

Lichen Planus Orale e HCV

Una Revisione sistematica della letteratura

DEPARTMENT OF SURGICAL SCIENCES.

ORAL MEDICINE SECTION, UNIVERSITY OF TURIN.

CIR – LINGOTTO DENTAL SCHOOL

c/o LINGOTTO, VIA NIZZA 230, 10126 TURIN, ITALY.

Autore: dott. Cosimo Cigliola
Anno 2015/16

Lichen Planus Orale e HCV

Una Revisione sistematica della letteratura

INDICE

| | | |
|----|----------------------------|---------|
| 1) | INTRODUZIONE: | Pag. 4 |
| | I. Cenni di Storia | Pag. 5 |
| | II. Lichen Planus | Pag. 7 |
| | III. Definizione | Pag. 8 |
| | IV. Classificazione | Pag. 10 |
| | V. Istologia | Pag. 14 |
| | VI. Epidemiologia | Pag. 13 |
| | VII. Eziologia | Pag. 15 |
| | VIII. Diagnosi | Pag. 17 |
| | IX. Trattamento e Prognosi | Pag. 18 |
| | X. Epatite C (HCV) | Pag. 20 |
| 2) | OBIETTIVO: | Pag. 22 |
| 3) | MATERIALI e METODI: | Pag. 23 |
| 4) | RISULTATI: | Pag. 24 |
| 5) | CONCLUSIONI: | Pag. 29 |
| 6) | TABELLE: | Pag. 30 |
| | Tabella I | |
| | Tabella II | Pag. 31 |
| | Tabella III | Pag. 35 |
| 7) | BIBLIOGRAFIA: | Pag. 37 |

Introduzione

1) Introduzione:

La relazione tra il lichen planus orale (OLP) e l'infezione da virus dell'epatite C (HCV⁺), tuttora, resta una questione, piuttosto, controversa.

In determinate aree geografiche (Europa Meridionale, Giappone, Medio Oriente e Nigeria) numerosi soggetti, con Lichen Planus, sono affetti anche dal virus dell'epatite C (HCV), con una incidenza del 30% e, molti di essi, scoprono di essere affetti dal virus dell'epatite C (HCV) solo dopo essergli stato diagnosticato un Lichen Planus nel cavo orale. Per tale motivo, dovrebbe essere eseguito di routine su tutti i pazienti, con diagnosi di lichen planus orale, un semplice prelievo di sangue, per valutare la funzionalità epatica e per effettuare i Markers dell'HCV.

[Torna all'Indice](#)

I. Cenni di Storia

Nel 1860 il dermatologo austriaco Ferdinand Ritter von Hebra, descrisse nel suo trattato “**on diseases of the skin**”, il leichen ruber (**lichen Ruber**) come manifestazione dermatologica papulo-squamosa e pruriginosa. Nel 1866, il dermatologo inglese Sir William James Erasmus Wilson pubblico una monografia sul lichen ruber di Hedra, in cui sottolineava l'importanza di aggiungere alla parola lichen ruber, il termine Planus per distinguere le papule piane della malattia, dalle papule acuminate del lichen ruber acuminatus descritto in quegli stessi anni dall'ungherese Moriz Kohn Kaposi e oggi noto come “**pitiriasi rubra pilaris**”. Sempre Wilson, nel 1869, pubblicò un importante lavoro condotto su 50 pz affetti da lichen planus, di cui 3 con manifestazioni al cavo orale. Nel 1871 l'inglese William Tilbury Fox pubblica sul **British Journal**, un lavoro sul lichen in cui riportava, per la prima volta, le manifestazioni ungueali della patologia. Nel 1886, Kaposi pubblica un altro lavoro sul lichen ruber moniliformis e nel 1892 un nuovo articolo sul lichen planus pemfigoide. Nel 1895 il francese Louis Frédéric Wickham, descrisse le striature arborescenti presenti sulle lesioni di lichen, che tuttora prendono il nome di “**strie di Wickham**”.

Nel 1906 il francese William Auguste Dubreuilh, descrisse accuratamente l'istologia delle manifestazioni mucose del lichen planus orale, analogamente a quanto fece nel 1909, il francese Ferdinand Jean Darier su campioni di cute affetta da lichen planus. Nel 1910 il francese Francois Henri Hallopeau, descrisse la possibile degenerazione del lichen planus orale. Nel 1914 Piccardi pubblica sul “**Giornale Italiano delle malattie veneree e della pelle**”, un caso di lichen planus cutaneo associato ad alopecia cicatriziale del cuoio capelluto. L'anno dopo Graham Little riporta un caso simile. Nel 1919 gli stessi autori descrivono il lichen planus pilaris del cuoio capelluto, tra le possibili cause di alopecia cicatriziale (*Sindrome di Piccardi Lassueur Graham Little Feldman*). Nel 1968 J. O. Andreasen classifica il Lichen Planus Orale in 6 varianti diverse. Nel 1974

Lalit Bhutani, Tilak Bedi, Ravinder Pandhi e Nabeen Nayak, descrivono il lichen planus pigmentatus.

Attualmente l'aggettivo "ruber" è stato completamente abbandonato e si parla più semplicemente di "Lichen Planus".

II. Lichen Planus (LP)

Il lichen planus (LP), o lichen ruber planus (LRP), è una malattia mucocutanea di origine immunitaria che colpisce circa l'1% della popolazione generale.

La prevalenza delle manifestazioni orali varia tra lo 0,1 e il 2,2%. Si osserva prevalentemente in soggetti di sesso femminile (rapporto uomini/donne 2:3) in varie fasce di età a partire dai 20 anni e con una maggiore prevalenza tra i 40 e i 60 anni. Il lichen planus infantile è una variante rara: con un'incidenza maggiore nei bambini, di sesso maschile, di razza indiana.

La patogenesi del lichen planus è strettamente correlata ad una risposta citotossica da parte dei linfociti T. È ipotizzabile che la modifica antigenica delle cellule epiteliali sia indotta da una varietà di agenti chimici, biologici o farmacologici. Inoltre, si presume che intolleranze alimentari (es. lattosio) possano amplificare il fenomeno.

Di recente è stato segnalato un possibile ruolo del virus dell'epatite C nell'eziopatogenesi del lichen planus.

III. Definizione

Il Lichen Planus (LP) è una malattia infiammatoria cronica dell'*epitelio squamoso stratificato* mediata dai Linfociti T.

Il nome Lichen Planus (lichen ruber planus) deriva dall'aspetto a strie arborescenti (**strie di Wickham**) simile ai licheni che crescono sulle rocce o sulla corteccia degli alberi.^[1]

Il lichen planus è noto anche come “*malattia delle 4P*”, in funzione delle manifestazioni cliniche tipiche della patologia: Papule, Poligonali, Pruriginose e Purple (porpora).

È una patologia infiammatoria, sostenuta da un'alterata risposta immunitaria nei confronti di antigeni esogeni o endogeni, che coinvolge la cute e le mucose, ed ha un decorso variabile, con episodi acuti che risolvono spontaneamente in tempi variabili e con lesioni che, specie nella variante ipertrofica cutanea e in quella erosiva mucosa, tendono a persistere cronicamente ^[3]. Le lesioni cutanee, in fase acuta, sono rappresentate da papule poligonali di colore violaceo percorse da strie biancastre (di Wickham), localizzate tipicamente sulla faccia volare del polso e sulla superficie estensoria degli arti inferiori che regrediscono con frequenti esiti pigmentari. Oltre alle sedi tipiche esse si possono presentare in qualsiasi area cutanea con aspetti variabili, in funzione delle sedi colpite.

In corrispondenza del cuoio capelluto^[Fig.2], le lesioni, si possono presentare con piccole papule cheratosiche localizzate sulla radice del pelo (lichen planopilare);

In corrispondenza delle unghie^[Fig.1] si manifesta con lesioni distrofiche variabili; Nella regione pretibiale^[Fig.3] si manifesta con placche ipertrofiche verrucose (lichen ipertrofico);

Nella regione scrotale sono visibili come papule che si dispongono ad archi di cerchio (lichen anulare);

Nelle mucose si presentano, prevalentemente, come strie biancastre lucide o in aree erose. La mucosa del cavo orale è la sede più frequentemente interessata. Altre sedi mucose comprendono i genitali, esofago e la congiuntiva. Possono essere coinvolte una o più aree, sia simultaneamente che sequenzialmente. Le lesioni erosive, le follicolari e ungueali possono dare luogo a esiti cicatriziali.

I sintomi sono: prurito, a volte molto intenso e, nel caso di lichen erosivo, bruciore e dolore.

Tali sintomi possono avere un impatto negativo sul benessere psico-fisico del paziente e interferire con le normali attività quotidiane e, nel caso del cavo orale, con difficoltà ad alimentarsi.

Sia le lesioni erosive che quelle ipertrofiche manifestano un rischio maggiore ad evolversi in Carcinoma Squamocellulare.

IV. Classificazione

Come abbiamo visto, il lichen planus può colpire cute e/o mucose; in funzione della sede di manifestazione dermatosica ed ai segni clinici evidenti, l'affezione morbosa si classifica in più sottocategorie: anale- genitale, cutanea, ungueale, del cuoio capelluto, e lichen orale.^[Tavola 1]

1. lichen planus anale-genitale: disturbo che si osserva soprattutto nelle donne. Il lichen planus, generalmente, provoca prurito a livello vulvare e pelle arrossata, ma la dermatosi potrebbe degenerare e causare una fastidiosa sensazione di bruciore e dolore a livello delle mucose vaginali interne, con conseguente dispareunia (possibile dolore durante i rapporti sessuali).

Negli uomini, invece, il lichen planus (seppur non molto frequente), potrebbe favorire balanite, postite o balanopostite. La forma grave è definita lichen sclero-atrofico.

2. Lichen planus ungueale^[Fig. 1]: può interessare la matrice o il letto ungueale. Nel primo caso, la lamina appare sottile, fragile con fessurazioni che terminano nel margine libero, presentando micro frammenti: quando non curato, il lichen planus a livello della matrice provoca una vera e propria distruzione dell'unghia, con formazione irreversibile di *pterygium dorsale* (marcato assottigliamento della piega prossimale ungueale e della cuticola, con evidente esito cicatriziale). Qualora fosse interessato il letto ungueale, la dermatosi potrebbe evolvere in senso negativo e creare ipercheratosi e/o onicolisi. Il più delle volte, il lichen planus ungueale è causa di unghie fragili, che tendono a sfogliarsi e a cadere.

3. Lichen planus cutaneo: le papule appaiono rosee-violacee, con contorni poligonali, seppur non ben definiti, coperte da una superficie lucida e dure al tatto. In genere, il loro diametro non supera i 4-5 mm, ma talvolta possono raggiungere dimensioni ragguardevoli (fino a 2 cm di diametro). Le papule create dal lichen planus appaiono leggermente desquamate, costituite da una sorta di reticolo di tipo arboriforme, talvolta molto pruriginose (lichen planus

ipertrofico). Il lichen planus cutaneo può manifestarsi in ogni sede corporea superficiale, soprattutto a livello della schiena, degli avambracci, delle gambe [Fig.3], dei polsi [Fig.4] e del cuoio capelluto [Fig.2].

Nella regione palmo plantare, le papule appaiono rigide, gialle, ipercheratosiche: in genere, il lichen planus palmo-plantare si presenta come rilievi callosi.

4. Lichen planus del cuoio capelluto [Fig.2]: non è raro che la dermatosi attacchi il cuoio capelluto, generando caduta dei capelli (alopecia temporanea o permanente) e possibili cicatrici in seguito alla guarigione del disturbo. Nello stadio iniziale, il lichen planus sul cuoio capelluto esordisce con papule rossastre, eritema, desquamazione e lichen follicolare (cheratosi).

5. Lichen planus orale: flogosi delle mucose orali, che si manifesta con macchie dal colore bianco e/o rossastro, ferite aperte (talvolta sanguinolente) e gonfiore tessutale. Nella maggior parte dei casi, le lesioni del lichen planus orale provocano bruciore, dolore o, più raramente, prurito. È doveroso puntualizzare che il lichen planus orale non è contagioso, ma il più delle volte cronicizza e si espande anche in altre sedi corporee. Caratteristica peculiare del lichen è la **bilateralità** delle lesioni che possono essere asintomatiche o rendersi responsabili di disturbi lievi quali bruciore specie associato all'assunzione di cibi acidi e piccanti. Nelle forme bollose ed erosive è presente dolore.

Più dettagliatamente J.O. Andreasen, [27] a causa della localizzazione variabile e delle sue eterogenee manifestazioni cliniche, ha proposto sei sottotipi morfologici di Lichen Planus Orale: Papulare, Bolloso, Reticolare, a Placche, Atrofico ed Erosivo.

- **Lichen papulare:** nel quale predominano papule bianche grandi quanto una testa di spillo.
- **Il lichen piano bolloso:** è una variante del lichen piano raro, caratterizzata dallo sviluppo di lesioni vescicolo-bollose.

La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti solo pochi casi, sia sporadici che familiari. La malattia esordisce durante l'infanzia o l'adolescenza. Le lesioni bollose si sviluppano sulle papule di un lichen piano preesistente o sulla cute normale e, in genere, interessa gli arti inferiori o la mucosa del labbro inferiore e, in rari casi, il torace. In questa malattia, l'epitelio si separa dal derma. Nei casi di lichen piano bolloso orale, le vescicole e le bolle si rompono subito dopo la loro comparsa causando delle erosioni.

- **Lichen reticolare**: che assume il classico aspetto di strie arborescenti (strie di Wickham), si osserva specie nel fornice vestibolare posteriore e sulle mucose geniene [Fig.7]. Altre sedi, in ordine decrescente di frequenza, sono la gengiva, il dorso e i margini linguali, il palato e le labbra. Una caratteristica peculiare del lichen planus, importante per la diagnosi differenziale, è la tendenza a dare **lesioni bilaterali**.
- **Lichen atrofico** si sviluppa sul dorso linguale [Fig.7] e causa atrofia delle papille linguali associata a placche bianche o strie reticolari. Il lichen atrofico causa quasi sempre dolore e bruciore specie al contatto con cibi acidi e piccanti.
- **Lichen erosivo** [Fig.9], meno frequente del lichen reticolare, si osserva soprattutto sulla mucosa vestibolare, sulla lingua e sulla gengiva. Ha l'aspetto di aree eritematoso e ulcerate circondate sui margini da strie reticolari. Le lesioni ulcerative gengivali necessitano quasi sempre di una conferma istopatologica in quanto possono simulare altre malattie, come il pemfigo volgare e il pemfigoide delle membrane mucose.
- **Lichen a placca** si può osservare in qualsiasi zona della mucosa orale e simula la leucoplachia [Fig.5].

È utile ricordare che la malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD, *Graft-Versus-Host Disease*), che colpisce i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, provoca lesioni orali simili al lichen planus. Le lesioni sono nella maggior parte dei casi di tipo atrofico-ulcerativo e causano intenso dolore e bruciore.

Inoltre possiamo aggiungere il **lichen a nervatura di foglia**, con caratteristiche nervature e il **lichen a spruzzo di calce**, con lesioni papulari rotondeggianti e circoscritte.

V. Istopatologia

Il lichen planus orale (OLP) è una malattia infiammatoria cronica, che colpisce la mucosa orale. Durante la risposta infiammatoria, dalle cellule del sistema immunitario, vengono rilasciate diverse chemochine e citochine. La conseguente attivazione delle Metallo proteinasi della Matrice (MMP), insieme alle chimasi derivate dai mastociti e alle triptasi, degradano le proteine strutturali della membrana basale (Glicosamminoglicani), con conseguente distruzione della membrana stessa.

Al microscopio ottico si osservano vari gradi di iper-, orto- o para-cheratosi, liquefazione delle cellule basali, ispessimento della membrana basale, atrofia delle creste epiteliali e apoptosi dei singoli cheratinociti con formazione dei cosiddetti corpi citoidi o di Civatte.

Nella lamina propria è presente un infiltrato a banda formato prevalentemente da linfociti T.

Gli aspetti istopatologici sono molto variabili in funzione dell'aspetto clinico della lesione.

L'immunofluorescenza diretta mostra un caratteristico deposito di fibrinogeno a livello della membrana basale. Questo reperto, pur non possedendo caratteri di specificità, serve a escludere altre malattie vescicolo-erosive.

VI. Epidemiologia

Il Lichen Planus è una patologia non molto frequente. Da alcuni studi effettuati in Svezia si evince che la stima di prevalenza nella popolazione generale, nella forma cutanea, nei maschi, è dello 0,3% e, nelle femmine, dello 0,1%.

Mentre nella forma mucosa, nei maschi, è dello 0,9% e, nelle femmine, dell'1,6%. Con una lieve tendenza maggiore a favore del sesso femminile. Inoltre è frequente un simultaneo interessamento sia mucoso che cutaneo.

L'età di insorgenza è stimata, in oltre il 50% dei pazienti, tra i 40 e i 60 anni. Tuttavia sono stati documentati rari casi di bambini, di sesso maschile, affetti da lesioni da Lichen Planus Cutaneo e molto meno nella forma mucosa, con maggiore frequenza nella razza Indiana.

Vi sono evidenze in relazione all'associazione tra Il Lichen Planus e il virus dell'epatite C (HCV) e con il vaccino dell'HBV^[5]. Diversi farmaci sono stati associati ad eruzioni Lichenoidi o Lichen Planus iatrogeno. Tra di essi ricordiamo: l'Allopurinolo, i Sali d'oro, il Metildopa, la Penicillina e, più recentemente, l'inibitore della Tirosinchinasi "Imatinib" e gli antagonisti del Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α).

VII. Eziologia

L'eziologia è Idiopatica, tuttavia alcuni studi hanno evidenziato che la patologia è la conseguenza di una reazione immunitaria o autoimmunitaria in cui i Linfociti T citotossici CD8⁺ attaccano i Cheratinociti dello strato Basale dell'Epidermide, inducendo le cellule ad Apoptosi. Tale processo è preceduto da un accumulo di cellule dendritiche Plasmacitoidi negli strati Epiteliali con conseguente produzione di grandi quantità di Interferone-alfa (IFN α). Sembra essere, inoltre, associato ad un difetto nelle vie di segnalazione dei Toll-like Receptors (TLRs) che riconoscendo Pattern Molecolari altamente conservati Associati ad agenti Patogeni (PAMP_S) hanno la capacità di indurre la produzione di Citochine Pro-infiammatorie. Si ipotizza che i fattori scatenanti potrebbero essere rappresentati da Antigeni Virali, Batterici, Farmaci o fattori fisici.

In una recente Meta-Analisi pubblicata in Agosto 2016 è stata evidenziata la specificità antigenica dei Linfociti T CD8⁺ isolati da lesioni su pazienti con Lichen Planus Orale che ha portato all'identificazione di un'espansione clonale di Linfociti con specificità per *Papilloma Virus HPV*^[6], suggerendo un ruolo dell'HPV nella patogenesi del Lichen Planus.

La presenza di rari casi di familiarità genetica di Lichen Planus, l'associazione con specifici Aplotipi antigenici di istocompatibilità (HLA), come i sierotipi HLA-DR₁ nel L.P. e HLA-DR₆ nel OLP in corso di infezione da HCV e l'associazione con polimorfismi del gene per il *Tumor Necrosis Factor* (TNF), sembrerebbe indicare una suscettibilità genetica nello sviluppo della Patologia.

Resta controverso il ruolo di alcuni metalli che per contatto con i tessuti sarebbero in grado di indurre o esacerbare l'OLP. Tali metalli comprendono il Mercurio, Rame, Oro, Amalgama e Leghe metalliche impiegate per la fusione dei manufatti protesici. In letteratura sono stati riportati casi in cui è bastata la rimozione di otturazioni in amalgama per ottenere la completa risoluzione della sintomatologia^[2].

Di risposta, l'organismo scatena una reazione immunologica alterata, che colpisce mucose, cute o annessi, provocando la formazione di papule, talora erosive: in altre parole, le lesioni papulose sembrano la conseguenza immediata di un processo flogistico mediato da linfociti di tipo T citotossici e globuli bianchi, i quali danneggiano i cheratinociti epiteliali. Gli antigeni di membrana dei globuli bianchi e dei linfociti T vengono alterati, di conseguenza si innesca la risposta citotossica, responsabile della patogenesi del lichen planus.

Esaminando le teorie e gli studi dimostrati di alcuni Autori, sono emersi interessanti possibili conclusioni, utili a spiegare l'eziologia del lichen planus: i fattori biologici, chimici e farmacologici potrebbero essere possibili elementi causali, responsabili dell'alterazione antigenica dei cheratinociti, ma anche il vaccino anti-epatite B^[5] e antinfluenzale, l'abuso di FANS, antipertensivi, antiaritmici, l'Herpes Simplex e l'epatite C potrebbero causare il lichen planus, nonostante questi elementi siano messi in discussione da molti Autori, perché controversi. Alcuni studi riportano come possibile causa del Lichen Planus la concomitante presenza del batterio Helicobacter Pilori nelle mucose orali di pazienti con Leucoplachia e Lichen Planus Orale.^[4]

Ancora, risulterebbe che il tabagismo, le amalgame dentarie, lo stress emotivo e le infezioni da miceti (*Candida Albicans*) possano essere altri possibili elementi causali.

VIII. Diagnosi

La diagnosi del **lichen reticolare** è piuttosto agevole in quanto le strie reticolari sono inconfondibili.

Il **lichen erosivo** può essere invece facilmente scambiato con altre malattie quali il pemfigoide delle membrane mucose, il pemfigo volgare, la candidosi orale, l'eritema multiforme, il lupus discoide e l'eritro-leucoplachia.

Il **lichen a placca** simula la leucoplachia o la candidosi.

Nei casi dubbi è importante eseguire una biopsia per confermare la diagnosi. In generale è consigliabile eseguire una biopsia anche alla prima visita.

Il **lichen atrofico** che si sviluppa sul dorso linguale ed è caratterizzato da atrofia delle papille linguali associata a placche papule e striature.

IX. Trattamento e prognosi

È una malattia che non conosce un trattamento risolutivo in quanto non è precisamente noto il fattore eziologico, ma con trattamenti ad personam si riesce a ben controllare la sintomatologia a volte molto fastidiosa. La terapia, quando prescritta, dura l'intera vita.

- Il **lichen reticolare** non richiede alcun trattamento in quanto è asintomatico. In rari casi si può osservare una superinfezione da Candida Albicans che causa bruciore e rende necessario un trattamento antimicotico.
- Nel **lichen erosivo** vengono impiegati soprattutto i corticosteroidi. In prima istanza si usano i corticosteroidi topici come il desametasone in soluzione viscosa, il flucinonide in gel o il betametasone in tavolette da sciogliere in bocca. In genere questi farmaci risultano abbastanza efficaci nel controllo dei sintomi locali. Una complicanza che si può osservare con l'uso prolungato di questi farmaci è l'insorgenza di candidosi orale e l'atrofizzazione irreversibile degli strati epiteliali. Nel caso di ulcerazioni croniche circoscritte è utile la somministrazione intralesionale di triamcinolone acetonide. Nei casi di lesioni molto estese e che non rispondono alla terapia topica è necessario l'impiego del prednisone o di altri farmaci immunodepressori. Di recente è stata introdotta la ciclosporina per uso topico per il trattamento del lichen erosivo. Una limitazione importante di questo farmaco è il suo costo elevato e la sua potenziale tossicità renale.
- Nel **lichen atrofico** dei genitali (come nella forma più grave sclero-atrofica) vengono impiegati due nuove molecole: il tacrolimus e il pimecrolimus, con ottimi risultati, soprattutto se si considerano i pesanti effetti collaterali dei cortisonici (atrofia dell'epitelio e graduale perdita dell'elasticità delle mucose e della cute), che restano un'arma valida nelle forme più gravi. Interessanti studi, lontani dalle dovute conferme, sono in corso nel nuovo settore della

fotodinamica e della chirurgia di innesto (nelle forme cicatriziali e atrofico-sclerotiche) di cellule staminali e plasma ricco di piastrine (PRP).

Importante ruolo sembra avere la corretta alimentazione (omega3 e fermenti lattici).

È importante ricordare che i pazienti con lesioni erosive devono essere sottoposti a terapia di mantenimento e a controlli periodici per valutare l'evoluzione delle lesioni.

Nella valutazione clinica del lichen planus è importante tenere presente che questa malattia, specie nelle forme erosive, sembra predisporre il paziente allo sviluppo di carcinomi squamocellulari. Vari autori in passato hanno osservato lo sviluppo di carcinomi nelle zone di mucosa orale affette da lichen erosivo. La potenzialità preneoplastica del lichen planus orale appare comunque piuttosto bassa (non superiore allo 0,4-2% dei casi) e non è riconosciuta da tutti gli autori.

Il lichen erosivo ha una degenerazione che arriva al 6%.^[7] Le terapie farmacologiche locali non sono efficaci, le terapie sistemiche, pur efficaci, hanno molti effetti collaterali. È possibile effettuare la decorticazione mucosa, pratica risolutiva ma molto dolorosa, una alternativa recente è l'uso del plasma (Plexr) con effetto ablativo risolutivo ma senza esiti cicatriziali.

X. HCV

L'epatite C (HCV) è una malattia infettiva che colpisce il fegato causata dal virus HCV^[1]. Il virus determina infiammazione e formazione di tessuto cicatriziale nel fegato^[2].

Si moltiplica prevalentemente nelle cellule epatiche^[3] evolvendo nella maggior parte dei casi in epatite cronica, fibrosi, cirrosi, carcinoma epatico. La scoperta del virus dell'epatite C (HCV) e con esso la definizione del primo test valido per la sua individuazione appartengono alla storia recente, risalendo al 1989. A differenza delle epatiti A e B, a tutt'oggi non è disponibile alcun vaccino^[4].

1. Sintomatologia dell'epatite C

Il più delle volte la malattia non mostra sintomi (in alcuni si manifestano dopo circa 30 anni dall'infezione)^[5], e per questo motivo molte persone ignorano di esserne affette. Circa l'80% delle persone infette non sa di esserlo, poiché non percepisce alcun segnale di allarme^[6] tale da suggerire una visita specialistica e i test necessari alla diagnosi. L'infezione si trasmette quando del sangue infetto entra nel circolo ematico della persona sana^[7]. Non esistono altre vie di trasmissione dell'epatite C. Avvenuta la trasmissione e trascorse 2 settimane, il virus HCV inizia a moltiplicarsi^[8].

2. L'epatite C cronica

L'epatite C cronica colpisce a livello mondiale circa 170 milioni di persone^[11] e si stima che ogni anno il virus HCV contagi dai 3 ai 4 milioni di individui. In Italia, che risulta essere il Paese dell'Europa Occidentale con il maggior numero di persone con epatite C, si stima che siano malate circa 1 milione di persone, con una prevalenza di circa il 2% della popolazione che aumenta da nord a sud e con il crescere dell'età^[13]. L'assenza di sintomi evidenti è una delle ragioni alla base della sua diffusione e del ritardo diagnostico, con tutte le conseguenze legate al peggioramento complessivo delle condizioni di salute del paziente e

anche al suo decesso. Nel corso del tempo, infatti, può portare a gravi problemi, tra cui danni al fegato, cirrosi, insufficienza epatica o hepatocarcinoma^[14]. Numerosi dati epidemiologici, inoltre, correlano l'infezione da HCV a problematiche extra epatiche quali: diabete di tipo 2, lichen planus, linfoma di Hodgkin, glomerulonefrite e ictus, crioglobulinemia^{[15][16]}.

3. I principali genotipi dell'epatite C

Sono 7 i principali genotipi dell'epatite C (GT1-7) e per ciascuno sono stati identificati un ampio numero di sottotipi (denominati con le lettere dell'alfabeto), distribuiti nel mondo con prevalenze diverse^[18].

L'appartenenza ad un genotipo piuttosto che ad un altro determina una diversa risposta al trattamento^[19]. Le analisi di laboratorio del siero consentono di rilevare il genotipo del virus dell'epatite C. È sufficiente un solo prelievo poiché il genotipo non muta nel tempo^[20]. Mentre i diversi genotipi e sottotipi condividono caratteristiche biologiche e patogenetiche di base, differiscono in termini di risposta al trattamento, di decorso e severità (seppure quest'ultimo aspetto non sia ancora del tutto chiarito)^[21]. L'individuazione del genotipo consente l'impostazione della terapia. In Italia, che risulta essere il Paese dell'Europa Occidentale con il maggior numero di persone affette da epatite C, sono presenti principalmente i genotipi 1a e 1b^[22].

2) Obiettivo:

L'obiettivo di questa revisione è di rivedere e riassumere la letteratura scientifica, pubblicata dal 1968 ad oggi, prendendo come riferimento l'associazione tra il Lichen Planus Orale (OLP) e il Virus dell'Epatite C (HCV). Vista l'alta incidenza nella casistica di pazienti affetti da OLP e HCV (circa il 30%) e considerando che l'incidenza dell'HCV nella popolazione mondiale raggiunge un numero considerevole di malati (circa 170 milioni), molti dei quali non sanno nemmeno di essere affetti da tale patologia perché, come è ben noto, l'HCV in molti casi è asintomatica, anche per decenni, lo scopo è di dimostrare che l'OLP può essere utilizzato come segno predittivo nella diagnosi dell'HCV.

Con questa revisione si vuole dimostrare l'alta probabilità dell'associazione tra OPL e HCV. Per permettere, in seguito ad ulteriori approfondimenti, la creazione di Linee Guida nella Diagnosi dell'HCV.

[Torna all'Indice](#)

3) Materiali e Metodi:

È stata condotta una ricerca nella banca dati informatica di PUBMED (dal giugno del 1968 al 2016). Sono state individuate, anche, bibliografie di articoli identificati mediante MEDLINE.

In questa revisione sono stati inclusi studi che riportano la prevalenza di HCV in gruppi di pazienti affetti da OLP con o senza un gruppo di controllo.

Sono inclusi anche studi di confronto tra le caratteristiche cliniche e istologiche di pazienti con OLP con e senza HCV, studi sulla presenza di HCV all'interno di lesioni da OLP e studi sul genotipo dell' HCV su pazienti con OLP.

Sono stati identificati studi sulla prevalenza geografica. Inoltre, sono stati riassunti, i risultati di studi sulla replicazione di HCV nella mucosa orale, studi sul genotipo di HCV nei pazienti OLP e studi di confronto tra le caratteristiche cliniche e istologiche di pazienti con Lichen Planus Orale (OLP) e pazienti infetti (HCV⁺) e gli individui non infetti (HCV⁻).

[Torna all'Indice](#)

4) Risultati:

l'HCV è un virus epatotropico e linfotropo che causa non solo malattie del fegato, ma anche un numero significativo di manifestazioni extraepatiche (EHMs) tra cui la Crioglobulinemia mista (MC), la Porfiria Cutanea Tarda (PCT) e il Lichen Planus (LP) che colpisce in genere sia la cute che la mucosa orale. Il Lichen Planus è una malattia infiammatoria cronica delle cellule epiteliali dello strato squamoso e colpisce circa l'1% della popolazione mondiale.^[26]

I dati raccolti dall'analisi delle pubblicazioni scientifiche hanno permesso di evidenziare, come già è stato riportato in altre revisioni della letteratura, che esiste una prevalenza geografica dei soggetti affetti da Lichen Planus Orale positivi al test per l'epatite C (HCV⁺). Statisticamente è stato stabilito che la diffusione dell'HCV nei pazienti con LP varia dal 4% in Europa Meridionale, al 24 % in Medio Oriente^[10], oltre che in Giappone^[9] e Nigeria^[46].

L'eterogeneità geografica dell'associazione tra LP e HCV è difficile da chiarire. E' stato ipotizzato che questa differenza possa dipendere da fattori genetici, come tipi diversi di antigeni leucocitari umani^[12], differenti genotipi dell'HCV^[13] e fattori socio economici^[11], che potrebbero avere gradi variabili di potenziale patogenetico nell'insorgenza del LP.

Una certa attenzione è stata data ai differenti effetti della terapia con Interferone- α (INF- α) con o senza Ribavirina (RBV), nei pazienti affetti da epatite C (HCV⁺), con LP.^{[15],[16]}

Numerosi case report hanno documentato la relazione tra LP e la terapia con IFN in pazienti non affetti dal Virus dell'Epatite C (HCV⁻).^{[17],[18]}

I meccanismi, con i quali l'IFN promuove gli effetti della patologia, non sono stati adeguatamente definiti. È chiaro che il segnale mediato dall'IFN gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della patologia. È probabile che l'IFN- α possa indurre LP perché in grado di interferire con la cascata delle citochine^[19].

I Risultati ottenuti durante il trattamento di pazienti con lichen planus orale, associato a epatite C cronica, sono spesso insoddisfacenti rispetto ai pazienti

affetti da lichen planus orale idiopatico. Inoltre, l'evoluzione delle lesioni orali è spesso fluttuante, con ripetuti periodi di ricaduta secondo il grado di funzionalità o scompenso epatico. La terapia di base per il trattamento della malattia del fegato stesso può influenzare le lesioni da lichen planus . Così, durante la terapia con interferone (INF) e ribavirina (R), le lesioni orali possono ridursi o acutizzarsi.^[24]

Nel 2005 è stato documentato un caso di OLP erosiva, lichen planus cutaneo (CLP) e leucoplachia delle corde vocali in un uomo, di 65 anni, con epatite C cronica trattato con IFN e ribavirina. Il paziente soffriva di OLP prima di essere sottoposto alla terapia con IFN α e ribavirina. Dopo 18 settimane, la combinazione di IFN α e ribavirina è stata interrotta a causa dell'aggravamento dell'OLP. Otto mesi dopo la sospensione, l'OLP erosivo, si è progressivamente ridotto, ma non del tutto.

Bisogna somministrare con cautela questi farmaci a pazienti con Lichen Planus Orale.^[25]

E' stato recentemente riportato che l'IFN- α aumenta l'espressione del gene dell'IL-2R α impegnata nel processo di induzione dell'IL-2 nella proliferazione delle cellule umane T, in vitro,^[20] che impedisce la naturale distruzione dell'antigene attivatore delle cellule T^[21].

Ciò sembra anche essere un valido aiuto per lo sviluppo della risposta dei linfociti T-helper1 indotta dal recettore dell'Interleuchina-12 della catena $\beta 2$ ^[22]. Questi effetti possono essere responsabili dell'accumulo di linfociti T citotossici nei tessuti infiammati.

L'aumentata espressione molecolare dei Cheratinociti, di una proteina di membrana (HLA DR II) e la conseguente adesione intercellulare mediata dall'IFN- γ , può contribuire alla migrazione nell'epidermide di cellule linfocitarie T-helper^[23] e la loro, conseguente, adesione sul plasmalemma dei Cheratinociti. Pertanto si può affermare che l'IFN- α possa essere in grado di promuovere l'accumulo di cellule T-helper e la successiva differenziazione in una sottoclasse di T-helper1, culminando in una cito-tossicità dei cheratinociti dello strato

squamoso del tessuto Epiteliale.

In una meta-analisi effettuata per valutare il rischio genetico. È risultato che il polimorfismo del gene 308 G/A del TNF- α , nel lichen planus, possa essere un fattore di rischio per i pazienti con OLP senza infezione da HCV e tra quelli con etnia mista [29]. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per confermare queste associazioni.

In un'altra ricerca è stato valutato il livello della proteina TLR-7 nei pazienti con LP affetti da HCV.

I Toll-like Receptor (TLR) sono regolatori chiave sia della risposta innata che della risposta adattativa. Tuttavia, il TLR può interagire anche con i ligandi endogeni rilasciati dalle cellule necrotiche e, questo processo, può intensificare malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il lichen planus.

Una ricerca ha rilevato un livello significativamente inferiore della proteina TLR-7 in tutte le biopsie cutanee con LP, rispetto ai controlli. L'espressione ha evidenziato che non c'è alcuna differenza tra pazienti HCV⁺ e HCV⁻.

Si è così giunti alla conclusione che in presenza di LP, il TLR-7 può avere un impatto sulla patogenesi della malattia. [28]

Il Lichen planus pigmentoso è un raro sottotipo di lichen planus. In uno studio condotto nel settembre 2010 Vachiramon V. et al., riporta il primo caso di lichen pigmentosus con distribuzione lineare bilaterale associato ad infezione del virus dell'HCV. Le lesioni sono migliorate dopo infusione di Interferone e Ribavirina, in piccole dosi, utilizzati per il trattamento dell'HCV [30].

Questo caso sottolinea l'importanza di uno screening per l'infezione da virus dell'epatite C e, come il lichen planus pigmentosus, può essere una condizione associata all'epatite C.

I risultati di uno studio, condotto da Fermiano F. et al., del 2005, suggeriscono la possibilità che l'HCV eserciti un effetto indiretto, mediando probabilmente l'induzione di citochine e linfochine. [32]

In una revisione del 2008, Carrozzo et al., afferma che il riscontro di sequenze di HCV e linfociti T CD4⁺ e/o CD8⁺ HCV-specifici, in campioni di tessuto orale di pazienti affetti da LP, suggeriscono che il virus dell'HCV potrebbe essere coinvolto nello sviluppo di lesioni orali attraverso un modello immunologico caratterizzato da un'eccessiva produzione di citochine Th1, come conseguenza di un'inefficace risposta immunitaria antivirale.^[31]

In uno studio pubblicato nel 2011 da Carrozzo et al. è stato valutato il ruolo dei KIRs (Killer cell immunoglobulin-like receptors) nella patogenesi dell'OLP in pazienti con e senza infezione da HCV. I recettori KIRs sono una famiglia di recettori inibitori o attivatori espressi dalla maggior parte delle cellule NKs (Natural Killers) e da una piccola popolazione di cellule T.

L'interazione degli inibitori KIRs con specifici alleli HLA (*Human Leukocyte Antigen*) di classe I, regolano l'attività delle cellule NKs.

I KIRs sono stati correlati all'insorgenza di graft-versus-host-disease (GVHD) in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo. Inoltre i recettori KIR2DL3 in assenza di KIR2DL2 conferiscono protezione nei confronti dell'infezione con bassa carica virale del virus HCV.

Dato che il lichen planus orale (OLP) si associa spesso all'infezione da HCV e presenta un quadro clinico ed istologico sovrapponibile alla GVHD è stato suggerito che le cellule NKs abbiano un'alterata attività nel LP^[33].

In due studi del 2007 e del 2009 è risultato che i pazienti con infezione da HCV, con LP, avevano un livello di transaminasi sieriche più elevato e una maggiore probabilità di essere affetti da diabete rispetto a quelli senza LP^{[34][35]}.

D'altra parte, le lesioni del cavo orale, nei pazienti con infezione da HCV, con LP, presentano una più elevata probabilità di evolvere in Lichen Planus Erosivo, rispetto ai pazienti con LP non infetti (HCV⁻).^{[36][37][38]}

È interessante, inoltre, notare che le lesioni da OLP si riducono, nei pazienti con infezione da HCV⁺ con coinfezione da HIV, probabilmente causato dall'immunodeficienza.^{[39][40]} È importante stabilire che non è stata riscontrata

alcuna relazione tra la carica virale, il genotipo e la probabilità di sviluppare OLP nei pazienti con infezione da HCV [41][42][43].

Sebbene non sia ben noto il meccanismo di induzione al Lichen Planus Orale (OLP) da parte dell'HCV, è certamente chiaro che la replicazione del virus, nella mucosa orale, contribuisce direttamente alla formazione delle lesioni.[10],[14]

Il Lichen planus è associato all'epatite C (HCV), ma non all'epatite B (HBV).[47]

In fine, nei pazienti con OLP è stato osservato un aumento della prevalenza di infezioni da HCV. I risultati, quindi, supportano una possibile associazione eziologica tra le due patologie.[46]

[Torna all'Indice](#)

5) Conclusioni:

Concludendo, possiamo affermare che l'associazione tra il lichen planus orale (OLP) e il virus dell'epatite C (HCV) rimane una questione, piuttosto, poco chiara. Da questa analisi è sorto un ulteriore quesito: son i pazienti con infezione da HCV che presentano un rischio maggiore di sviluppare OLP o, al contrario, i pazienti con OLP possono sviluppare più facilmente un'infezione da HCV?^{[44][46]}. Per chiarire questo dilemma, sarebbe necessario effettuare ulteriori approfondimenti.

Comunque, nei pazienti con Lichen Planus Orale, di routine, sarebbe opportuno raccomandare uno screening per gli anticorpi anti HCV e le Transaminasi sieriche^[45], per valutare la funzionalità epatica.

[Torna all'Indice](#)

6) Tabella I

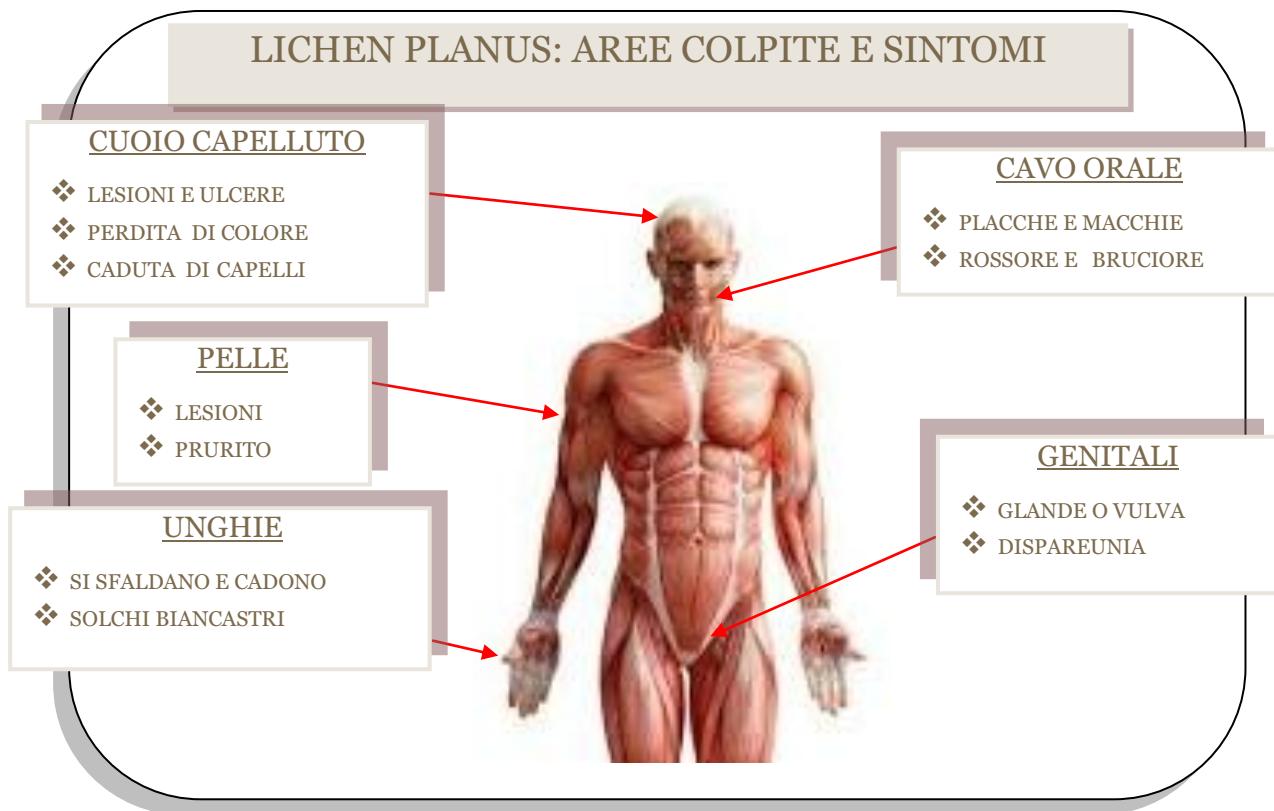


Tavola 1

[Torna all'Indice](#)

Lichen planus: Tabella II (riassuntiva)

| Patologia | Lichen planus |
|-------------------------|--|
| Descrizione | Frequente condizione morbosa della cute e delle mucose, che consta in papule pruriginose, bolle atrofiche o erosive. È noto come " malattia delle 4P ": Papule, Poligonali, Pruriginose e Purple (porpora). |
| Incidenza | La prevalenza delle manifestazioni orali varia tra lo 0,1 e il 2,2%. Si osserva prevalentemente in soggetti di sesso femminile (rapporto uomini/donne 2:3) in varie fasce di età a partire dai 20 anni e con una maggiore prevalenza tra i 40 e i 60 anni. Il lichen planus infantile è una variante rara: sembra abbia un'incidenza elevata nei maschi di razza indiana. |
| Sede | Colpisce prevalentemente i polsi, la zona lombosacrale, i fianchi ed i genitali. Meno frequente il lichen ruber planus a livello di unghie, mucose orali, mucose genitali e cuoio capelluto |
| Eziologia | Idiopatica. |
| Istopatologia | Alterata immunoregolazione mediata dai linfociti T citotossici con conseguente Apoptosi dei cheratinociti dello strato epiteliale Squamoso. |
| Manifestazioni cliniche | Non si manifesta con le medesime modalità in tutti i pazienti. Caratteristica peculiare del lichen è la bilateralità delle lesioni. Nel 10% dei casi: il lichen ruber planus causa macchie bianche che si espandono ad anello Rare le lesioni ad andamento lineare. Diametro delle papule: 3-10 mm, che in casi rari raggiungono dimensioni abnormali. Papule rosse (cute), bianche e reticolate (lingua, guance). Rilievi ipercheratosici e rigidi (palmo). Aspetto bucato delle papule, associato a verruche pruriginose (arti). Danneggiamento permanente del follicolo pilifero. |

| | |
|--------------------------------|--|
| | <p>Possibili papule in rilievo (lichen ruber acumunatus).</p> <p>Papule isolate o ammassate le une alle altre.</p> <p>Consistente prurito che ostacola la diagnosi immediata.</p> <p>lichen ruber planus di tipo attinico: favorito dal sole. Non dà prurito.</p> |
| Classificazione | <ul style="list-style-type: none"> ○ Lichen planus anale-genitale ○ Lichen planus ungueale ○ Lichen planus cutaneo ○ Lichen planus del cuoio capelluto ○ Lichen planus orale: <ul style="list-style-type: none"> • Reticolare • Atrofico • Erosivo • a Placca • Papulare • Bolloso |
| Decorso della Patologia | Può essere cronico o acuto. |
| Sintomi | I sintomi sono: prurito, a volte molto intenso e, nel caso di lichen erosivo, bruciore e dolore. |
| Degenerazioni cliniche | Specie nelle forme erosive, sembra predisporre il paziente allo sviluppo di carcinomi squamocellulari. |
| Farmaci | Creme, pomate a base di corticosteroidi; vitamina PP; antistaminici; Fermenti lattici; Omega3; Cellule staminali e terapia Fotodinamica. |

[Torna all'Indice](#)



FIGURA 1



FIGURA 2



FIGURA 3



FIGURA 4



FIGURA 5



FIGURA 6



FIGURA 7



FIGURA 8



FIGURA 9

[Torna all'Indice](#)

Tabella III (riassuntiva dei riferimenti bibliografici)

| Argomento | Fonte |
|---|------------------|
| Il Lichen Planus è una patologia infiammatoria cronica delle cellule epiteliali dello strato squamoso e colpisce circa l'1% della popolazione mondiale. | 26 |
| Statisticamente risulta che la diffusione dell'HCV, nei pazienti con OLP, varia dal 4% in Europa Meridionale al 24% in Medio Oriente, Giappone e Nigeria. | 10, 9, 46 |
| L'eterogeneità geografica della associazione tra LP e HCV non è facile da chiarire. Tuttavia si ipotizza possa dipendere da fattori genetici, genotipici e/o fattori socio economici. Il L.P. è associato all'epatite C (HCV), ma non all'epatite B (HBV). | 11, 12, 13 47 |
| Esiste una probabile associazione eziologica tra L P e HCV. | 46 |
| La replicazione del virus HCV, nelle mucose orali, contribuisce direttamente alla formazione dell'OLP. | 10, 14 |
| Nei pazienti con HCV e con coinfezione da HIV, le lesioni da OLP si riducono. Probabilmente dovuto all'Immuno-deficienza. Questo avvalora l'ipotesi di immuno-deficienza mediata da anticorpi specifici. | 39, 40 |
| Il Lichen Planus Orale, nei pazienti con HCV+, presenta una maggiore probabilità di evolvere in Lichen Planus Erosivo, rispetto ai pazienti HCV-. | 36, 37, 38 |
| Dato che il OLP si associa spesso al HCV e presenta un quadro clinico e istologico sovrapponibile alla GVHD, è probabile che i NKs abbiano un'alterata attività nel LP. | 33 |
| L'HCV media, probabilmente, l'induzione di citochine e linfochine. | 31, 32 |
| Un caso di Lichen planus pigmentoso bilaterale lineare associato ad HCV. Le lesioni | 30 |

Dott. Cosimo Cigliola

sono migliorate dopo infusione di piccole dosi di INF e Ribavirina.

28

In presenza di LP si verifica una riduzione significativa del TLR-7 (Toll Like Receptor), atto alla risposta immunitaria innata e adattativa. Questo ci porta a ipotizzare che il TLR-7 possa avere un'influenza sulla patogenesi del LP.

Il Polimorfismo del gene 308 G/A del TNF- α , può essere un fattore di rischio nei pazienti affetti da OLP ma senza infezione da HCV.

29

L'INF- α è in grado di promuovere l'accumulo di cellule T-helper, con successiva differenziazione in T-h1, culminando in citotoxicità dei cheratinociti dello strato epiteliale squamoso con conseguente apoptosi.

20,21,22, 23

Somministrare con cautela INF- α e R (ribavirina) in pazienti affetti da HCV e con lesioni da OLP. Tali lesioni possono evolvere in Lichen Planus Erosivo.

25

È probabile che INF sia in grado di interferire con la cascata delle citochine. Durante la terapia con INF α e R, le lesioni da OLP possono ridursi o riacutizzarsi, in base al grado di funzionalità e/o scompenso epatico.

15, 16, 17, 18, 19, 24

I pazienti con HCV manifestano un rischio maggiore di sviluppare OLP o, al contrario, i pazienti con OLP manifestano un rischio maggiore di sviluppare, più facilmente, un'infezione da HCV?

44

Nei pazienti con OLP sarebbe opportuno raccomandare, di routine, uno screening per gli anticorpi anti HCV e le Transaminasi sieriche, per valutare la funzionalità epatica.

45

[Torna all'Indice](#)

7) Riferimenti Bibliografici:

- [1] [estratto da **trattato di dermatologia**, lichen planus, F. Cottoni, M.A. Montesu].
- [2] Issa, Y; Brunton, PA; Glenny, AM; Duxbury, AJ (novembre 2004). "La guarigione delle lesioni lichenoidi orali dopo la sostituzione di restauri in amalgama: una revisione sistematica.". *Chirurgia orale, farmaco orale, patologia orale, radiologia orale e endodonzia* . **98** (5): 553-65.
doi : 10.1016/j.tripleo.2003.12.027 . PMID 15529127
- [3] *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD008092. doi: 10.1002/14651858.CD008092.pub2. **Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites.**
Cheng S¹, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R.
- [4] *J Appl Oral Sci*. 2016 Jan-Feb;24(1):18-23. doi: 10.1590/1678-775720150203. **The presence of Helicobacter pylori in oral cavities of patients with leukoplakia and oral lichen planus.**
Kazanowska-Dygdała M¹, Duś I¹, Radwan-Oczko M¹.
- [5] *Mymensingh Med J*. 2016 Jul;25(3):550-4. **Evaluation of Hepatitis B Vaccination among Lichen Planus Patients.**
Balighi K¹, Daneshpazhooh M, Nasimi M, Loloei S, Asadi A, Azizpour A.
- [6] *PLoS One*. 2016 Aug 29;11(8):e0161339. doi: 10.1371/journal.pone.0161339. eCollection 2016. **The Magnitude of the Association between Human Papillomavirus and Oral Lichen Planus: A Meta-Analysis.**
Ma J¹, Zhang J², Zhang Y¹, Lv T¹, Liu J¹.
- [7] *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2016 Dec 9;51(12):717-721. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2016.12.004. **[Histopathological analysis of oral lichen planus with malignant transformation].**
[Article in Chinese]
Gao Y¹, Luo HY¹.
- [8] *J Oral Pathol Med*. 2016 Nov 7. doi: 10.1111/jop.12521. [Epub ahead of print] **Elucidating the role of Cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of oral lichen planus - an immunohistochemical study with supportive histochemical analysis.**
Singh P¹, Grover J¹, Byatnal AA², Guddattu V³, Radhakrishnan R¹, Solomon MC¹.
- [9] *BMC Gastroenterol*. 2012 Apr 10;12:31. doi: 10.1186/1471-230X-12-31. **A retrospective case-control study of hepatitis C virus infection and oral lichen planus in Japan: association study with mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus.**
Nagao Y¹, Sata M.
- [10]. Bigby M.
The relationship between lichen planus and hepatitis C
clari-ed. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 1048 – 1050.

- [11]. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W.
Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis.
Arch Dermatol. 2009; **145**: 1040 – 1047.
- [12]. Carrozzo M, Francia Di Celle P, Gandolfo S, Carbone M, Conrotto D, Fasano ME, et al. **Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus.**
Br J Dermatol. 2001; **144**: 803 – 808.
- [13]. Lodi G, Carrozzo M, Hallett R, D'Amico E, Piattelli A, Teo CG, et al.
HCV genotypes in Italian patients with HCV-related oral lichen planus.
J Oral Pathol Med. 1997; **26**: 381 – 384.
- [14]. Pavio N, Lai MM.
The hepatitis C virus persistence: how to evade the immune system?
J Biosci. 2003; **28**: 287 – 304.
- [15]. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A.
A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon.
J Hepatol. 1996; **24**: 38 – 47.
- [16]. Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M.
Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.
Int J Mol Med. 2005; **15**: 237 – 241.
- [17]. Hildebrand A, Kolde G, Luger TA, Schwarz T.
Successful treatment of generalized lichen planus with recombinant interferon alfa-2b.
J Am Acad Dermatol. 1995; **33**: 880 – 883.
- [18]. Pedersen A.
IFN-alpha cream in the treatment of oral lichen planus.
Oral Dis. 1998; **4**: 155 – 156.
- [19]. Shaker OG, Hantar N, El-Tahlawi S, El-Tawdi A, El-Hadidi H, Hantar S, et al.
Detection of myxovirus resistance protein A in lichen planus lesions and its relationship to hepatitis C virus.
Br J Dermatol. 2009; **160**: 980 – 983.
- [20]. Matikainen S, Sareneva T, Ronni T, Lehtonen A, Koskinen PJ, Julkunen I.
Interferon-alpha activates multiple STAT proteins and upregulates proliferation-associated IL-2Ralpha, c-myc, and pim-1 genes in human T cells.
Blood. 1999; **93**: 1980 – 1991.
- [21]. Marrack P, Kappler J, Mitchell T.
Type I interferons keep activated T cells alive.
J Exp Med. 1999; **189**: 521 – 530.

- [22]. Manetti R, Annunziato F, Tomasevic L, Giannò V, Parronchi P, Romagnani S, et al. **Polyinosinic acid: polycytidylc acid promotes T helper type 1-specific immune responses by stimulating macrophage production of interferon-alpha and interleukin-12.**
Eur J Immunol. 1995; 25: 2656 – 2660.
- [23]. Nickoloff BJ, Lewinsohn DM, Butcher EC, Krensky AM, Clayberger C.
Recombinant gamma interferon increases the binding of peripheral blood mononuclear leukocytes and a Leu-3+ T lymphocyte clone to cultured keratinocytes and to a malignant cutaneous squamous carcinoma cell line that is blocked by antibody against the LFA-1 molecule.
J Invest Dermatol. 1988; 90: 17 – 22.
- [24] [Maedica \(Buchar\)](#). 2014 Mar;9(1):98-103.
Association of oral lichen planus with chronic C hepatitis. Review of the data in literature.
[Gheorghe C](#)¹, [Mihai L](#)², [Parlatescu](#)¹, [Tovaru S](#)¹.
- [25] [Int J Mol Med](#). 2005 Feb;15(2):237-41.
Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.
[Nagao Y](#)¹, [Kawaguchi T](#), [Ide T](#), [Kumashiro R](#), [Sata M](#).
- [26] [J Clin Transl Hepatol](#). 2015 Jun 28;3(2):127-33. doi: 10.14218/JCTH.2015.00010. Epub 2015 Jun 15.
Dermatologic Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C.
[Dedania B](#)¹, [Wu GY](#)¹.
- [27] Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968;25:31–42. [PubMed]
- [28] [Int J Dermatol](#). 2012 Jul;51(7):785-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04977.x.
Downregulation of TLR-7 receptor in hepatic and non-hepatic patients with lichen planus.
[El Tawdy A](#)¹, [Rashed L](#).
- [29] [J Dermatol Sci](#). 2012 Dec;68(3):127-34. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.09.003. Epub 2012 Sep 13.**Association between -308 G/A polymorphism in TNF- α gene and lichen planus: a meta-analysis.**
[Jin X](#)¹, [Wang J](#), [Zhu L](#), [Wang L](#), [Dan H](#), [Zeng X](#), [Chen Q](#).
- [30] 2010 Sep 11; 2 (3): 169-172.
Bilaterale lineare Lichen Planus pigmentosus associati con epatite C infezione da virus.
[Vachiramon V](#)¹, [Suchonwanit P](#) , [Thadanipon K](#).
- [31] Minerva Gastroenterologica e Dietologica 2008 Marzo;54(1):65-74
Lichen planus e virus dell'epatite C: una revisione critica aggiornata della letteratura
Carrozzo M.¹, Pellicano R.²
- [32] 2005 Apr 1;10 Suppl 1:E40-4.
Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C.
[Femiano F](#)¹, [Scully C](#).
- [33] [Oral Dis](#). 2011 Apr;17(3):309-13. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01742.x. Epub 2010 Sep 23.
HLA-C/KIR genotypes in oral lichen planus patients infected or non-infected with hepatitis C virus.

[Carrozzo M¹](#), [Elia A](#), [Mereu V](#), [Dametto E](#), [Fasano M](#), [Broccoletti R](#), [Rendine S](#), [Amoroso A](#).

[34] Shengyuan L, Songpo Y, W Wen, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W. virus dell'epatite C e lichen planus: un'associazione reciproca determinata da una meta-analisi. Arch Dermatol. 2009;145 (9): 1040-7

[35] Ali AA, Suresh CS. Lichen planus orale in relazione ai livelli di transaminasi e il virus dell'epatite C. J Oral Pathol Med. 2007; 36 (10): 604-8

[36] Gimenez Garcia R, Perez Castrillon JL. Lichen planus e l'infezione da virus dell'epatite C. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003; 17 (3): 291-5 [[PubMed](#)]

[37] Carrozzo M, Gandolfo S, M Carbone, Colombatto P, R Broccoletti, Garzino-Demo P, l'infezione da virus dell'epatite C Ghisetti V. in pazienti italiani con lichen planus orale:. Uno studio prospettico caso-controllo J Oral Pathol Med. 1996 ; 25 (10): 527-33

[38] Dupond AS, Lacour JP, Lafont C, Ortonne JP. La prevalenza del virus dell'epatite C in lichen erosiva orale. Ann Dermatol Venereol. 1998; 125 (10): 676-8

[39] Villarroel Dorrego M, Correnti M, Delgado R, Tapia FJ. . Lichen planus orale: Immunoistologia di lesioni della mucosa J Oral Pathol Med. 2002; 31 (7): 410-4

[40] Graham CS, Baden LR, Yu E, MRUs JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influenza di infezione da virus dell'immunodeficienza umana in corso di infezione da virus dell'epatite C:. Una meta-analisi . Clin Infect Dis 2001; 33 (4): 562-9.

[41] Lodi G, Carrozzo M, Hallett R, D'Amico E, Piattelli A, Teo CG, Gandolfo S, M Carbone, Porter SR. Genotipi di HCV nei pazienti italiani con lichen planus orale HCV-correlata. J Oral Pathol Med. 1997; 26 (8): 381-4

[42] Nagao Y, Sata M, Itoh K, K Tanikawa, Kameyama T. Analisi quantitativa di HCV RNA e il genotipo nei pazienti con epatite cronica C, accompagnati da lichen planus orale. Eur J Clin Invest. 1996; 26 (6): 495-8.

[43] Pawlotsky JM, Benchiki H, Pellet C, Duval J, Dhumeaux D, Revuz J, Bagot M. Lichen planus e virus dell'epatite C (HCV) -related epatite cronica:. Valutazione dei genotipi di HCV . Br J Dermatol 1995; 133 (4): 666-7

[44] Carrozzo M. malattie orali associati con l'infezione da virus dell'epatite C. Parte 2: Lichen planus ed altre malattie . Oral Dis 2008; 14 (3): 217-28.

[45] . Yarom N, N Dagon, Shinar E, Gorsky M. associazione tra infezione da virus dell'epatite C e lichen planus orale in pazienti israeliani. Isr Med Assoc J. 2007; 9 (5): 370-2

[46] [Niger J Clin Pract](#). 2011 Apr-Jun;14(2):228-31. doi: 10.4103/1119-3077.84025.

Hepatitis C virus infection in patients with oral lichen planus.

[Konidena A¹](#), [Pavani BV](#).

[47] [J Eur Acad Dermatol Venereol](#). 2011 Apr;25(4):436-40. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03809.x.

A study on the association with hepatitis B and hepatitis C in 1557 patients with lichen planus.

[Birkenfeld S¹](#), [Dreiher J](#), [Weitzman D](#), [Cohen AD](#).

[Torna all'Indice](#)

HCV

¹Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C_ General Information. 2010 <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/HepCGeneralFactSheet.pdf> Ultimo accesso Marzo 2015

²World Health Organization. Global Alert and Response (GAR): Hepatitis C. 2003. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsry02003/en/index1.html> Ultimo accesso Marzo 2015.

³European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology. 2014; 60: 392 -420.

⁴World Health Organization. Hepatitis C Fact Sheet 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> Ultimo accesso Marzo 2015 Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C_ General Information. 2010.

⁵Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C_ General Information. 2010 <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/HepCGeneralFactSheet.pdf> Ultimo accesso Marzo 2015.

⁶European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology. 2014; 60: 392 -420.

⁷World Health Organization. Global Alert and Response (GAR): Hepatitis C. 2003. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsry02003/en/index1.html> Ultimo accesso Marzo 2015.

⁸World Health Organization. Hepatitis C Fact Sheet 2012 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> Ultimo accesso Marzo 2015.

⁹Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C_ General Information. 2010 <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/HepCGeneralFactSheet.pdf>

¹⁰Hepatitis C: Understanding the Silent killer. European Liver Patients Association. http://www.elpa-info.org/tl_files/elpa_downloads/2012/ELPA-HepC_Booklet2012-FINAL-small.pdf Ultimo accesso Marzo 2015

¹¹Lavanchy D. Evolving Epidemiology of hepatitis C virus Clin Microbiol Infect. 2011; 17(2):107-15.

¹²World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organization Global Guidelines: Diagnosis, Management and Prevention of Hepatitis C. April 2013. http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO_Hepatitis%20C_Final%20Version.pdf

¹³Epidemiologia dell'HCV. Sito dell'Associazione EpaC Onlus. <http://www.epatitec.info/default.asp?id=743> Ultimo accesso Marzo 2015

¹⁴Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C_ General Information. 2010 <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/HepCGeneralFactSheet.pdf>

¹⁵Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C_ General Information. 2010 <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/HepCGeneralFactSheet.pdf> Torna all'Indice

¹⁶ Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, Szko M, Thomas DL. Hepatology 2003; 38:50-6.

¹⁷Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study Liao CC, Su TC, Sung FC, Chous WH, Chen TL PLoS One 2012; e31527.

¹⁸European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology. 2014; 60: 392 -420.

¹⁹González-Candelas F. Recombination in Hepatitis C Virus. Viruses 2011, 3, 2006-2024.

²⁰ Gut. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. 2006 September; 55(9): 1350 - 1359. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1860034/> Ultimo accesso Marzo 2015.

²¹Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C FAQs for Health Professionals. 2012. <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#d4>. Ultimo accesso Marzo 2015

²²González-Candelas F. Recombination in Hepatitis C Virus. Viruses 2011, 3, 2006-2024.

²³Il virus HCV<http://www.epatitec.info/default.asp?id=843> Ultimo accesso Marzo 2015.

[Torna all'Indice](#)