquenoide” para describir entidades de características liquenoides que muestren cambios displásicos. Si una lesión presenta displasia, el diagnóstico debería ser displasia epitelial oral con rasgos liquenoides o LPO con displasia. Cita como evidencia del desarrollo de cáncer en pacientes con diagnóstico de LPO a Gonzalez-Moles et al. 2019 (8). En este metaanálisis se encuentra un porcentaje de transformación maligna del 1,14% para LPO y del 1,88% para LLO. Sin embargo, los autores no encuentran que la diferencia entre la tasa de transformación maligna de las LLO y el LPO sea estadísticamente significativa ($P = 0.561$). Estos declaran que siguiendo la definición de van der Meij et al., LPO y LLO no pueden ser consideradas entidades diagnósticas diferentes en lo que respecta a su riesgo de malignización. Estas lesiones tendrían que considerarse potencialmente malignas y ser biopsiadas para determinar presencia y severidad de displasia. Los autores aportan como evidencia de esto último los resultados de su meta-análisis, que revela una tasa significativamente mayor de transformación maligna en estudios que aplicaron criterios tanto

clínicos como histopatológicos en su diagnóstico comparado con estudios que únicamente usaron criterios clínicos.

En 2021 Gonzalez-Moles et al. publican un artículo (9) con un punto de vista diametralmente opuesto al de Van der Meij, van der Waal 2003. Declaran que la recomendación de estos últimos de excluir casos de LPO presentando displasia epitelial de estudios que examinen el riesgo de malignización de esta lesión fue aceptada por la mayoría de expertos de la materia sin evidencia científica adicional: “Si una lesión presenta displasia epitelial, no es LPO”. Sin embargo, afirman que la experiencia de muchos clínicos y patólogos revela que algunos casos clínicamente bien documentados de LPO pueden desarrollar displasia epitelial en el curso de su evolución (10), y que su consideración como criterio de exclusión ha resultado en la subestimación de su potencial maligno (8).

Este artículo analiza además la evidencia existente sobre la etiopatogenia de los posibles cambios malignos en el LPO y su relación con la expresión de proteínas relacionadas con el control de ciclo celular, sugiriendo que los estudios inmunohistoquímicos apoyan la teoría de que el LPO pueda desarrollar displasia durante su evolución (Tabla 3). Esta respuesta epitelial hiperproliferativa, unida a la supresión de la apoptosis sería un mecanismo para la regeneración del epitelio oral dañado, sin embargo este mecanismo protector hiperproliferativo podría ser un riesgo de desarrollo de displasia con inestabilidad genómica y malignización.

Tabla 3. Factores moleculares promotores del desarrollo de displasia epitelial en LPO (11-17)

Estudio	Alteraciones moleculares
Bascones C et al. 2005 Bascones C et al. 2006 Gonzalez-Moles et al. 2006	Alteraciones en la función de las proteínas represoras del ciclo celular p53, CDKN1A, p16, CDK4
Bascones C et al. 2005 Bascones C et al. 2006	Sobreexpresión de proteína anti-apoptótica Bcl-2 en epitelio de LPO
Oluwadara O et al. 2009	Sobreexpresión de survivina (inhibidor de la apoptosis)
Gonzalez-Moles et al. 2006 Gonzalez-Moles et al. 2008 Gonzalez-Moles et al. 2009	Desregulación de promotores de la apoptosis, como caspasa-3 y Fas/FasL

Gonzalez-Moles et al. 2006	Aparición de metaloproteinasas de la matriz (MMP-2, -9) en relación con la disrupción de la membrana basal, la apoptosis de los queratinocitos y el proceso de exocitosis
Gonzalez-Moles et al. 2009	Activación de la vía proliferativa PI-3K
Gonzalez-Moles et al. 2006 Gonzalez-Moles et al. 2008 Gonzalez-Moles et al. 2009	Aumento de marcadores de proliferación celular (-PCNA, Ki-67, ciclina D1-)
Rock LD et al. 2018	Sobreexpresión del factor nuclear kappa beta, relacionado con la actividad citotóxica del infiltrado inflamatorio

Los autores concluyen que son necesarios estudios adicionales para valorar la importancia de la displasia en la transformación maligna en el LPO. Proponen el estudio de biopsias secuenciales en archivos histopatológicos para examinar sistemáticamente si aparece displasia en casos establecidos de LPO, especialmente en casos cuya primera biopsia haya demostrado rasgos clásicos de LPO sin displasia. También proponen la realización de estudios prospectivos en centros donde se lleve a cabo un seguimiento sistemático de casos de LPO para evaluar el desarrollo de displasia epitelial durante la evolución de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

Realizar el estudio de una base de datos de pacientes con enfermedad liquenoide oral para comprobar si aparece displasia epitelial en casos previamente establecidos. Analizar si existen diferencias en la aparición de displasia entre casos de LPO y de LLO; entre casos con lesiones blancas (reticulares) y lesiones rojas (atrófico-erosivas) y entre hombres y mujeres. Volver a analizar biopsias con un diagnóstico histológico inicial de displasia o de cambios morfológicos atípicos no concluyentes de displasia para comprobar si existen diferencias interobservador en su diagnóstico.

4. MATERIAL Y MÉTODO

Se lleva a cabo un estudio retrospectivo mediante la revisión de archivos histopatológicos del servicio de Medicina Oral de la Facultad de Medicina y Odontología de Santiago de Compostela. En este servicio, a los pacientes diagnosticados clínicamente de enfermedad liquenoide oral se les realiza una biopsia incisional que se envía al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Estas muestras son analizadas histopatológicamente y se realiza un estudio de las alteraciones microscópicas presentes. Las biopsias cuyo informe las identifica como compatibles con estomatitis liquenoide permiten un diagnóstico clínico-patológico final de liquen plano oral en el caso de que las lesiones sean bilaterales, o de lesión liquenoide oral en el caso de que sea unilateral, de acuerdo con la clasificación de Aguirre 2008 (18). Con este diagnóstico, se les da un tratamiento con corticoesteroides a los pacientes con lesiones sintomáticas y/o atrófico-erosivas. A los pacientes se les realiza un seguimiento clínico de al menos 2 años y en los casos en los que se observan cambios en la presentación clínica de las lesiones orales se repite la biopsia para comprobar si existen cambios en la imagen histológica de las lesiones.

-Criterios de inclusión: Se escogen para el estudio a pacientes con un diagnóstico clínico-histológico de enfermedad liquenoide oral, para los que tenemos disponible un informe de la biopsia realizada en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Se escogen casos con biopsias datadas entre el 1 de octubre de 2015 y el 31 de diciembre de 2021. En algunos de estos casos se ha repetido la biopsia debido a alteraciones en el aspecto clínico de las lesiones durante su seguimiento y el nuevo informe histológico revela la presencia de displasia epitelial. Se utilizan estos casos para cuantificar la aparición de displasia epitelial oral en la muestra de pacientes con enfermedad liquenoide oral. En estos casos se escogen los datos clínico-patológicos de la biopsia displásica para su análisis estadístico.

Tabla 4. Variables en el análisis estadístico.

Edad	Edad media	
	Rango de edades	
Sexo	Masculino	Femenino
Distribución de las lesiones	Unilateral (LLO)	Bilateral (LPO)
Patrón de las lesiones	Reticular(lesiones blancas)	Atrófico erosivo(lesiones rojas)
Infiltrado inflamatorio en tejido conectivo	Presente	Ausente
Degeneración basal hidrópica	Presente	Ausente
Aparición de displasia epitelial durante la evolución de las lesiones	Si	No

Se utilizan para el estudio las variables indicadas (Tabla 4). Los datos son recogidos y analizados con IBM SPSS statistics. Se comprueba si existe una relación estadísticamente significativa entre la aparición de displasia epitelial y la distribución de las lesiones (unilaterales o bilaterales) comprobando el p-valor del test de la Chi-cuadrado de Pearson. Se analiza de la misma manera la posible relación entre la aparición de displasia epitelial y el patrón que presentan las lesiones (reticulares o atrófico-erosivas) y la posible relación entre la aparición de displasia epitelial y el sexo del paciente.

Adicionalmente se escogen casos en los que el estudio histopatológico haya revelado presencia de displasia o de cambios morfológicos atípicos no concluyentes de displasia. Se recuperan biopsias de estos casos para su posterior estudio por 3 patólogos adicionales, que diagnostican de manera independiente la presencia de displasia epitelial en cada lesión. Se comprueba el nivel de consenso en el diagnóstico de displasia epitelial entre los 4 patólogos que analizan cada caso (informe inicial más 3 informes posteriores) .

Este estudio ha recibido el visto bueno del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia con el número 2016/113.

5. RESULTADOS

Del análisis de los archivos histopatológicos del servicio de Medicina Oral de la Facultad de Medicina y Odontología de Santiago de Compostela se obtienen 109 pacientes diagnosticados de enfermedad liquenoide oral. 5 de ellos presentaron durante su evolución cambios clínicos y tras repetir la biopsia de sus lesiones se confirmó la presencia de displasia epitelial en esta biopsia tomada posteriormente (4,58%).

Un 4,5% de casos de LPO presentan displasia epitelial mientras que un 5% de casos de LLO la presentan (Tabla 5). La diferencia entre la prevalencia de displasia epitelial en LPO y LLO no es estadísticamente significativa ($p=0,922$).

Tabla 5. Resultados según distribución.

Distribución	Unilateral (LLO) (20)	Bilateral (LPO) (89)	Total (109)
Edad media (años)	66	63	63
Rango de edades (años)	47-90	32-87	32-90
Hombres	3	22	25
Mujeres	17	67	84
Lesiones reticulares	11	64	75
Lesiones atrófico-erosivas	9	25	34
Infiltrado inflamatorio en tejido conectivo	20	88	108
Degeneración basal hidrópica	13	55	68
Aparición de displasia epitelial	1	4	5

Los 5 casos de displasia epitelial aparecen en mujeres (5.95%)(Tabla 6). Pese a esto no se demuestra que la diferencia en la prevalencia de displasia epitelial entre hombres y mujeres sea estadísticamente significativa ($p=0,212$).

Tabla 6. Resultados según sexo.

Sexo	Masculino (25)	Femenino (84)	Total (109)
Edad media(años)	62	64	63
Rango de edades(años)	47-87	32-90	32-90
Lesiones unilaterales	3	17	20
Lesiones bilaterales	22	67	89
Lesiones reticulares	19	56	75
Lesiones atrófico-erosivas	6	28	34
Infiltrado inflamatorio en tejido conectivo	24	84	108
Degeneración basal hidrópica	21	47	68
Aparición de displasia epitelial	0	5	5

Un 1,3% de casos de con lesiones exclusivamente reticulares presentan displasia epitelial mientras que un 11,8% de casos con lesiones atrófico-erosivas la presentan (Tabla 7). Encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,016$) en la presencia de displasia entre ambos tipos de lesiones.

Tabla 7. Resultados según patrón de las lesiones.

Patrón	Reticular (75)	Atrófico-erosivo (34)	Total (109)
Edad media (años)	62	65	63
Rango de edades (años)	32-85	47-90	32-90
Hombres	19	6	25
Mujeres	56	28	84
Lesiones unilaterales	11	9	20
Lesiones bilaterales	64	25	89
Infiltrado inflamatorio en tejido conectivo	75	33	108
Degeneración basal hidrópica	45	23	68
Aparición de displasia epitelial	1	4	5

Se consigue realizar un análisis histológico por parte de 3 patólogos adicionales de 8 biopsias en las que el patólogo inicial denota la presencia de displasia epitelial o de cambios morfológicos atípicos no concluyentes de displasia epitelial (Tabla 8). Sólo se consigue un consenso en el diagnóstico de displasia epitelial en un 50% de los casos.

Tabla 8. Análisis de presencia de displasia epitelial en biopsias en las que el patólogo inicial denota la presencia de displasia epitelial o de cambios morfológicos atípicos no concluyentes de displasia epitelial.

	Diagnóstico de presencia de displasia			
	Patólogo inicial	Patólogo A	Patólogo B	Patólogo C
Biopsias analizadas	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	Displasia leve	Displasia leve	Displasia leve	Displasia leve
	Ausente	Displasia leve	Displasia leve	Ausente
	Ausente	Displasia leve	Displasia leve	Ausente
	Displasia leve	Displasia leve	Displasia leve	Displasia leve
	Displasia leve	Ausente	Displasia leve	Displasia leve
	Ausente	Displasia leve	Displasia leve	Ausente
	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

6. DISCUSIÓN

Encontramos una frecuencia del 4,58% de aparición de displasia epitelial en casos establecidos de enfermedad liquenoide oral (n=109), 4,5% en casos de LPO y 5% en casos de LLO. La diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa ($p=0,922$). Gonzalez-Moles et al. 2021 (9) en su metaanálisis encuentran 12 estudios que examinan cambios displásicos en LPO, aportando un rango de valores entre el 0.54% y el 25% de casos con diagnóstico de displasia en la biopsia inicial, con sólo un estudio que no encuentra displasia. Czerninski R et al. (19) describe en su estudio un aumento significativo en la frecuencia de displasia epitelial en biopsias secuenciales, con un 12,9% exhibiendo displasia en la primera biopsia y un 48% en casos establecidos de LPO donde se tomó una segunda biopsia para analizar el aumento de severidad de la imagen clínica. Según Gonzalez-Moles et al., el diagnóstico de displasia en el LPO presenta la dificultad añadida de que el epitelio oral afectado desarrolla cambios relacionados a la agresión autoinmune que pueden ser confundidos con algunos rasgos histológicos de displasia, sobre todo en casos de displasia leve donde estos cambios se confinan en el tercio inferior del epitelio (9). Estudios que evalúan la frecuencia de eventos histológicos específicos de LPO con displasia muestran que afectan principalmente a la capa basal del epitelio y podrían ser confundidos con rasgos característicos del LPO (Tabla 9).

Tabla 9. Rasgos histológicos atípicos en lesiones de displasia oral con características liquenoides (9, 20).

Estudio	Atipias celulares o estructurales
<p>Patil et al. 2015 LPO con displasia epitelial</p>	<p>Estratificación epitelial irregular Variación anormal de tamaño nuclear Pérdida de polaridad de células basales Variación anormal de forma nuclear Hiperplasia de células basales Variación anormal de tamaño celular Crestas de rete en lágrima Variación anormal de morfología celular Número aumentado de figuras mitóticas Proporción núcleo-citoplasma aumentada Mitosis superficial anormal Tamaño nuclear aumentado Queratinización aumentada en células individuales Figuras mitóticas atípicas Perlas de queratina en crestas de rete Número y tamaño de nucleolos aumentado Hiperchromasia</p>
<p>Gonzalez-Moles et al. 2021 LPO con displasia epitelial (Atipias más frecuentes)</p>	<p>Hiperplasia de células basales con apariencia basaloide Pérdida de polaridad de células basales Pleomorfismo celular y nuclear Estratificación irregular</p>

Rock LD et al. (17) enfatiza el hecho de que uno de los hallazgos diagnósticos del LPO es la degeneración de la capa de células basales debido a que estas son las primeras en ser atacadas por los linfocitos T en la lámina propia, por lo que la presencia de células basales prominentes zonas de lesión pese a la gran inflamación puede sugerir un aumento de la capacidad de crecimiento, una característica de la carcinogénesis. Además afirma que muchos patólogos tienden a descartar el diagnóstico de displasia epitelial leve cuando hay una gran inflamación en la zona, debido a que esta puede causar cambios atípicos semejantes a displasia epitelial. Sin embargo no estaría claro si estos cambios reactivos se limitan a inflamación no específica o si también incluyen mecanismos de inmunidad celular característicos de LPO, por lo que los autores sugieren que no se debería descartar de un

diagnóstico histológico los hallazgos de displasia en presencia de una gran inflamación de rasgos específicos.

Viendo los resultados aportados por patólogos adicionales que analizan la presencia de displasia en biopsias de nuestro estudio (Tabla 8) se puede corroborar el hecho citado anteriormente: El diagnóstico de displasia en el LPO presenta la dificultad añadida de que los cambios relacionados a la agresión autoinmune pueden ser confundidos con algunos rasgos histológicos de displasia, sobre todo en casos de displasia leve donde estos cambios se confinan en el tercio inferior del epitelio. El patólogo que analiza la biopsia inicial en cierto caso comenta que “se aprecia complejidad arquitectural y rasgos citológicos atípicos, localizados estos últimos, fundamentalmente, en tercio inferior y que dada la presencia de focos de lesión de interfase y frecuente componente inflamatorio de predominio linfocitario en tejido conectivo subepitelial y distribución parabasal, no permiten discernir entre una atipia citológica de tipo reactivo y signos displásicos leves”. En múltiples casos los patólogos denotan la existencia de ciertos hallazgos microscópicos atípicos pero concluyen que no existe una displasia epitelial franca.

De las 5 lesiones con displasia que encontramos, una de ellas es descrita como una lesión blanca con características reticulares mientras que las otras 4 presentan un patrón atrófico erosivo. Estos datos nos revelan un 1,3% de lesiones blancas en los que la biopsia exhibe displasia epitelial y un 11,8% en lesiones atrófico-erosivas (Tabla 7). Encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,016$) en la presencia de displasia entre ambos tipos de lesiones. Estudios metaanalíticos (8) revelan que el aumento del riesgo de malignización está asociado exclusivamente a lesiones atróficas y/o erosivas, mientras que lesiones exclusivamente reticulares no muestran riesgo en términos metaanalíticos, por lo que se considera que los esfuerzos de seguimiento a pacientes deberían centrarse en sus lesiones atrófico-erosivas en vez de lesiones exclusivamente blancas.

Las lesiones analizadas afectan en un 77% a mujeres (Tabla 6). Está descrita en la literatura la predilección por el sexo femenino (21), sin embargo estos estudios no encuentran evidencia que justifique esta relación. Por otra parte, metaanálisis recientes no encuentran una predilección clara según la cual exista un mayor riesgo de estas lesiones para el sexo femenino (8). Las 5 pacientes de nuestro estudio que presentan displasia epitelial en alguna

de sus biopsias son mujeres. Sin embargo, la diferencia en la aparición de displasia epitelial entre hombres y mujeres no es estadísticamente significativa ($p=0,212$). Aunque no apareció displasia epitelial en ningún hombre, el número de pacientes masculinos en la muestra es reducido y no permite establecer una significancia. Curiosamente, la literatura muestra que los hombres sufren un riesgo aumentado de cáncer oral respecto a las mujeres con un $p=0,073$, cercano a la significancia (8). Este mismo estudio revela que respecto a la edad de los pacientes, cuando estos alcanzan los 40 años, la prevalencia de LPO aumenta significativa y progresivamente. En nuestro estudio podemos ver una media de edad de 63 años y un rango de edades de entre 32 y 90 años.

Analizando esta serie de casos se muestra que las lesiones estudiadas presentan una evolución caracterizada por cambios, tanto a nivel de presentación clínica, como de hallazgos histopatológicos. Esto concuerda con la literatura sobre el comportamiento del LPO a lo largo del tiempo (21). Tal y como recalcan otros autores citados en este estudio, el seguimiento temporal de lesiones blancas orales es la mejor herramienta para controlar su evolución y detectar precozmente la aparición de displasia y de características de malignidad.

7. CONCLUSIÓN

En nuestro estudio encontramos un 4,58% de lesiones con diagnóstico de enfermedad liquenoide oral que durante su evolución desarrollaron displasia epitelial, 4,5% en casos de LPO y 5% de LLO. La diferencia entre ambas no es significativa. Todos los casos de displasia aparecieron en mujeres, sin embargo no podemos establecer una correlación ($p=0,212$) debido al poco número de hombres incluidos en la muestra. Encontramos un 1,3% de lesiones exclusivamente reticulares en las que aparece displasia y un 11,8% en lesiones retículo-erosivas. Esta diferencia es significativa. Las biopsias analizadas por distintos patólogos muestran que no existe un consenso y que el diagnóstico de displasia epitelial es subjetivo. Son necesarios unos criterios de diagnóstico clínico e histológico más estrictos para poder establecer una clara relación entre el liquen plano oral y la displasia epitelial y de esta forma poder evitar opiniones contrarias en su diagnóstico.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Khudhur AS, Di Zenzo G, Carrozzo M. Oral lichenoid tissue reactions: diagnosis and classification. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(2):169-184.
2. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, Ruiz-Ávila I, Ramos-García P. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021 May;27(4):813-828.
3. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(1):45-56.
4. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, Lodi G, Mello FW, Monteiro L, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021 Nov;27(8):1862-1880.
5. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 507–12.
6. Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1985; 60: 308-15
7. Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S: Oral lichen planus. The evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral pathol* 7: 1-7, 1978
8. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta analysis. *Oral Oncol.* 2019;96:121-30.

9. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, et al. Dysplasia in oral lichen planus: relevance, controversies and challenges. A position paper. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(4):e541-e548.
10. Aguirre-Urizar JM, Alberdi-Navarro J, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Marichalar-Mendia X, Martínez-Revilla B, Parra-Pérez C, et al. Clinicopathological and prognostic characterization of oral lichenoid disease and its main subtypes: A series of 384 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25:e554-62.
11. Bascones C, Gonzalez-Moles MA, Esparza G, Bravo M, Acevedo A, Gil-Montoya JA, et al. Apoptosis and cell cycle arrest in oral lichen planus Hypothesis on their possible influence on its malignant transformation. *Arch Oral Biol*. 2005;50:873-81.
12. Bascones-Ilundain C, Gonzalez-Moles MA, Esparza-Gómez G, Gil-Montoya JA, Bascones-Martínez A. Importance of apoptotic mechanisms in inflammatory infiltrate of oral lichen planus lesions. *Anticancer Res*. 2006;26:357-62.
13. 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;51:1093-103.
14. Oluwadara O, Giacomelli L, Christensen R, Kossan G, Avezova R, Chiappelli F. LCK, survivin and PI-3K in the molecular biomarker profiling of oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Bioinformation*. 2009;4:248-57.
15. Gonzalez-Moles MA, Gil-Montoya JA, Ruiz-Avila I, Esteban F, Bascones-Martinez A. Differences in the expression of p53 protein in oral lichen planus based on the use of monoclonal antibodies DO7 and pAb 240. *Oral Oncol*. 2008;44:496-503.
16. González Moles MA, Esteban F, Ruiz-Avila I, Gil Montoya JA, Brener S, Bascones-Martínez A, et al. A role for the substance P/ NK-1 receptor complex in cell proliferation and apoptosis in oral lichen planus. *Oral Dis*. 2009;15:162-69.

17. Rock LD, Laronde DM, Lin I, Rosin MP, Chan B, Shariati B, et al. Dysplasia Should Not Be Ignored in Lichenoid Mucositis. *J Dent Res.* 2018;97:767-72.
18. Aguirre Urizar JM. Letter to the editor: oral lichenoid disease. A new classification proposal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Apr 1;13(4):E224.
19. Czerninski R, Zeituni S, Maly A, Basile J. Clinical characteristics of lichen and dysplasia vs lichen planus cases and dysplasia cases. *Oral Dis.* 2015;21:478-82.
20. Patil S, Rao RS, Sanketh DS, Warnakulasuriya S. Lichenoid dysplasia revisited - evidence from a review of Indian archives. *J Oral Pathol Med.* 2015;44:507-14.
21. Blanco Carrión A, Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Diniz Freitas M. Diagnóstico del liquen plano oral. *Av. Odontoestomatol* 2008; 24 (1): 11-31