



ETIOPATOGÊNESE DO LÍQUEN PLANO ORAL: O QUE SABEMOS ATÉ AGORA?

Etiopathogenesis of oral lichen planus: what do we know so far?

Access this article online	
Quick Response Code:	
	Website: https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/65890
	DOI: 10.22409/ijosd.v2i70.65890

Autores:

Gabriel Bassan Marinho Maciel

Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

Taline Laura Guse

Graduação em Odontologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

Mateus Zilch Scheuermann

Graduação em Odontologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

Instituição na qual o trabalho foi realizado: Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

Endereço para correspondência: Gabriel Bassan Marinho Maciel, Av. Roraima, nº 1000, Cidade Universitária
Bairro - Camobi, Santa Maria - RS, 97105-900, Telefone: (55) 3220-9201

E-mail para correspondência: gabrielbmmaciel@yahoo.com.br

RESUMO

O líquen plano oral (LPO) é uma doença autoimune inflamatória crônica, classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma lesão potencialmente maligna. O LPO acomete as membranas mucosas que revestem a cavidade oral em diferentes padrões clínicos, sendo o aspecto clássico descrito como lesões reticulares brancas, bilaterais, em mucosa jugal e nas laterais da língua. Períodos de recidivas e remissões caracterizam o LPO, e os casos sintomáticos diminuem consideravelmente a qualidade de vida do paciente,



sendo usualmente manejados com corticoterapia. As causas do LPO não estão completamente esclarecidas. O objetivo desta revisão narrativa de literatura é sintetizar os principais aspectos da etiopatogenia do LPO, com ênfase nas hipóteses recentemente propostas para os mecanismos imunológicos envolvidos nessa lesão. O corpo de evidências atual sustenta que a causa do LPO é multifatorial, envolvendo fatores imunes, genéticos e ambientais que produzem uma resposta das células TCD8⁺ contra os queratinócitos orais. Conclui-se com essa revisão que a etiopatogenia do LPO é um campo aberto para novas pesquisas, e o seu conhecimento pelo cirurgião-dentista permite a escolha de terapias apropriadas, bem como a implementação de um esquema de acompanhamento periódico do paciente em virtude do potencial de malignização da lesão.

Palavras-chave: Líquen Plano Bucal; Linfócitos; Carcinoma de Células Escamosas.

ABSTRACT

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory autoimmune disease classified by the World Health Organization (WHO) as a potentially malignant disorder. OLP affects the mucous membranes lining the oral cavity in different clinical patterns, with the classic appearance being described as bilateral white reticular lesions on the buccal mucosa and sides of the tongue. Periods of relapses and remissions characterize OLP, and symptomatic cases considerably reduce the patient's quality of life and are usually managed with corticosteroid therapy. The causes of OLP are not completely understood. The aim of this narrative review of the literature is to summarize the main aspects of the etiopathogenesis of OLP, with emphasis on recently proposed hypotheses for the immunological mechanisms involved in this lesion. The current body of evidence supports that the cause of OLP is multifactorial, involving immune, genetic and environmental factors that produce a response of CD8+ T cells against oral keratinocytes. This review concludes that the etiopathogenesis of OLP is an open field for new research, and its knowledge by the dentist allows the choice of appropriate therapies, as well as the implementation of a periodic monitoring scheme for the patient due to the potential for malignancy of the lesion.

Keywords: Lichen Planus, Oral; Lymphocytes; Carcinoma, Squamous Cell.



INTRODUÇÃO

O líquen plano oral (LPO) é uma doença autoimune inflamatória crônica, classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma lesão potencialmente maligna (CHEN et al., 2024). Aproximadamente 1,01% da população mundial é acometida pelo LPO (LAVORO et al., 2024), e a sua incidência e prevalência aumentaram consistentemente nos últimos dez anos (ZHENG et al., 2024). O LPO acomete as membranas mucosas que revestem a cavidade oral em diferentes padrões clínicos, sendo o aspecto clássico descrito como lesões reticulares brancas, bilaterais, em mucosa jugal e nas laterais da língua (EL-HOWATI et al., 2023). Essa patologia é marcada por períodos de recidivas e remissões que diminuem a qualidade de vida do paciente afetado, mais frequentemente mulheres de meia idade (WANG et al., 2023). O LPO não possui cura, e os casos em que há queimação, dor ou desconforto usualmente são tratados com corticoterapia (LAVORO et al., 2024).

Apesar de o LPO ter sido descrito no século XIX, sua etiopatogenia exata permanece obscura. O corpo de evidências atual sustenta que sua causa é multifatorial, envolvendo fatores imunes, genéticos e ambientais. No LPO, um ou mais抗原s desencadeiam uma reação imune desregulada contra os queratinócitos, células cuboidais ou colunares localizadas na camada basal do epitélio oral (EL-HOWATI et al., 2023). Tendo em vista que o LPO não é raro na prática clínica do cirurgião-dentista, não possui um tratamento definitivo, e ainda pode sofrer transformação maligna, é necessário compreender como essa patologia se desenvolve. O objetivo desta revisão narrativa de literatura é sintetizar os principais aspectos da etiopatogenia do LPO, com ênfase nas hipóteses recentemente propostas para os mecanismos imunológicos envolvidos nessa lesão.

METODOLOGIA

Uma estratégia de busca combinando o termo *mesh* “Lichen Planus, Oral”, e seu *entry term* “Oral Lichen Planus”, juntamente dos termos livres “etiopathogenesis”, “causes”, e “etiology”, foi aplicada nas bases de dados Pubmed, Embase, Lilacs e Cochrane, sem restrição quanto ao tipo de estudo.

REVISÃO DE LITERATURA

O fator iniciador do LPO parece ser o reconhecimento de um ou mais抗原s, de origem intrínseca ou extrínseca, por células apresentadoras de抗原s

(APCs), como as células dendríticas (DCs) (Fig.1). O subtipo de DCs predominante no epitélio oral são as células de Langerhans (LCs) as quais, uma vez ativadas, se despreendem e migram até os linfonodos regionais para terminar seu processo de maturação. Recentemente, foi observado que queratinócitos com a proteína PA28 γ elevada eram capazes de aumentar a maturação das DCs (DENG et al., 2023; WANG et al., 2024).

Nos linfonodos regionais, as células T *nâive*, ou ingênuas, são ativadas e diferenciadas em TCD4 $^{+}$ ou TCD8 $^{+}$ a partir da sua interação física com as DCs maduras. Para a ativação ocorrer, deve haver ligação do complexo TCR-CD3 e dos correceptores CD4 ou CD8 dos linfócitos com MHC-I/II das DCs. Eventos coestimulatórios também participam dessa ativação: B7.1/B7.2, CD54 e CD40 presentes nas DCs interagem, respectivamente, com CD28, CD18/CD11a e CD154 nos linfócitos (EL-HOWATI et al., 2023). Pesquisas sugerem que as LCs estimuladas por patógenos são capazes de liberar exossomos contendo miRNAs, os quais atuam em vias de sinalização intracelular críticas, como PI3K-Akt, Wnt/b-catenina e NF- κ B (KUMAR et al., 2024). Após a etapa de ativação, diferenciação em vários subtipos e expansão clonal, as células T secretam citocinas características que amplificam a resposta imunológica.

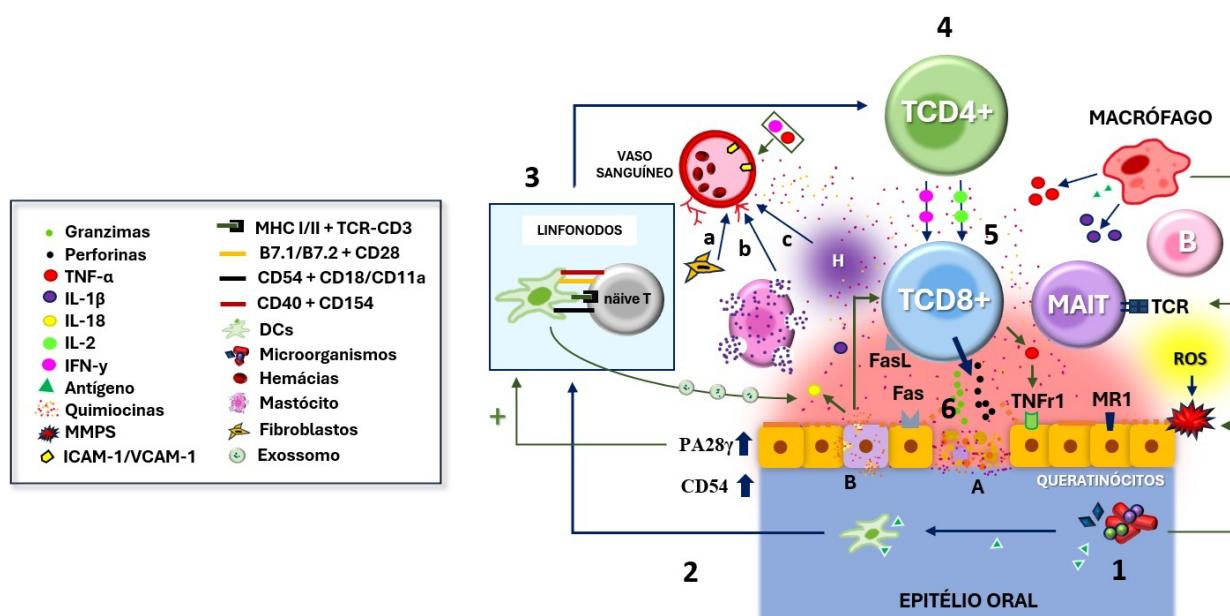


Figura 1 – Fluxograma da etiopatogenia do LPO. **1.** Presença de microorganismos; **2.** Migração de DCs para os linfonodos regionais; **3.** Maturação e ativação de células T *nâive*; **4.** e **5.** TCD4 $^{+}$ migram até a lesão e recrutam e ativam TCD8 $^{+}$ citotóxicos; **6.** Morte dos queratinócitos e rompimento da membrana basal. **A.** Apoptose; **B.** Piroptose; **H.** Hipóxia; **ROS.** Espécies Reativas de Oxigênio; **Aumento da angiogênese:** **a)** regulação da IL-6; **b)** fatores angiogênicos; **c)** VEGF induzido pela hipóxia. **Fonte:** autores.



As células TCD4⁺ podem se diferenciar em Th1, Th2, Th17, Treg, Th22, Th9 e Tfh (DENG et al., 2023). Th1 exacerbam o processo inflamatório produzindo IFN-γ, IL-2 e TNF-α, ao passo que Th2 e Treg favorecem a regressão ou formas menos agressivas da doença, liberando TGF-β, IL-10 e IL-35 (ZHANG et al., 2022; ZHANG et al., 2024). O equilíbrio Th1/Th2 e Th17/Treg são cruciais na progressão e na manutenção da cronicidade do OLP (WANG et al., 2023).

Dos linfonodos, as células T migram até a lesão sob orientação de gradientes de quimiocinas liberadas por células residentes. Nos vasos sanguíneos, as citocinas pró-inflamatórias TNF-α e IFN-γ estimulam a expressão de moléculas de adesão ICAM-1 (CD54) e VCAM-1 no endotélio ativado para facilitar a interação dos linfócitos com a parede vascular. Ademais, no epitélio, os queratinócitos facilitam a passagem das células T através da expressão de CD54. As células T então acumulam-se abaixo do epitélio em forma de banda e passam a liberar IL-2 e IFN-γ para recrutar e ativar células TCD8⁺, as quais induzirão a apoptose dos queratinócitos (EL-HOWATI et al., 2023; DENG et al., 2023).

A apoptose é um processo de morte celular programada no qual há ativação das enzimas caspases que inviabilizam estruturas celulares essenciais (YANG et al., 2024). No LPO, as células TCD8⁺ formam poros na membrana dos queratinócitos por meio da liberação de perforina, permitindo assim a entrada na célula de granzima B, a qual inicia as vias apoptóticas intracelulares (DENG et al., 2023). A apoptose também pode ser induzida mediante a expressão do ligante Fas (FasL ou CD95L), que interage com o receptor Fas (CD95) na superfície dos queratinócitos, bem como através da interação de TNF-α com seu receptor TNFr1 na superfície do queratinócito (NOGUEIRA et al., 2015; DENG et al., 2023).

Sugeriu-se recentemente que os queratinócitos também sofrem piroptose, um outro tipo de morte celular necrótica programada na qual formam-se poros na membrana celular, levando ao seu rompimento e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β (YANG et al., 2024). A destruição dos queratinócitos forma corpos coloides, agrava a invasão bacteriana e a resposta inflamatória, exacerbando a deterioração do LPO (PENG et al., 2024).

Diversos outros tipos celulares têm sido implicados na etiopatogenia do LPO. Os mastócitos são componentes do sistema imunológico inato e adaptativo ativados pelas citocinas dos linfócitos TCD4⁺, ficando próximos aos vasos sanguíneos. Quando os mastócitos sofrem degranulação, eles liberam mediadores inflamatórios como TNF-α, quimase, triptase, IL-16, CCL4 e CCL5, que contribuem na perpetuação da resposta inflamatória no LPO (EL-HOWATI et al.,



2023). Ademais, os macrófagos liberam fatores proangiogênicos e angiogênicos, como histamina, heparina e VEGF, e são capazes de ativar a metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9) contribuindo na ruptura da membrana basal (OSORIO-OSORNO et al., 2020).

Estudos destacaram que fibroblastos atuam na cronicidade do LPO regulando a citocina IL-6, o que favorece a angiogênese. Além disso, os fibroblastos ativados induzem a proliferação e a migração de TCD4⁺ na lesão e inibem sua apoptose. Os macrófagos, por sua vez, são a primeira linha de defesa imunológica e são abundantes no LPO (DeANGELIS et al., 2019; DENG et al., 2023). Sua contribuição na etiopatogênese ocorre mediante apresentação do antígeno e da secreção de IL-1β, MMPs, e TNF-α (EL-HOWATI et al., 2023). Feng e colaboradores (2024) mostraram que as células B ativadas estão presentes em maiores proporções no LPO em relação à mucosa normal, indicando uma possível participação na progressão da doença.

Células T invariantes associadas à mucosa (MAIT) podem amplificar a apoptose dos queratinócitos ao reconhecer metabólitos microbianos. As células MAIT são ativadas pelos queratinócitos através da proteína relacionada à classe 1 do MHC (MR-1), a qual apresenta抗ígenos induzindo a produção de mais granzima B (DeANGELIS et al., 2019; EDMANS et al., 2024).

Além da atuação de diferentes tipos celulares, a etiopatogênese do LPO envolve condições que são geradas no microambiente lesional. A hipóxia produzida pelo aumento da proliferação celular no tecido de LPO pode desempenhar um papel crítico na patogênese, ativando o fator induzível por hipóxia 1-alfa (HIF-1α). HIF-1α regula a MMP-9, que por sua vez degrada a membrana basal e promove mais danos no epitélio. A hipóxia também estimula VEGF, uma proteína essencial para a angiogênese (NOGUEIRA et al., 2015; HAZZAA et al., 2024). Além disso, espécies reativas de oxigênio (ROS) se acumulam na camada basal e induzem hipóxia, reduzem o pH local e, consequentemente, aumentam a ação enzimática extracelular disseminando a lesão tecidual (PAKFETRAT et al., 2022).

DISCUSSÃO

A etiopatogenia do LPO é complexa e não está totalmente compreendida, o que impossibilita o desenvolvimento de uma cura, sendo seu manejo focado no alívio dos sintomas, especialmente nas lesões erosivas e ulcerativas. As evidências atuais indicam que o LPO é causado por mistura intrincada de fatores microbianos, ambientais e genéticos. Quais são os抗ígenos desencadeadores da resposta imune desregulada contra os queratinócitos orais permanecem um



mistério. Tem sido debatido o papel de *heat shock proteins* (HSPs) como autoantígenos, e meta-análises já apontaram associações com diferentes bactérias e vírus (WANG et al., 2023). No entanto, nenhum microrganismo atende os critérios para uma relação causal com o LPO.

O papel do estresse, do hipoparatireoidismo, de medicamentos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, anti-inflamatórios e antimaláricos já foram levantados no LPO, assim como uma associação com materiais restauradores como amálgama, mercúrio metálico e níquel (LAVORO et al., 2024). Contudo, é preciso que o cirurgião-dentista diferencie o LPO de reações liquenoides, as quais são reações de hipersensibilidade com características clínicas e histopatológicas similares.

O avanço no entendimento da etiopatogenia do LPO permite elucidar as inúmeras interações entre os diferentes tipos celulares no microambiente da lesão, sendo, portanto, um pilar essencial na busca de biomarcadores diagnósticos precisos e de possíveis novos alvos terapêuticos que consigam diminuir a dependência de corticoterapia. Estudos futuros devem aprofundar a investigação do papel de outros tipos celulares além dos tradicionais linfócitos T na patogenia da doença. Nesse sentido, são necessárias mais pesquisas com amostras populacionais maiores, considerando variações de idade, sexo, etnia e severidade da doença para validar as novas hipóteses levantadas. Estudos *in vitro* e em modelos animais podem fornecer insights importantes sobre os mecanismos do LPO.

O LPO é considerado uma lesão com potencial de transformação maligna em carcinoma de células escamosas (CCE). A progressão maligna do LPO é vastamente debatida na literatura, e sua taxa é inconsistente entre os estudos, o que provavelmente é ocasionado pela falta de critérios bem estabelecidos para o diagnóstico clínico e histopatológico das lesões. A hipótese atual da transformação maligna do LPO considera os efeitos da inflamação crônica, a qual provocaria danos ao material genético aumentando a proliferação celular defeituosa. Aliado a isso, alterações genéticas poderiam gerar uma predisposição à carcinogênese no paciente com LPO. Portanto, a conduta do cirurgião-dentista deve ser informar o paciente com LPO sobre o risco de transformação maligna, e implementar protocolos de acompanhamento periódico para a detecção precoce do CCE.



CONCLUSÃO

Com base na revisão de literatura realizada, fica evidente a necessidade do cirurgião-dentista compreender a etiopatogenia do LPO. Além de ser um campo aberto para novas pesquisas, conhecer os mecanismos que desencadeiam o LPO impacta na escolha das terapias mais apropriadas, bem como destaca a importância de um acompanhamento periódico do paciente devido ao potencial de malignização da lesão.

REFERÊNCIAS

1. Chen X, Zhang S, Wu X, Lei Y, Lei B, Zhao Z. Inflammatory cytokines and oral lichen planus: a Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2024 Feb 7;15:1332317. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38390325/>
2. Lavoro A, Cultrera G, Gattuso G, Lombardo C, Falzone L, Saverio C, Libra M, Salmeri M. Role of Oral Microbiota Dysbiosis in the Development and Progression of Oral Lichen Planus. *J Pers Med.* 2024 Apr 3;14(4):386. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38673013/>
3. Zheng T, Liu C, Wang Y, Zhou H, Zhou R, Zhu X, Zhu Z, Tan Y, Li Z, Huang X, Tan J, Zhu K. Inflammatory cytokines mediating the effect of oral lichen planus on oral cavity cancer risk: a univariable and multivariable mendelian randomization study. *BMC Oral Health.* 2024 Mar 22;24(1):375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38519926/>
4. El-Howati A, Thornhill MH, Colley HE, Murdoch C. Immune mechanisms in oral lichen planus. *Oral Dis.* 2023 May;29(4):1400-1415. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092132/>
5. Wang J, Yang J, Xia W, Zhang M, Tang H, Wang K, Zhou C, Qian L, Fan Y. Escherichia coli enhances Th17/Treg imbalance via TLR4/NF-κB signaling pathway in oral lichen planus. *Int Immunopharmacol.* 2023 Jun;119:110175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37058754/>
6. Villa TG, Sánchez-Pérez Á, Sieiro C. Oral lichen planus: a microbiologist point of view. *Int Microbiol.* 2021 Aug;24(3):275-289. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751292/>



7. Deng X, Wang Y, Jiang L, Li J, Chen Q. Updates on immunological mechanistic insights and targeting of the oral lichen planus microenvironment. *Front Immunol.* 2023 Jan 9;13:1023213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36700192/>
8. Zhang Z, Zhang Y, Zhao Z, Li P, Chen D, Wang W, Han Y, Zou S, Jin X, Zhao J, Liu H, Wang X, Zhu W. Paeoniflorin drives the immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells by regulating Th1/Th2 cytokines in oral lichen planus. *Sci Rep.* 2022 Nov 4;12(1):18678. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36333421/>
9. Zhang M, Cheng J, Liu J, Geng Y, Fan Y, Yang L, Zhu Y. The Mechanism of Immune Intervention by Iguratimod in Oral Lichen Planus Patients: An In Vitro Experimental Study. *J Oral Pathol Med.* 2024 Nov 28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39608785/>
10. Feng MH, Lai YR, Deng YW, Li XY, Pan L, Tian Z, Tang GY, Wang YF. B Cells Infiltration Potentially Responded Better to Systemic Corticoids in Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions. *Inflammation.* 2024 Aug 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39117788/>
11. Wang Y, Zhang Q, Deng X, Wang Y, Tian X, Zhang S, Shen Y, Zhou X, Zeng X, Chen Q, Jiang L, Li J. PA28γ induces dendritic cell maturation and activates T-cell immune responses in oral lichen planus. *MedComm* (2020). 2024 May 8;5(5):e561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38721005/>
12. Yang Z, Deng M, Ren L, Fan Z, Yang S, Liu S, Ren X, Gao J, Cheng B, Xia J. Pyroptosis of oral keratinocyte contributes to energy metabolic reprogramming of T cells in oral lichen planus via OPA1-mediated mitochondrial fusion. *Cell Death Discov.* 2024 Sep 17;10(1):408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39289349/>
13. Nogueira PA, Carneiro S, Ramos-e-Silva M. Oral lichen planus: an update on its pathogenesis. *Int J Dermatol.* 2015 Sep;54(9):1005-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26147778/>
14. Peng B, Dai Q, Liu X, Jiang S. Fraxin alleviates oral lichen planus by suppressing OCT3-mediated activation of FGF2/NF-κB pathway. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024 Dec;397(12):10125-10141. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38980409/>



15. Osorio-Osorno YA, Parada-Sanchez MT, Arango JC, Arboleda Toro D. Oral lichen planus: A chronic inflammatory model to study the regulation of the Toll-like receptor signaling in oral keratinocytes. *J Oral Biosci.* 2020 Jun;62(2):115-122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470550/>
16. Ram Kumar RM, Joghee S, Puttaraju MK. Impact of exosomes in oral lichen planus: A review with insights into pathogenesis and biomarkers. *J Dent Sci.* 2024 Jul;19(3):1320-1327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39035313/>
17. DeAngelis LM, Cirillo N, McCullough MJ. The immunopathogenesis of oral lichen planus-Is there a role for mucosal associated invariant T cells? *J Oral Pathol Med.* 2019 Aug;48(7):552-559. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172572/>
18. Edmans MD, Connelley TK, Morgan S, Pediongco TJ, Jayaraman S, Juno JA, Meehan BS, Dewar PM, Maze EA, Roos EO, Paudyal B, Mak JYW, Liu L, Fairlie DP, Wang H, Corbett AJ, McCluskey J, Benedictus L, Tchilian E, Klenerman P, Eckle SBG. MAIT cell-MR1 reactivity is highly conserved across multiple divergent species. *J Biol Chem.* 2024 Jun;300(6):107338. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38705391/>
19. Hazzaa HH, El Shiekh MAM, Elkashty O, Magdy E, Riad D, Khalifa E, Elewa GM, Kamal NM. A critical influence of HIF-1 on MMP-9 and Galectin-3 in oral lichen planus. *BMC Oral Health.* 2024 Jun 29;24(1):756. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38951854/>
20. Pakfetrat A, Delavarian Z, Mohtasham N, Mohajer Tehran F, Samiee N. Cathepsin-B and caveolin-1 gene expressions in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Mol Biol Rep.* 2022 Apr;49(4):2945-2951. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35138525/>