
LÍQUEN PLANO ORAL — REVISÃO —

Rosa M. Serra*, Paulo Trindade**, Jorge Cravo***

RESUMO: O Líquen Plano Oral é uma doença inflamatória crónica da mucosa oral, que atinge aproximadamente 2% da população adulta.

Parece tratar-se duma lesão auto-imune, resultando da resposta imunológica mediada por células, a alterações antigénicas ocorridas nas células da mucosa oral.

Apresenta-se sob várias formas clínicas, que podem coexistir, sendo a forma reticular a mais frequente e geralmente assintomática.

Após eliminados os factores predisponentes locais e sistémicos a terapêutica consiste em corticoides, por via tópica ou sistémica, podendo associar-se antifúngicos, imunossuppressores ou outros fármacos.

Existe risco aumentado de cancro oral nas áreas afectadas, em relação à população em geral, preenchendo os critérios da O.M.S. de condição pré-maligna.

SUMMARY: Oral Lichen Planus (O.L.P.) is a chronic inflammatory mucous disease of unknown etiology. The prevalence in the general adult population is about 2%.

According to current knowledge it may represent an auto-immune lesion, which results from a cell-mediated immunological response to induced antigenic changes in the mucosa cells.

O.L.P. has various clinical forms, which can coexist. The reticular O.L.P. is the most common and usually asymptomatic.

After the elimination of local and systemic predisposing factors local or systemic steroids, associated or not with antifungals or immunosuppressors, are the cornerstone of therapy.

The risk for malignant development of O.L.P. — affected oral mucosa is significantly increased, and fulfils the criteria of a premalignant condition (World Health Organization).

Palavras-chave: Auto-imunidade, Condição pré-maligna, Corticoides, Doença auto-imune, Líquen Plano Oral.

Key-words: Auto-immunity, premalignant condition, steroids, auto-immune disease, oral lichen planus.

Serra RM e Col. Líquen Plano Oral — Revisão. Rev. Port. de Est. e Cir. Maxilofac. 1995; Vol. 36 (1):51-59

INTRODUÇÃO

O Líquen Plano (LP) é uma doença mucocutânea, de natureza inflamatória crónica e etiologia desconhecida.

* Interna de Estomatologia do Hospital Egas Moniz

** Interno de Estomatologia do Hospital Egas Moniz

*** Assistente Hospitalar Graduado e Director do Serviço de Estomatologia do Hospital Egas Moniz

Estudos recentes levam-nos a pensar tratar-se duma resposta imunológica celular, a alterações antigénicas existentes em células da pele e mucosas.

O quadro clínico foi descrito pela primeira vez por Wilson em 1869 e os aspectos histológicos por Dubreuilh em 1906 (1).

O LP afecta, com frequência, a mucosa da cavidade oral, podendo estas lesões aparecer sem lesões cutâneas.

O envolvimento da mucosa genital atinge 25% dos homens com Líquen Plano Cutâneo, sendo desconhecida a incidência no sexo feminino (2). Pode ainda atingir outras mucosas, como a esofágica, a gástrica, a epiglótica e a da região peri-anal (LP plurimucoso).

A prevalência do LP na população em geral é estimada entre 0,9 e 1,2%, enquanto o LPO se situa entre 0,1 e 2,2% (1).

Metade dos doentes com lesões cutâneas têm lesões orais, enquanto cerca de 25% têm somente lesões orais.

O LPO representa 9% de todas as lesões brancas orais, e é mais frequente entre os 30 e os 70 anos, sendo 60-65% dos doentes do sexo feminino (1,3,4).

ETIOPATOGENIA

Desde o fim do século passado várias teorias têm sido sugeridas. Mantém-se no entanto um enigma, para o qual contribuem a ausência de história familiar positiva, ou qualquer outro achado consistente que possa ser associado ao início da doença (1,4).

A idade e o sexo são factores a considerar, sendo mais frequente na raça branca, e raro na negra e na oriental (4). Não parece estar relacionado com nenhum grupo étnico.

Lacey (5) sugeriu poder tratar-se duma condição pré-determinada, com possível base genética. O doente possuiria a tendência genética para a doença, mas as lesões só se manifestariam no caso de algum factor precipitar o seu aparecimento (stress, irritação mecânica, química ou física, infecções bacterianas, virais ou fungicas, drogas, correntes galvânicas, má-nutrição). Estando as lesões já presentes, poderiam ser agravadas por estes mesmos factores (6). No entanto, estudos efectuados não encontraram qualquer associação com aqueles desencadeantes.

Alguns autores (4) encontraram maior incidência de diabetes em doentes com LPO, outros (7,8,9,10) não obtiveram diferença na Prova de Tolerância à Glicose Oral entre os doentes com e sem LPO. Tem sido descrita a associação de LPO, Hipertensão Arterial e Diabetes, entidade denominada S. de Grispan (11). Christensen e colab. (11) não encontraram relação com a hipertensão arterial ou a diabetes. Recentemente, Borghelli (10) estudou a prevalência do LPO em 729 diabéticos e esta foi idêntica à do grupo controle (0,55%).

A possibilidade de etiologia auto-imune (imunidade mediada por células, contra os queratinócitos do epitélio), tem sido levantada. Esta baseia-se nas características histológicas da lesão (predominante infiltrado de linfocitos T), na associação a doença auto-imunes (Cirrose Biliar Primária, Hepatite Crónica Activa, Colite Ulcerosa, Miastenia Gravis, Timoma), no aparecimento de lesões orais semelhantes na Reacção Enxerto contra Hospedeiro, e no facto de se conseguir controle da doença com terapêutica corticoide e imunossupressora.

As células epiteliais basais são o alvo principal. O mecanismo que leva à sua destruição parece estar relacionado com um processo de imunidade celular, envolvendo as células de Langerhans, linfocitos T e macrófagos (12).

QUADRO CLÍNICO

As manifestações orais do LP são extremamente variáveis. São descritos vários tipos de LP na cavidade oral, de acordo com as suas características clínicas e que podem coexistir.

A localização mais frequente é, por ordem decrescente, a mucosa jugal, a língua, a gengiva, o lábio, a região retro-molar, o pavimento, e o palato.

As lesões são quase sempre bilaterais e sofrem remissões e recorrências.

1) FORMA RETICULAR

Classicamente a mais frequente.

Caracteriza-se por apresentar pequenas pápulas brancas, que podem ser discretas ou coalescerem, e formarem linhas ou redes de linhas (estrias de

Wickham) que se entrelaçam. Produzem, assim, um padrão anular ou rendilhado mais ou menos complexo (13).

São mais frequentes na mucosa jugal, sendo habitualmente lesões simétricas. Podem também encontrar-se na língua e com menor frequência na gengiva e lábios (13).

Esta forma é geralmente assintomática e, muitas vezes, uma descoberta accidental.

2) FORMA EROSIVA

A segunda forma mais comum.

A superfície das lesões é habitualmente granular, de coloração vermelho vivo e sangrante ao menor traumatismo (6). As áreas de maior erosão estão cobertas por uma pseudo-membrana de células necróticas e fibrina. Na periferia destas lesões, pode observar-se componente queratótico, sob a forma de pápulas ou linhas brancas.

É mais frequente na mucosa jugal e língua.

Ao contrário da forma reticular, o doente queixa-se geralmente de sensação de queimadura ou dor, que podem ser exacerbadas por irritantes locais.

A evolução apresenta um padrão dinâmico, variando o seu aspecto de semana para semana (6).

Os períodos de remissão alternam com os de recorrência.

Estudos recentes (14) revelam que 11 a 16% dos LPO erosivos estão associados a hepatite crónica activa (HCA) por Auto-Anticorpos. A patologia da mucosa oral precede, em média de 7 anos, a manifestação clínica da hepatite (variando entre 8 a 216 meses). Gandolfo (15) concluiu nos seus trabalhos ser o LPO um importante sinal de hepatopatia assintomática, sobretudo o LPO erosivo e na presença de dor.

O mecanismo de associação não está completamente esclarecido. A HCA, e principalmente a cirrose biliar primária (CBP), foram comparadas à Reacção Enxerto contra Hospedeiro, sendo possível que no LPO erosivo um mecanismo auto-imune semelhante seja a causa (infiltrado de linfócitos T na derme reagindo contra as células basais da epiderme) (14).

3) FORMA ATRÓFICA

Forma menos comum, é caracterizada por atro-

fia do epitélio e é geralmente o resultado da forma erosiva. Pode ser encontrada em conjunto com as outras variantes.

As lesões têm uma superfície vermelha, lisa, bordos mal definidos e por vezes queratóticos (14). Apresentam-se sob a forma de pápulas ou estrias. A proporção entre as áreas queratinizadas e atróficas varia de um ponto para outro na mesma região anatómica e com o tempo.

Mais frequente no dorso da língua, leva ao desaparecimento das papilas.

Geralmente sintomática, os doentes referem dor tipo ardor ou queimadura.

As formas atrófica e erosiva, quando localizadas na gengiva aderente, podem manifestar-se como uma gengivite descamativa (14). A gengiva lingual é usualmente respeitada ou envolvida com menor gravidade.

4) FORMA PAPULAR OU HIPERTRÓFICA

Rara, aparece sob a forma de placas brancas, elevadas, bem delimitadas, resultando da coalescência de pápulas hipertróficas (14). Assemelha-se a lesões homogéneas de leucoplasia.

É mais frequente na língua e região retromolar.

5) FORMA BOLHOSA

Rara, apresenta bolhas ou vesículas de tamanho variável, que rapidamente rompem, deixando uma superfície ulcerada e dolorosa (14). A vesícula surge habitualmente num contexto de pápulas ou estrias e apresenta também componente queratótico periférico.

Localiza-se, geralmente, no bordo lateral ou superfície ventral da língua, ou na mucosa jugal junto aos 2.º e 3.º molares. Raramente surge na gengiva ou mucosa labial.

6) FORMA PIGMENTADA

Extremamente rara, caracteriza-se por pápulas pigmentadas, distribuídas segundo um padrão reticular, alternando com lesões brancas (14).

Esta forma é resultado da hiperprodução de melanina durante a fase aguda da doença.

É mais frequente na pele e não deve ser con-

fundida com a pigmentação que se pode desenvolver após a cicatrização das lesões de LPO.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é essencialmente clínico, (história clínica e exame objectivo) sendo confirmado pelo exame histopatológico e estudos de imunofluorescência.

Exame Histopatológico

Os aspectos histológicos são característicos mas não específicos desta patologia, pois encontram-se achados semelhantes no LP cutâneo, nas reacções liquenóides e o Lupus Eritematoso Discoide (1).

As características típicas incluem hiperortokeratose e hiperparaqueratose com espessamento da camada granulosa (1,6). O epitélio exhibe zonas de acantose com edema inter e intracelular. Contudo, o achado mais precoce é o aumento do número de células epiteliais de Langerhans. Um infiltrado de células inflamatórias, especialmente linfócitos mas também histiocitos, surge na zona sub-epitelial. A camada de células basais sofre degenerescência por liquefacção, podendo desaparecer totalmente e verifica-se o aparecimento duma fina camada de material eosinófilo subjacente à membrana basal (6,7). Corpos coloides (também chamados citoides, hialinos ou de Civatte) podem, por vezes, ser observados nas camadas mais profundas do epitélio, ou nas mais superficiais, do tecido conjuntivo (6).

Os achados histológicos da forma atrófica revelam um epitélio fino, com degenerescência da camada de células basais e um infiltrado linfocitário denso, subjacente ao epitélio. Estas alterações são geralmente características.

Na forma erosiva o epitélio está parcial ou totalmente ausente, o infiltrado inflamatório perde o padrão em faixa, e apresenta-se como um misto de linfócitos e polimorfonucleares. Deve optar-se por biópsias nos bordos das lesões erosivas, sendo o diagnóstico habitualmente difícil.

Microscopia Electrónica

Os estudos de microscopia electrónica no LPO

revelaram que as alterações ultraestruturais mais precoces consistem no aparecimento de múltiplos espaços intercelulares e alterações degenerativas na camada basal. Esta destruição vacuolar ocorre simultaneamente com vários graus de fragmentação e desorganização da membrana basal.

Estudos recentes revelaram que as alterações ocorridas na membrana basal são secundárias às alterações patológicas ocorridas na camada basal (16), e que tipos distintos de alterações da membrana basal podem estar relacionados com diferentes formas clínicas de LPO.

Os corpos coloides observados entre as células epiteliais têm sido alvo de grande controvérsia. Para alguns autores parecem tratar-se de células inflamatórias degeneradas mas, mais recentemente, são considerados como queratinócitos degenerados (1).

Imunologia

O mecanismo de destruição das células basais parece estar relacionado com um processo auto-imune mediado por células, envolvendo as células de Langerhans, linfócitos T e macrófagos. As células de Langerhans e os macrófagos processariam a informação antigénica e apresenta-la-iam aos linfócitos T, que após um período de proliferação se tornariam citotóxicos para os queratinócitos basais (12). Os linfócitos intraepiteliais e aqueles em intimo contacto com macrófagos são do tipo CD8+, enquanto os que se encontram em nichos no tecido conjuntivo são CD4+. Grande parte dos linfócitos intra-epiteliais mostram positividade para CD45R e os linfócitos e as C.L. para CDW29 (17).

Imunofluorescência

No LPO a imunofluorescência directa revela alterações características mas não diagnósticas. Os corpos de Civatte são postos em evidência por esta técnica. Estes contêm imunoglobulinas, fibrina e complemento e são observados na derme ao longo da junção dermo-epidérmica, geralmente nas fases activas da doença. Não são específicos nem diagnósticos mas a sua identificação é preciosa quando os estudos histopatológicos não são conclusivos. São encontrados em 97% dos

casos de LP mas também na Dermatomiosite (75%), Lupus Eritematoso Discoide (70%), Eritema Multiforme (50%), Penfigoide (50%), Lupus Eritematoso Sistémico (41%), Penfigo (40%), e na ausência de patologia (40%) (6). Os achados no LP diferenciam-se das outras patologias com base no número e no tamanho dos corpos de Civatte e outros achados imunológicos.

Depósitos de fibrina ao longo da membrana basal são encontrados nos estádios avançados da doença (6). Não são específicos pois também ocorrem noutras patologias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial deve ser feito com o Nevus Branco Esponjoso, Lupus Eritematoso, Língua Geográfica Ectópica, Leucoedema, mordedura da mucosa jugal sobreposta num Leucoedema, Língua Alba, Reações Líquenoideas, Lesões Brancas Electrolíticas, Leucoplasia, Penfigoide Mucocelular Benigno e Gengivite Descaimativa (6).

TERAPÊUTICA

Todas as modalidades terapêuticas utilizadas no LPO são consideradas paliativas, não sendo nenhuma totalmente eficaz. O tratamento permanece essencialmente sintomático, dado que muitos dos factores envolvidos na sua etiopatogenia não foram ainda completamente esclarecidos.

O primeiro passo é a eliminação dos factores predisponentes locais e/ou sistémicos. Os irritantes locais (mecânicos, químicos, físicos) devem ser rapidamente removidos. Restaurações inadequadas e próteses mal adaptadas devem ser corrigidas. Alimentos quentes, condimentados ou ácidos devem ser evitados, tal como os bochechos com clorhexidina (1,18) ou iodo (1). A higiene oral deve ser adequada e as infecções devem ser tratadas. Deficiências vitamínicas (vit. B) e siderémicas podem levar a alterações dos mecanismos de defesa das mucosas e devem ser corrigidas. O controlo do "stress" emocional destes pacientes pode ter papel importante na diminuição da sintomatologia.

Terapêutica Médica Local

Os **corticosteroides** (19), em aplicação tópica, são a terapêutica de eleição do LPO, em especial das formas atrófica e erosiva. O acetato de triancinolona (spray ou orabase), aplicado três vezes por dia durante um período de três semanas, leva, geralmente, a uma redução da sintomatologia, com remissões totais ou parciais. Em situações de recorrência ou de maior gravidade, o tratamento pode ser repetido mesmo por longos períodos, sem risco de supressão do cortex supra-renal (20). Outros corticóides tópicos têm também sido utilizados com bons resultados (valerato de betametasona, fluocinonida, fluocinolona) (21,22). No caso de lesões gengivais severas e persistentes tem-se usado o valerato de betametasona aplicado em moldeiras acrílicas durante 10 min., três vezes por dia, durante três semanas. Em associação com os imunossuppressores foram eficazes no controlo de formas graves.

Em aplicação intralesional, os corticosteroides (metilprednisolona) podem ser utilizados no tratamento de ulcerações dolorosas e tem sido recomendada a associação com a aplicação tópica (19).

Os **retinóides** (tretinoína, isotretinoína) têm sido utilizados devido ao seu efeito anti-queratinizante e imunoregulador. A reversão das estrias de Wickham pode ser conseguida com a aplicação tópica, mas é de curta duração. Alguns autores referem 60% de bons resultados (23).

Entre os **imunossuppressores**, a ciclosporina A em aplicação tópica levou a uma melhoria clínica significativa (24,25). Os níveis séricos mantiveram-se geralmente baixos, e não foram detectadas alterações dos valores laboratoriais. A remissão das lesões produz-se sem efeitos secundários. Em 50% dos casos há uma cura completa durante dois anos, e nos outros 50% há uma melhoria persistente (23).

Terapêutica Médica Sistémica

Os **corticóides** por via sistémica raramente estão indicados, devendo ser utilizados apenas em situações de maior gravidade (19).

A associação aos **imunossuppressores** (azatioprina, ciclosporina, metotrexato) permite usá-los em baixas doses com sucesso, e evitar os efeitos secundários dos corticóides em altas doses (26,27).

A ciclosporina A isolada não dá tão bons resultados, e é responsável por nefrotoxicidade (23).

Os **retinoides** (etretinato e isotretinoína) têm tido um grau variável de sucesso e o tratamento deve ser prolongado dado o carácter recidivante da doença (28,29). Foram descritos bons resultados em 40% dos casos, com 25% de recidivas nos 3 meses que se seguem à paragem da terapêutica (23). Dado o carácter recidivante das lesões, o tratamento deve ser prolongado. A associação etretinato per os com tretinoína tópica, permite diminuir a dose administrada por via sistémica e reduzir os riscos de acumulação nos tecidos, responsável pelos efeitos secundários (29).

Os benefícios devem ser ponderados com os possíveis efeitos secundários (teratogenicidade, queilite, xerostomia, alopecia reversível, conjuntivite, elevação reversível dos enzimas hepáticos, elevação dos triglicéridos e colesterol, mialgias e artralgias). A mulher em idade fértil deve fazer contracepção durante a terapêutica, e esta deve terminar pelo menos um ano antes de uma gravidez planeada. Os pacientes com antecedentes de hepatite não devem ser tratados com retinóides por via sistémica (23).

A terapêutica com **anti-fúngicos** associados por rotina à corticoterapia tem sido defendida por alguns autores (7). O seu uso fundamenta-se na presença de candidoses clinicamente silenciosas, (30 a 40% dos doentes têm culturas positivas para cândida), na promoção da candidose oral pelos corticoides, na possível correlação cofactorial entre candidose oral e LPO (30). Podem ser utilizados a anfotericina B (10mg 4X/dia, durante 4 sem.) ou o fluconazol (50mg/dia, durante 2 sem.). A griseofulvina, defendida por alguns autores na terapêutica do LPO erosivo, parece trazer poucos benefícios em comparação com os efeitos secundários (31,32). A melhoria do quadro clínico parece resultar apenas do desaparecimento da infecção fúngica (30).

Um estudo recente revela que o sulfato de hidroxicloroquina, um **anti-malárico**, foi usado com algum sucesso sem aparentes efeitos secundários (33).

Os **anti-leprosos**, como a dapsona, têm sido estudados sem terem ainda provado a sua eficácia. Há risco de anemia que, quando ocorre, leva à suspensão da terapêutica (23).

Puvaterapia

É um método de fotoquimioterapia que recorre a um fármaco do grupo dos psoralenos (8-metoxipsoraleno) e à radiação U.V. tipo A (23). Tem sido usado com sucesso na LP cutâneo, e estudos recentes consideram-no potencialmente útil no LPO persistente (34).

Terapêutica cirúrgica

A **criocirurgia** e a **cirurgia por laser** (laser CO₂, Nd Yag laser) têm apresentado resultados satisfatórios (23), apesar das recidivas atingirem cerca de 20% (32).

"FOLLOW-UP"

As biópsias de rotina no diagnóstico e "follow-up" do LPO são um assunto controverso. Vincent e colab. (1990) com 100 casos (35) e Brown e colab. (1993) com 193 casos (8), não as fizeram. Silverman e colab. (1985) com 570 casos (4,9), Thorn e colab. (1988) com 611 casos (38), fizeram-nas por rotina nos seus trabalhos.

Silverman encontrou uma sensibilidade no diagnóstico clínico de 99% e no exame histopatológico de 96%.

Para Yungell (1) as lesões reticulares devem ser reexaminadas com intervalos de 12 meses, e as biópsias raramente estão indicadas, inclusivamente no diagnóstico inicial.

As lesões erosivas/atróficas devem ser sempre biopsadas com a finalidade de se estabelecer o grau de displasia, e porque problemas de diagnóstico diferencial surgem muitas vezes nas lesões mais atípicas. Devem ser examinadas com intervalos de 3 meses e biopsadas quando indicado (1).

O controlo citológico por esfregaço constitui uma alternativa válida (23).

PROGNÓSTICO

Os resultados dos estudos de "follow-up" são surpreendentemente uniformes (quadro 1). Dos 2071 casos de LP cutâneo observados durante 9.9 anos, os autores concluíram não haver risco aumentado de transformação maligna das lesões cu-

Quadro I

AUTORES	Nº CASOS ESTUDADOS	PERÍODO DE "FOLLOW - UP"	Nº de CASOS em que ocorreu TRANSFORMAÇÃO MALIGNA
Andreason (1968)	115	1 M.- 10 A.	0 (0 %)
Fulling (1973)	225	3.6 A.	1 (0,44 %)
Silverman e Griffith (1974)	200	1 A.- 18 A.	5 (2,5 %)
Silverman e colab. (1985)	570	6 M.- 10 A.	7 (1,2 %)
Murti e colab. (1986)	702	5,1 A.	3 (0,4 %)
Holmstrup e colab. (1988)	611	1 A.- 26 A.	9 (1,5 %)
Salem (1989)	72	3,2 A.	4 (5,6 %)
Vincent e colab. (1990)	100	9,1 M.	0 (0 %)
Sigurgeirsson e Lindelof (1991)	2071 casos de L. P. Cutâneo	9,9 A.	8 (0,4 %)

M = meses; A = anos.

tâneas, mas sim das lesões orais concomitantes (36).

Dos 9 casos encontrados por Holmstrup (38), 8 eram do sexo feminino. A maior parte das lesões eram em placa e/ou atróficas com ou sem padrão reticulado associado. Localizavam-se no bordo da língua (4), na gengiva (3), no dorso da língua (1), e na mucosa oral (1).

Parece assim, que o risco de transformação maligna se encontra aumentado em relação à população em geral, e é pelo menos o dobro.

Actualmente considera-se que preenche os critérios da OMS para ser considerado uma condição pré-maligna ("estado generalizado associado com significativo aumento do risco de cancro"). O potencial pré-maligno da doença vesico bolhosa e vesico erosiva é actualmente muito controverso.

A superfície epitelial alterada é mais susceptível à acção de carcinogénios e irritantes como a clorhexidina (39) (demonstrou-se "in vitro" e "in vivo" que induz displasia epitelial), vírus herpes simplex (39), vírus do papiloma humano, cândida albicans (38), infecções bacterianas e alergias de contacto (mercúrio, acrílico) (39).

Pode-se concluir à luz do conhecimento actual:

a) Doentes com LPO diagnosticado com base no exame clínico e histológico e doentes com LP

Cutâneo, têm risco aumentado de desenvolverem cancro oral.

b) A magnitude do risco está entre 0,5 e 2,5%.

c) Não se sabe porque se desenvolve cancro oral e não é possível prever exactamente quais os doentes que o vão ter e onde.

BIBLIOGRAFIA

1. YUNGELL P. Oral lichen planus. A review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1991; 20:129-135.
2. BERMEJO A, BERMEJO MD, ROMAN P, BOTELLA R, BAGAN JV. Lichen planus with simultaneous involvement of the oral cavity and genitalia. *Oral Surg.* 1990; 69: 209-216.
3. NEUMANN J, HOLMSTRUP P, PINDSBORG JJ. Smoking habits of 611 patients with oral lichen planus. *Oral Surg.* 1977; 43: 410-415.
4. SILVERMAN S, GORSKY H, LOZADA-NUR F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus. Persistence, remission and malignant association. *Oral Surg.* 1985; 60: 30-34.
5. LACY MF, READE PC, HAY KD. Lichen planus: a theory of pathogenesis. *Oral Surg.* 1983; 56: 521-525.
6. WOOD N, GOAZ PW. Differential diagnosis of oral

- lesions. 4th Edition. Mosby Year Book. 1991; 87-132.
7. CHRISTENSEN E, HOLMSTRUP P, WIBERG-JORGENSEN F, NEUMANN-JENSEN B, PIND-BORG JJ. Glucose tolerance in patients with oral lichen planus. *J. Oral Pathol.* 1977; 6: 143-151.
 8. BROWN RS, BOTTOMLEY WK, PUENTE E, LAVIGNE GL. A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.* 1993; 22: 69-72.
 9. SILVERMAN S, GORSKY M, LOZADA-NUR F, GIANOTTI K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1991; 72: 665-670.
 10. BORGHELLI RF, PETTIONI IL, CHUCHURR JA, STIRPANO MA. Oral lichen planus in patients with diabetes. An epidemiologic study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993; 75: 498-500.
 11. SHAFER WG, HINE MK, LEVY BM. *Tratado de Patologia Bucal*. 4.^a edição. Interamericana. 748-753.
 12. REGEZI JA, SCIUBBA JJ. *Oral pathology. Clinico-pathologic correlations*. 1st Edition. W.B. Saunders Company. 1989; 105-110.
 13. LASKARIS G. *Color atlas of Oral diseases*. 2nd Edition. Georg Thieme Verlag. 1988; 184-187.
 14. BLANCHEREAU C, PULIK M. Lichen plan érosif endo-buccal: penser à une hépatopathie chronique. *Actualités Odonto-Stomatologiques* 1990; 169: 89-94.
 15. GANDOLFO S, CORDONE M, ZULIAN P, BROCCOLETTI R, CARROZZO M. Oral lichen planus and liver pathology. The clinico-stastical correlations between oral manifestations and liver damage. *Minerva-Stomat.* 1992; 41: 209-213.
 16. YUNGELL P. Immunoelectron microscopic study of the basement membrane in oral lichen planus. *J. Cutan. Pathol.* 1990; 17: 72-76.
 17. WALSH LJ, TSENG PW, SAVAGE NW, SEYMOUR GJ. Expression of CDW29 and CD45R antigens on epithelial cells in oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.* 1989; 18: 360-365.
 18. LIND PO, KOPPANG HS, EIGIL AAS. Malignant transformation in oral lichen planus. *Int. J. Oral Surg.* 1985; 14: 509-516.
 19. ZEGARELLI DJ. Multimodality steroid therapy of erosive and ulcerative oral lichen planus. *J. Oral Med.* 1983; 38: 127-130.
 20. PLEMONS JM, REES TTD, ZACHARIAN NY. Absorption of a topical steroid and evaluation of adrenal suppression in patients with erosive lichen planus. *Oral Surg.* 1990; 69: 688-693.
 21. VOUTE AB, SHULTEN EA, LANGENDIJK PN, KOSTENSE PJ, VAN-DER-WAAL I. Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus. A double-blind placebo controlled clinical study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993; 75: 181-185.
 22. THONGPRASON K, LUANGJARMEKORN L, SERERAT T, TAWEESAP W. Relative efficacy of fluocinonolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J. Oral Pathol Med.* 1992; 21: 456-458.
 23. BAUDET-POMMEL M, BERTON P. Qu'en est-il du traitement des keratoses en 1993? *Actualités Odonto-Stomatologiques*. 1993; 184: 577-590.
 24. EISEN D, ELLIS CN. Topical cyclosporine for oral mucosal disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 23: 1259-1263.
 25. EISEN D, ELLIS CN, DUELL EA, GRIFFITS CE, VORHESS JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:535.
 26. VINCENT SD, FOTOS PG, BAKER KA, WILLIAM TP. Oral lichen planus: the clinical, historical and therapeutic features of 100 case. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1990; 70: 165-171.
 27. LOZADA F. Prednisona and azathioprine in the treatment of patients with vesiculoerosive oral disorders. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1981; 52: 257-260.
 28. BAUDET-POMMEL M, JANIN-MERCIER A, SOUTEYRAND P. Sequential immunopathologic study of oral lichen planus treated with tretinoin and etretinate. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1991; 71: 197-202.
 29. BAUDET-POMMEL M, JANIN-MERCIER A, SOUTEYRAND P, PERI G. Étude clinique évolutive du lichen planus buccale sous rétinoïdes: l'un à usage locale (trétinoïne); l'autre employé per os (étrétinate). *Actualités Odonto-Stomatologiques*. 1990; 170: 337-345.
 30. MATCHEUL DA, PETERS E, LEMMERS J, HILLE JJ, MCGRAW WT. Candid infection in oral lichen planus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1990; 70: 172-175.
 31. AUFDERMOT TB, DEVILLEZ RL, GIESERCER DR. Griseofulvin in the treatment of three cases of oral erosive lichen planus. *Oral Surg.* 1983; 55: 459-462.
 32. MATTHEWS RW, SCULLY C. Griseofulvin in the treatment of oral lichen planus: adverse drug reactions, but little beneficial effect. *Ann. Dent.* 1992; 51: 10-11.
 33. EISEN D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 28: 609-612.
 34. LEHTINEN R, HAPPONEN RP, KUUSILEHTO A, JANSEN C. A clinical trial of PUVA treatment in oral lichen planus. *Proc. Finn. Dent. Soc.* 1989; 85: 29-33.
 35. VINCENT SD, FOTOS PG, BAKER KA, WILLIAMS TP. Oral lichen planus: The clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1990; 70: 165-171.
 36. HORCH H-H, GERLAH KL, SCHAEFER H-E. CO₂ laser surgery of oral premalignment lesions. *Int. J. Oral*

- Maxillofac. Surg. 1986; 15: 19-24.
37. HOLMSTRUP P. The controversy of a premalignant potential of oral lichen planus is over. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1992; 73: 704-706.
38. HOLMSTRUP P, THORN JJ, RINDUM J, PIND-
BORG JJ. Malignant development of lichen planus affected oral mucosa. J. Oral Pathol. 1988; 17: 219-225.
39. LIND PO, KOPPANG HS, AAS E. Malignant transformation in oral lichen planus. Int. J. Oral Surg. 1985; 14: 509-516.