

LÍQUEN PLANO BUCAL E HEPATITE C: REVISÃO DA LITERATURA

Oral lichen planus and hepatitis C: review of the literature

Amanda Rocha Randazzo ¹

Simone Angélica de Faria Amormino ²

Carlos Roberto Martins ³

Resumo

O líquen plano é uma doença mucocutânea de etiologia desconhecida e caracterizada por uma resposta imunológica do tipo celular contra antígenos presentes no epitélio da pele e/ou da mucosa. A correlação entre líquen plano bucal e a infecção pelo vírus da hepatite C tem sido amplamente estudada e avaliada na literatura. O propósito do presente trabalho é apresentar uma revisão da literatura sobre as evidências da implicação do vírus da hepatite C na etiologia do líquen plano oral, abordando alguns aspectos deste controverso tema.

Palavras chave: Líquen plano; Etiologia; Hepatite C; Estomatologia.

Abstract

Lichen planus is a mucocutaneous disease of unknown etiology which is characterized by a cell-mediated immunological response to antigens of skin and/or mucosa epithelium. This review of the literature discusses the evidence implicating HCV in the aetiology of oral lichen planus.

Keywords: Lichen planus; Aetiology; Hepatitis C.

¹ Acadêmicas da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Endereço: Faculdade de Odontologia da PUC Minas Gerais, Belo Horizonte. e-mail: simoneamormino@hotmail.com.br

² Acadêmicas da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

³ Cirurgião-dentista, Doutor em Patologia Bucal; Professor de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

Introdução

O líquen plano é uma doença inflamatória crônica que afeta a pele e mucosas (1). Foi descrita pela primeira vez por Erasmus Wilson, em 1869, e afeta 0,5 a 1% da população mundial. Segundo Mollaoglu (2), aproximadamente 50% dos pacientes que apresentam lesões cutâneas também apresentam lesões na mucosa oral e em torno de 25% dos pacientes exibem lesões somente na mucosa oral.

A prevalência do líquen plano bucal é maior no sexo feminino do que no masculino, em proporção de aproximadamente 2:1 (3). Essa alteração é rara em crianças, afetando em sua maioria pacientes entre 40 e 70 anos de idade (4).

Embora o líquen plano bucal tenha ainda sua etiologia desconhecida (5, 6), numerosos estudos têm indicado uma relação estatisticamente significativa desta doença com a infecção pelo HCV (o RNA do HCV tem sido encontrado nas células epiteliais das lesões através da técnica da reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa e por hibridação *in situ*) e conseqüente doença hepática crônica (7). O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão da literatura sobre a correlação existente entre o líquen plano bucal e a infecção pelo vírus da hepatite C.

Revisão da literatura

O líquen plano é uma doença dermatológica relativamente comum que freqüentemente afeta a mucosa bucal. A denominação de líquen plano foi dada pelo médico britânico Erasmus Wilson, em 1869. Os líquens são plantas primitivas compostas de algas e fungos simbióticos; o termo *planus*, do latim, significa "plano". Embora o termo líquen plano sugira uma condição causada por um fungo, evidências recentes indicam que esta é uma alteração mucocutânea mediada imunologicamente (6).

Clinicamente, as lesões orais podem apresentar-se em seis formas: reticular, papular, em placa, atrófico, erosivo ou ulcerado e bolhoso (8). A forma clássica é a reticular, caracterizada por um conjunto de estriações ou elevações filiformes esbranquiçadas que se inter cruzam, formando arranjos em forma de

rede ou de anéis. São denominadas estrias de Wickham. Envolve a mucosa bilateralmente na maioria dos casos (9) este tipo é assintomático e freqüentemente descoberto incidentalmente durante um exame oral de rotina.

Histologicamente o líquen plano apresenta superfície epitelial ortoceratinizada ou paraceratinizada, degeneração ou liquefação da camada basal do epitélio, papilas epiteliais serrilhadas, infiltrado linfocitário e macrófagos em banda epitelial (6).

Não é raro encontrar o mesmo paciente com múltiplas formas do líquen plano bucal (1). O envolvimento sistemático do líquen com patologias sistêmicas deve ser apontado de forma cuidadosa, pois sendo o líquen doença que acomete principalmente indivíduos com idade superior aos 50 anos, aumentam as chances de relação ocasional com outras doenças sistêmicas (6).

A incidência bucal do líquen plano é mais freqüente que a cutânea, tendendo a ser mais persistente e resistente ao tratamento (2). Tais manifestações podem representar sinais prodromicos da doença, bem como surgirem apenas após as cutâneas (10). De 30% a 50% dos pacientes com lesões bucais também apresentam lesões cutâneas, fato este que pode auxiliar no diagnóstico do líquen plano (1). A relação inversa também se faz valer, pois uma vez diagnosticado o líquen cutâneo, o indivíduo deve ser encaminhado pelo médico a um dentista para um exame bucal.

A hepatite C é causada pelo vírus da hepatite C (VHC), sendo considerado o agente etiológico de 95% das hepatites não-A e não-B e de mais da metade das chamadas hepatites não-A e não-B esporádicas. O VHC é um vírus RNA da família Flaviviridae, sendo transmitido por via parenteral, sexual ou vertical (11). Este vírus foi descoberto por Choo em 1989 (7).

Em 1992, foi criado o Grupo de Trabalho para o Controle das Hepatites Virais, na Coordenação Nacional de Doenças Imunopreveníveis do Centro Nacional de Epidemiologia, da Fundação Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, com o objetivo de comparar dados obtidos em diversos grupos, em vários momentos. Esse grupo trabalhou na elaboração de um Sistema Sentinela de Vigilância Epidemiológica, que tem sido responsável pelo fornecimento de informações

básicas, para orientar uma política nacional de controle, bem como de assistência à saúde da

população afetada por esses vírus que pode ser verificada no quadro 1.

Quadro 1: Número de casos de hepatite notificados no Brasil, no período de 1993 a 1995*.

Ano	Tipo de Vírus						
	A	B	C	D	E	não especific.	total
1993	4.263	1.901	532	-	-	35.399	42.322
1994	6.671	4.760	1.365	-	-	42.196	54.992
1995	9.661	5.803	1.260	6	10	33.335	50.336

* Dados preliminares.

Fonte: GT Hepatites virais/Cenepi/FNS/MS

O vírus da hepatite C (VHC) constitui uma das principais causas de doença crônica do fígado, podendo manifestar-se desde quadros leves de hepatite crônica, praticamente assintomáticos, até quadros de cirrose hepática descompensada com sinais e sintomas de insuficiência hepática e hipertensão portal. Ao lado destas manifestações, o vírus da hepatite C pode ocasionar manifestações extrahepáticas, geralmente de caráter auto-imune, decorrentes da formação de imunocomplexos circulantes provenientes da reação de antígenos virais e anticorpos produzidos pelo hospedeiro (12).

As viroses têm sido propostas como possíveis fatores etiológicos para o desenvolvimento de doenças auto-imunes. Entre as doenças virais, a hepatite C aparece mais frequentemente associada às doenças auto-imunes, embora a patogênese ainda não esteja clara (13). O líquen plano bucal tem sido descrito como uma manifestação extra-hepática da infecção pelo VHC (14).

A associação entre o LPO e infecção pelo VHC foi sugerida pela primeira vez por em 1978, a partir de um pequeno grupo de pacientes com hepatite C crônica ativa (15).

Em trabalho com pacientes portadores de hepatite C crônica em tratamento dental, detectou-se a presença do vírus VHC na saliva, embora a origem destas partículas virais sejam incertas (16).. Outras doenças, como a poliarterite nodosa, o diabetes mellitus e a porfíria cutânea tarda também têm sido associadas ao VHC. Futuros estudos poderão esclarecer o verdadeiro mecanismo etiopatogênico destas associações, que parecem ser reações de auto-imunidade.

Em estudo com avaliação de seis pacientes com várias formas de líquen plano

cutâneo e mucoso e testes hepáticos anormais foram detectados anticorpos anti-VHC em todos eles. Os autores concluíram que o líquen plano pode estar associado à hepatite crônica ativa relacionada ao VHC e que a busca da infecção por esse vírus deve ser sistematicamente realizada em pacientes com líquen plano (17).

Pawlotsky et al. (1994), em um estudo prospectivo de caso-controle investigando distúrbios imunológicos associados à hepatite C crônica ativa, verificaram que o líquen plano era a distúrbio imunológico sintomático mais freqüente envolvida. Os autores apontam duas hipóteses para tal achado: uma possível replicação do VHC no interior da pele ou mucosa, agindo como indutor de anormalidades imunológicas e indução do líquen plano por outros agentes infecciosos do VHC, mas possuindo meios similares.

A associação entre líquen plano e a infecção pelo vírus da hepatite C tem sido questionado em pesquisas em que não foram encontradas relações estatísticas significativas entre ambas (18). Os autores afirmam que, embora casos de líquen plano associados à infecção pelo VHC tenham sido descritos, a ligação entre as duas patologias não tem sido estabelecida devido ao fato de que a presença de anticorpos anti-VHC não é suficiente para determinar se o vírus está envolvido no desenvolvimento das lesões de líquen plano. A demonstração do RNA viral no soro desses pacientes não promove uma explicação satisfatória da fisiopatogenia da associação entre as duas doenças.

Lodi e Porter (19) avaliaram os genótipos do VHC em pacientes italianos com líquen plano bucal, utilizando a reação em

cadeia da polimerase por transcriptase reversa, concluindo que pacientes com a forma erosiva do LPO tendem a estar infectados com o subtipo 1b, variante esta possivelmente associada à forma mais severa de doença hepática. Os resultados demonstraram que os genótipos mais comuns foram os do grupo 1b e 2a, que apresentaram prevalência de 21% e 27% respectivamente.

O líquen plano bucal foi a enfermidade mais prevalente em 505 indivíduos infectados pelo VHC, ocorrendo em 3,36% dos casos. Num segundo grupo, foram avaliados 100 pacientes com LPO em que a prevalência de positividade do VHC foi de 23%. No grupo-controle, composto de 100 pacientes saudáveis, foi detectado um paciente com LPO e cinco com sorologia positiva para VHC (20).

A prevalência do VHC foi avaliada em estudo prospectivo de três grupos: 41 pacientes com líquen plano e doença hepática crônica formava o grupo 1; 128 pacientes com líquen plano formava o grupo 2; e 98 pacientes com hepatite C crônica formava o grupo 3. Os resultados obtidos foram: a soropositividade para o VHC foi maior no grupo 1 (78%), seguida pelo grupo 3 (42,8%) e pelo grupo 2 (3,1%). Os autores concluíram que a infecção pelo VHC age como importante fator etiopatogênico na associação entre LPO e doença hepática, entretanto, de acordo com os resultados obtidos, a maioria dos pacientes com LPO não está infectada por VHC (21).

A relação entre o VHC e líquen plano bucal foi investigada numa área hiperendêmica para a infecção. Foi constatado que em 190 adultos com lesões bucais, 12 (6,3%) apresentavam líquen plano; 40 (21,1%) eram anti-VHC positivos. A prevalência de líquen foi significativamente maior nos pacientes com exame RNA-VHC positivo (16,1%) quando comparados com o grupo RNA-VHC negativo. A partir das tentativas de elucidação de uma relação direta entre LPO e infecção pelo VHC, a investigação do vírus nas lesões de LPO passou a ser necessária e o autor utilizou RT-PCR para tecidos orais de pacientes portadores de LPO, com ou sem infecção pelo VHC e demonstraram RNA do vírus nas lesões orais de 13 dos 14 pacientes anti-VHC positivos. Entretanto, não foi detectada RNA do VHC em tecidos orais de pacientes anti-VHC

negativos. Os pesquisadores sugerem que o vírus persista e replique nas lesões de LPO. Quanto ao tratamento do LPO acompanhado da infecção pelo VHC, os autores afirmaram que a terapia com Interferon é efetiva. (22)

A respeito da implicação do VHC na patogênese do LPO, em estudo demonstrou-se que se as células infectadas são o alvo para a resposta imunológica do hospedeiro, poderia ser esperada uma infiltração linfocitária cercando as células infectadas pelo VHC. Contudo, nenhuma infiltração mononuclear envolvendo as células epiteliais VHC-positiva pode ser observada em qualquer biopsia de mucosa bucal. Todos esses dados associados ao fato de que a replicação do VHC foi detectado por PCR com hibridização *in situ* em células epiteliais da mucosa oral de pacientes com ou sem líquen plano contradizendo a noção de que o VHC seja o agente causal direto do líquen plano bucal (23).

Conclusões

Existem controvérsias a respeito da correlação entre o Líquen Plano Oral e a infecção pelo vírus da Hepatite C. Embora o líquen plano bucal tenha etiologia desconhecida, numerosos estudos têm indicado uma relação estatisticamente significativa do líquen plano bucal e a infecção pelo VHC e, conseqüentemente, doença hepática crônica (20) A maioria dos pacientes com líquen plano bucal permanecem livre da infecção pelo vírus.

As recentes demonstrações da replicação do RNA viral do vírus VHC no epitélio da mucosa oral (22-24) poderiam indicar uma possível alteração da antigenicidade dos ceratinócitos e, conseqüentemente, torná-los alvo da reação imunológica, porém essa relação também não foi confirmada (7).

As evidências sugerem o envolvimento da infecção pelo VHC no desenvolvimento de líquen plano bucal como uma das manifestações extra-hepáticas da hepatite C; entretanto, o mecanismo pelo qual isso ocorre ainda não foi esclarecido. Os dados contradizem a noção de que o VHC seja o agente causal direto do líquen plano bucal. Contudo, não pode ser descartado que o vírus VHC, junto a outros fatores seja responsável por alguns tipos da doença.

Referências

1. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 494-9
2. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Brit J Oral Maxillofacial Surg* 2000; 38:370-77.
3. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:207-14
4. Silverman S Jr. Oral lichen planus: a potentially premalignant lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58: 1286-88.
5. Alam F, Hamburguer J. Oral mucosal lichen planus in children. *Int J Paediatr Dent* 2001;4:209-14.
6. Neville BW. *Patologia Oral & Maxilofacial*. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
7. Bortoluzzi M. Associação entre líquen plano oral e infecção pelo vírus da hepatite C: revisão da literatura. *ROBRAC* 2002; 30-34.
8. Andreasen JO. Oral lichen planus I: a clinical evaluation of 115 cases. *O Surg O Med O Pathol* 1968; 25:31-41
9. Lodi G, Porter SR, Scully C Hepatitis C virus infection: review and implication for the dentist. *Oral Surg.Oral Med. Oral Pathol* 1998; 86:8-17.
10. Cerero R, Garcia-Pola MJ. Management of oral lichen planus. *Med Oral* 2004; 9:124-27.
11. Bagliolo C. *Patologia*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
12. Oliveira MLA, Bastos FI, Sabino RR, Patzold U, Schreier E, Pauli G, et al. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. *Braz J Mé d Biol Res* 1999; 32: 279- 82.
13. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Jimenez S, Trejo O et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2801-6.
14. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2204-12.
15. Rongioletti F, Rebora A. Worsening of lichen myxedematosus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *J Am Acad Dermatol*.1998; 38:760-61.
16. KOMIYAMA, K. et al. HCV in saliva of chronic hepatitis patients having dental treatment. *Lancet* 1991; 338:572-73.
17. Jubert C, Pawlotsky JM, Pouget F, Andre C, DeForges L, Bretagne S et al. Lichen planus and hepatitis C virus-related chronic active hepatitis *Arch Dermatol*, Chicago, 1994;130:73-76.
18. Ingafou M, Porter SR, Scully C, Teo CG. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27:65-6.
19. Lodi G, Porter SR. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus. A short review. *Oral Dis Houndmills* 1997; 3:77-81.
20. Bagan JV, Ramon C, Gonzalez L, Diago M, Milian MA, Cardona F et al. Preliminary investigation of association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998; 85: 532-36.
21. Del Olmo, Pascual I, Bagan JV, Serra MA, Escudero A, Rodriguez F, et al.

- Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur J Oral Sci.* 2000; 108:378-82.
22. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, Seno T, Kinoshita M, Kameyama T et al. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and cancer tissues. *J Oral Pathol Med* 2000; 29:259-66.
23. Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Casqueiro M, Manzarbeitia F, Herrero M, Pardo M, Carreno V. Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology* 2000; 32:97-103.
24. Brown RS, Bottomley WK, Puente E, Lavigne GJ. A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus. *J Surg Oral Pathol Med* 1993; 22:69-72.

Recebido em 12/03/2005; aceito em 12/07/2005
Received in 03/12/2005; accepted in 07/12/2005