



Caso clínico

**TRANSFORMACION DE LIQUEN PLANO ORAL
EN CARCINOMA ESPINOCELULAR
CASO CLINICO**

SUSANA ELSA SALOMÓN*, EMILCE RIVAROLA DE GUTIERREZ*

* FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS. UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO.

Correo electrónico de contacto: erivarola@fodonto.uncu.edu.ar

Palabras claves: liquen plano oral, carcinoma escamoso

Key words: Oral lichen planus, squamous cell carcinoma

Introducción

El liquen plano (LP) fue descrito por Wilson en 1869, se considera que es una enfermedad muco-cutánea, inflamatoria crónica, de etiología desconocida. Cursa con periodos de exacerbaciones y remisiones, siendo raras las remisiones espontáneas. Puede afectar la piel, las faneras y las mucosas. Las manifestaciones orales, liquen plano oral (LPO), son muy frecuentes y pueden preceder o acompañar a las lesiones cutáneas, o pueden ser la única expresión de esta enfermedad. Si bien la prevalencia es variable, ya que depende de la región geográfica que se analice, afectaría entre el 1 y 4% de la población, siendo más frecuente en mujeres (3:1) entre la tercera y la séptima década de la vida. Se han descrito asociaciones a numerosas entidades, especialmente de estirpe inmune y a la Hepatitis C y factores predisponentes y desencadenantes^(1,2,3). Durante años se consideró controversial la posibilidad de progresión del LPO a cáncer especialmente escamoso, pero existen numerosos autores que han demostrado el potencial de malignización de esta entidad, principalmente en las formas erosivas, atróficas y en placas queratósicas^(4,5,6).

El objetivo de esta presentación es comunicar un caso de LPO con transformación a carcinoma escamoso oral con evolución fatal y realizar una revisión de la literatura relacionada con el liquen como desorden potencialmente maligno de alto riesgo.

Caso clínico

Varón de 57 años, tabaquista (20 paquetes año), sin antecedentes patológicos quien refiere que en el año 2000 comienza con lesiones en ambas mucosas yugales, acompañadas de ardor y dolor (Figura 1). Se le realiza una biopsia

que informa: epitelio mucoso sin capa córnea, marcada acantosis con elongación de las crestas interpapilares; corion con infiltrado inflamatorio en banda, predominantemente linfo-mononuclear con presencia de células plasmáticas; se observan escasas células apoptóticas. Diagnóstico: vinculable a liquen plano oral.

La signosintomatología tiene un curso crónico con brotes de empeoramiento durante días alternando con temporadas asintomáticas, siendo tratado la mayoría de las veces con corticoides locales. En un nuevo episodio vuelve a consultar en febrero de 2007 con lesiones que le causan dolor, ardor y grandes molestias durante la masticación. Al examen clínico intraoral se constata la presencia de numerosas lesiones erosivas, que alternan con áreas eritematosas y lesiones en placa de estrías blanquecinas en ambas mucosas yugales, a predominio de las regiones posteriores y en paladar blando. Presenta numerosas amalgamas en ambas arcadas dentarias en estrecho contacto con las lesiones descritas. Exámenes complementarios de biometría hemática, química sanguínea y orina, sin alteraciones.

Se indican medidas higiénico dietéticas, tratamiento local con antioxidantes y tratamiento odontológico. Esto último es aceptado por el paciente en forma parcial, realizándose tratamiento de una sola amalgama. El paciente tiene remisión de la patología, pero no adhiere al cese del tabaquismo. Ante un estímulo psico-traumático (duelo por familiar) presenta nuevamente lesiones orales en marzo de 2008 y responde bien a terapia tópica con clobetasol. Consulta nuevamente en octubre de 2009 por una lesión de aproximadamente tres semanas de evolución localizada en zona retromolar inferior izquierda, úlcerovegetante, que se decide biopsiar (Figura 2). El examen histopatológico

informa: epitelio acantósico con presencia de úlcera cubierta por fibrina de cuyo fondo se desprenden islotes de células epiteliales atípicas con hiperchromasia y anisocariosis, que invaden el corion subyacente. Desorganización arquitectural. Invasión de vasos sanguíneos.

Impresión Diagnóstica: Carcinoma Espinocelular infiltrante (Figura 3).

Se deriva a tratamiento oncológico, se realiza tratamiento quirúrgico, radio y quimioterapia y el paciente fallece en 6 meses.

Discusión

En 1910 se comunicó el primer caso de aparición de cáncer oral de células escamosas en un paciente con LPO. A partir de ese momento la controversia respecto a la posibilidad de malignización desde una lesión de LPO, ha sido sostenida a lo largo de varios años, debido en parte, a la heterogeneidad en los criterios de selección y seguimiento de los pacientes publicados con degeneración maligna y que, en muchos casos no existía seguridad del diagnóstico previo. Desde 1978 la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo definió como una lesión precancerosa por el mayor riesgo de cáncer oral que el observado en la población general, lo que ha sido ratificado en numerosos trabajos, por lo que pocos hoy discuten su rol como desorden potencialmente maligno de alto riesgo para desarrollar cáncer oral^(5,7,8).

Se define como lesión precancerosa a las lesiones benignas con alteraciones clínicas o histopatológicas en los tejidos que aumentan las posibilidades de contener focos de transformación. Condición precancerosa implica una enfermedad o paciente con hábitos que no necesariamente alteran la

aparición clínica de los tejidos pero se sabe que tiene mayor riesgo de desarrollar cáncer⁽⁹⁾.

En la actualidad, y a partir del 2005 una nueva clasificación de la OMS, ha cambiado el concepto y se simplifica englobando todas las lesiones como potencialmente malignas o precursoras ya que en pacientes con lesiones precancerosas puede presentarse carcinoma no asociado a la lesión⁽¹⁰⁾.

Este potencial es muy variable, siendo reportado entre el 0,09% al 10% en un período de observación de 6 meses a 20 años⁽⁸⁾.

Con respecto a los factores de riesgo involucrados tanto en el cáncer oral⁽¹¹⁾ como en el LPO, como son el alcoholismo, el tabaquismo, la presencia de materiales dentales como las amalgamas y el traumatismo reiterado en la zona (estos tres últimos antecedentes presentes en este paciente), no existe consenso en el rol que juegan en el LPO y su vinculación en la transformación maligna.

Por otra parte, este paciente era portador de un LPO erosivo, considerado como uno de los de mayor riesgo de malignización.

El diagnóstico del LPO se establece en base a sus características clínicas, histopatológicas e inmunopatológicas así como en los hallazgos ultraestructurales. Las características histopatológicas incluyen cambios epiteliales como hiperqueratosis epiteliales, atrofia hiperplasia, acantosis y degeneración hidrópica de las células basales. La característica histopatológica más significativa del LP es el infiltrado inflamatorio en banda a nivel de la dermis (infiltrado liquenoide). Abraza la lámina basal y sigue en disposición paralela al epitelio. Está compuesto principalmente por linfocitos T y macrófagos, aunque se ha descrito también la presencia de células

plasmáticas y melanocitos. Se han detectado igualmente gran cantidad de células de Langerhans, macrófagos expresando lisozimas y células dendríticas positivas para el marcaje FXIIa en el epitelio y en el corion⁽¹²⁾.

Si bien existen varias teorías que explicarían el potencial maligno, la mayoría de los autores coinciden en que la pérdida parcial de la mucosa posibilita una mayor susceptibilidad a la acción de factores locales o externos (alcohol, tabaco, agentes infecciosos, entre otros) que genera una irritación crónica sobre la mucosa. Esto ocasiona que se comporten como factores carcinógenos, sumado al incremento del recambio celular producido por los procesos de degeneración y reparación. Todo lo anteriormente mencionado favorecería el desarrollo de clones neoplásicos⁽¹³⁾.

Algunas moléculas y radicales libres producidos por las células del infiltrado inflamatorio crónico podrían comportarse como el factor de riesgo disparador de la malignización, actuando como agentes mutagénicos sobre los mecanismos de regulación del ciclo celular⁽¹⁴⁾.

Las células inflamatorias producen un exceso de óxido nítrico, el cual reacciona con el O₂ e induce la formación de compuestos carcinogénicos y mutagénicos para el ADN. Se ha demostrado a través de un estudio con inmunofluorescencia la presencia de 8-nitro guanina, en el epitelio oral que presenta inflamación. Este compuesto se forma en los sitios de inflamación relacionados con carcinogénesis independientemente de la etiología. También se encontró 8-nitro guanina y 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxiguanosina (8-oxodG) acumuladas en biopsias de epitelio oral en LPO y en carcinoma espinocelular oral, mientras que no se observó o era muy escasa la inmunoreactividad en la mucosa oral normal. La localización conjunta de 8-nitro guanina y de óxido

nítrico sintasa inducible (iNOS) se encontró en epitelio oral de LPO y carcinoma^(15,16).

Un tema en constante revisión, es el papel de los genes y las posibles mutaciones en la malignización del LPO. Una de los más involucrados es el Gen p53. Este gen, normalmente codifica una proteína que actúa como factor de transcripción, interruptor del ciclo celular, inductor de apoptosis y además bloquea la angiogénesis. Esta última actúa como favorecedora del desarrollo y de la diseminación tumoral, a través de la secreción de distintas sustancias como la trombospondina- 1 (TSP-1)⁽¹⁷⁾. Todas esas acciones permiten regular la proliferación celular. Cuando ocurren mutaciones en el gen p53, la proteína p53 mutada tiende a acumularse en el núcleo y pierde la capacidad de regulador negativo del crecimiento celular, dañando el ADN, lo que puede contribuir al desarrollo de cáncer oral desde el LPO.

Las células inflamatorias también pueden producir ciclooxigenasa-2 (COX-2) que interviene en el metabolismo del ácido araquidónico y conlleva la producción de metabolitos que también pueden dañar el ADN⁽¹⁸⁾.

Dentro de otros mecanismos involucrados en la potencialidad maligna del LPO esta la capacidad de los linfocitos T que actúan sobre el epitelio en el LPO, para evitar la apoptosis, por mecanismo no totalmente identificados.

La apoptosis, muerte celular programada, se caracteriza por una disminución de tamaño de las células, que luego se condensan y se fragmentan, liberándose cuerpos apoptóticos rodeados de membranas que son fagocitados por otras células. Este proceso fisiológico se activa, entre otros mecanismos, por medio de la acción de proteasas y endonucleasas, responsables de la proteólisis. Lo normal es que cuando existen células con ADN dañado, se

induzca la apoptosis, para eliminarlas, lo que no ocurre en el LPO. Esta situación en el que las células desarrollan mecanismos para evadir la apoptosis y evitar la regulación de su ciclo biológico, según algunos investigadores, crearía un sustrato sobre el que es más sencillo que se desarrolle el cáncer^(19,20).

Un hecho muy cuestionado que necesita la realización de investigaciones que aporten datos claros, es la posibilidad de que algunas de las opciones terapéuticas utilizadas en el LPO puedan tener un efecto sobre la incidencia del cáncer oral. Los inmunosupresores, fármacos de primera línea en el tratamiento del LPO, pueden en teoría, desencadenar una transformación maligna⁽²¹⁾.

Podemos concluir que existen distintas vías que podrían justificar la posibilidad biológica de la malignización, por lo que sigue siendo necesaria la realización de nuevas investigaciones a fin de determinar los factores involucrados.

El reporte de este nuevo caso clínico demuestra la importancia de realizar exámenes de seguimiento regulares a los pacientes con LPO, en especial a quienes presentan formas atróficas-erosivas y factores de riesgo, lo que permitiría revelar precozmente cualquier signo de transformación maligna.-

Referencias bibliográficas

- 1- Bascones-Ilundain C, González Moles MA, Carrillo de Albornoz A, Bascones-Martínez A. Liquen plano oral (I). Aspectos clínicos, etiopatogénicos y epidemiológicos. Av. Odontoestomatol. 2006; 22 (1):11-9.
- 2- Eisen D, Carrozzo M, Bagan JV, Thongprasom K. Oral lichen planus: clinical features and management. Oral Dis. 2005; 11: 338-49.
- 3- Torrente-Castells E, Figueiredo R, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15 (5):e685-90.
- 4- Haya Fernández M, Bagán Sebastián J, Basterra Alegría J, Lloria De Miguel E. Prevalencia de Liquen Plano Oral y Leucoplasia Oral en 112 pacientes con Carcinoma Oral de Células Escamosas. Acta Otorrinolaring Esp. 2001; 52: 239-243.
- 5- Georgakopoulou E, Ahtari M, Ahtaris M, Foukas P, Kotsinas A. Oral Lichen Planus as a Preneoplastic Inflammatory Model. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2012; 1-8.
- 6- George A, Sreenivasan B, Sunil S, Varghese S, Thomas J, Gopakumar D, Varghese M. Potentially Malignant Disorders of Oral Cavity. Oral & Maxillofacial Pathology Journal. 2011; (2): 95-100
- 7- OMS. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. Oral Surg. 1978;46:518-39.
- 8- Lanfranchi Tizeira H, Aguas S, Sano S. Transformación maligna del Liquen Plano Bucal atípico: Análisis de 32 casos. Med Oral. 2003; 8:2-9.
- 9- Antony G, Sreenivasan B, Sunil S, Soma S, Jubin T, Devi G, Varghese M.

Potentially malignant disorders of oral cavity. *Maxilofacial Pathology Journal* 2011; 2 (1): 95-100

10- Nuñez Gil, Z. Leucoplasia conceptos actuales 2010 en <http://maxilofacialsanvicente.obolog.com/leucoplasia-oral-conceptos-actuales-367653>

11- Pentenero M, Giaretti W, Navone R, Rostan I, Gassino L, Broccoletti R, Arduino P, Malacarne D, Gandolfo S. Evidence for a possible anatomical subsite-mediated effect of tobacco in oral potentially malignant disorders and carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2011; 40: 214–217.

12 - Blanco Carrión A, Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Diniz Freitas M. Diagnóstico del liquen plano oral. *Av. Odontoestomatol.* 2008; 24 (1): 11-31.

13- Kaplan B, Barnes L. Oral lichen planus and squamous carcinoma. Case report and update of the literature. *Arch Otolaryngol.* 1985; 111: 543-7.

14- Matesanz-Pérez P, Bascones-Martínez, A. Liquen plano: Revisión de la literatura actual. *Av. Odontoestomatol.* 2009; 25 (2): 99-114.

15-Kawanishi S, Hiraku Y. Oxidative and nitrative DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference to inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2006; 8:1047-1058.

16- Chaiyarit P, Ma N, Hiraku Y, Pinlaor S, Yongvanit P, Jintakanon D, Murata M, Oikawa S, Kawanishi S. Nitrative and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2005; 96:553-559.

17- García García V, González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. *Av. Odontoestomatol.* 2005; 21 (6): 287-295.

- 18- Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. *Journal of clinical periodontology*. 2005; 32 (10):1029-33.
- 19 - Bascones C, Gonzalez M, Esparza G, Gil J, Bascones A. Importance of apoptotic mechanisms in inflammatory infiltrate of oral lichen planus lesions. *Anticancer research*. 2006; 26:357-62.
- 20 - Gonzalez M, Bascones C, Gil J, Ruiz I, Delgado M, Bascones A. Cell cycle regulating mechanisms in oral lichen planus: molecular bases in epithelium predisposed to malignant transformation. *Archives of oral biology*. 2006; 12:1093-103.
- 21- Becker J, Houben R, Vetter C, Bröcker E. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer*. 2006; 11: 6-7.



Figura 1: Mucosa yugal izquierda, espacio retromolar y paladar blando. Placas y erosiones que se suman al diseño racemoso típico del liquen oral.



Figura 2: Lesión úlcerovegetante de reciente aparición en la zona retromolar (Círculo rojo). Persisten lesiones en el resto de la mucosa

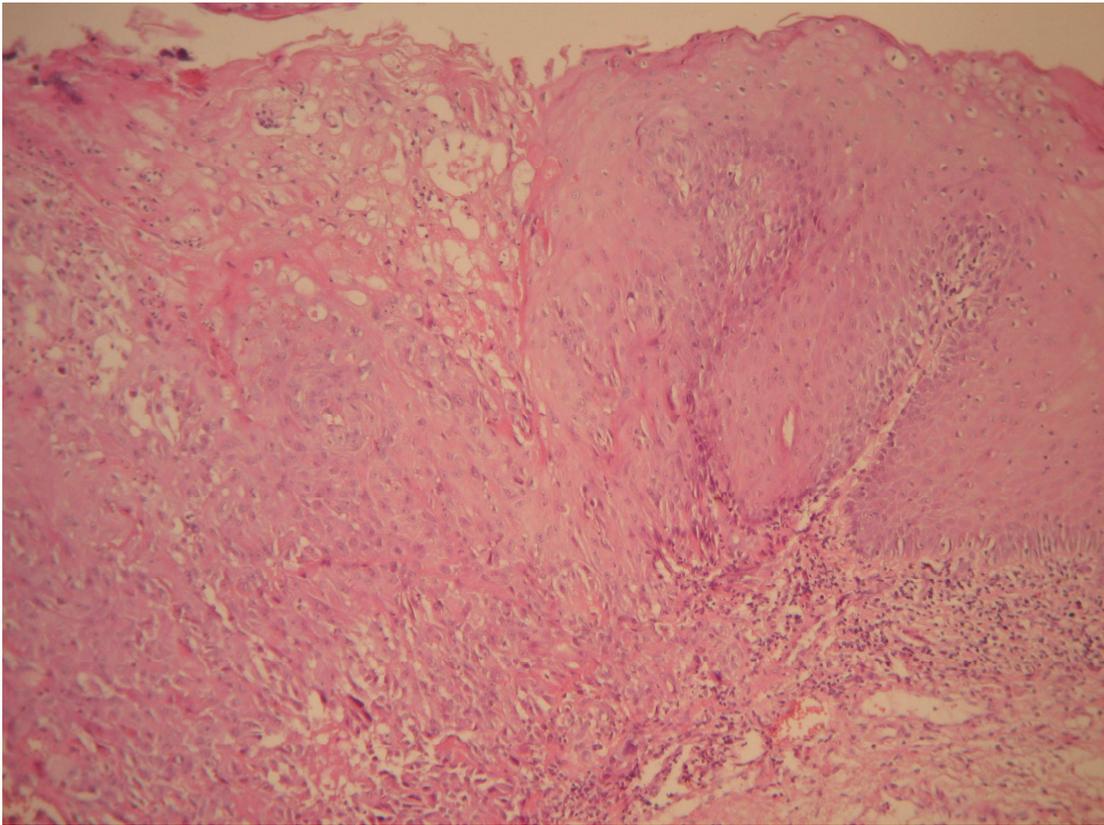


Figura 3: Biopsia de la zona de transformación: A la izquierda se observa el carcinoma espinocelular invasor, atipías celulares e invasión al corion. A la derecha se observa el epitelio con características histológicas de liquen: vacuolización basal e infiltrado en banda.