

## Influência de fatores clínicos na manifestação do líquen plano oral e seus aspectos microscópicos

### Influence of clinical features on the manifestation of the oral lichen planus and its microscopic aspects

*Victoria Carolina Postigo<sup>1</sup>, Erika Terumi Tomisaki<sup>1</sup>, Matheus Bruno Costa<sup>1</sup>, Fabio Augusto Ito<sup>2</sup>, Heliton Gustavo de Lima<sup>2</sup>, Ademar Takahama Junior<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Aluno de graduação do curso de Odontologia - Universidade Estadual de Londrina

<sup>2</sup>Docente do Departamento de Medicina Oral e Odontologia Infantil - Universidade Estadual de Londrina

#### Endereço para correspondência:

Ademar Takahama Junior

Departamento de Medicina Oral e Odontologia Infantil - Universidade Estadual de Londrina

Rodovia Celso Garcia Cid - PR 445 Km 380 - Campus Universitário Cx. Postal 10.011- Londrina-PR

E-mail: ademartjr@uel.br

#### Resumo

O líquen plano é uma doença inflamatória crônica mucocutânea que pode afetar a mucosa oral. Pode se manifestar clinicamente em duas formas principais, reticular e erosiva, sendo esta última causa importante de morbidade e diminuição da qualidade de vida. O objetivo deste estudo foi comparar as características clínicas e histopatológicas de pacientes com líquen plano oral (LPO) reticular e erosivo. Foram incluídos pacientes com líquen plano oral e os dados clínicos obtidos nos prontuários. As lâminas histopatológicas foram analisadas e realizada avaliação histomorfométrica para hiperqueratose, espessura da camada epitelial, espessura e densidade do infiltrado linfocitário. Os dados foram analisados estatisticamente por meio de modelos univariados relacionando o subtipo clínico de LPO com os principais achados. Trinta e dois pacientes foram incluídos neste estudo, a maioria mulheres com idade média de 54 anos. Dez pacientes apresentavam hábitos nocivos anteriores, 28 apresentavam diagnóstico de doenças sistêmicas e 23 referiram uso contínuo de algum medicamento. Subtipos reticulares foram encontrados em 14 pacientes e erosivos em 18. Comparando os dois grupos, pacientes que relataram hábitos nocivos desenvolveram menos a forma erosiva da doença (20% vs 70%;  $p = 0,01$ ). Além disso, todos os casos localizados em gengiva foram erosivos ( $p = 0,001$ ). A análise histomorfométrica não mostrou diferença entre os dois grupos. De acordo com nossos resultados, todos os casos de LPO com envolvimento gengival foram erosivos e as características microscópicas não parecem influenciar a gravidade clínica da doença.

**Palavras-chave:** Líquen plano; Mucosa bucal; Microscopia

#### Abstract

Lichen planus is a chronic inflammatory mucocutaneous disease that may affect the oral mucosa. It can manifest clinically in two main forms, reticular and erosive, the last one being an important cause of morbidity and decreased quality of life. The aim of this study was to compare clinical and histopathological features between patients with reticular and erosive oral lichen planus. Patients with oral lichen planus were included and clinical data were obtained from the medical charts.

Histopathological slides were analyzed and a histomorphometric evaluation was performed for hyperkeratosis, thickness of the epithelial layer, thickness and density of the lymphocytic infiltrate. Data were statistically analyzed using univariate models relating the OLP clinical subtype with the main findings. Thirty two patients were included in this study, mostly woman with an average age of 54 years. Ten patients had previous harmful habits, 28 had the diagnosis of systemic diseases, and 23 reported continuous use of some medication. Reticular subtypes were found in 14 patients and erosive in 18. Comparing the two groups, patients who reported previous harmful habits, developed less erosive form of the disease (20% vs 70%;  $p=0.01$ ). Besides that, all cases located in the gingiva were erosive ( $p=0.001$ ). The morphometric analysis did not show any difference between the two groups. According to our results, all cases of OLP with gingival involvement were erosive and the microscopic features do not seem to influence the clinical severity of the disease.

**Keywords:** Lichen planus; Oral Mucosae; Microscopy

## INTRODUÇÃO

O líquen plano é uma doença inflamatória crônica mucocutânea que se manifesta na mucosa oral. Sua prevalência varia de aproximadamente 0,2% a 5% da população, com predileção pelo sexo feminino entre a terceira e a sétima décadas de vida <sup>(1)</sup>. Diferentes manifestações clínicas podem ser encontradas, sendo as formas reticular e erosiva as mais comuns <sup>(2)</sup>. Lesões erosivas, atróficas, bolhosas e em placa são aceitas como subtipos de LPO apenas na presença de lesões reticulares em outras partes da mucosa oral <sup>(3)</sup>. Essas lesões são caracterizadas por estrias de Wickham brancas, tipicamente bilaterais, afetando principalmente a mucosa jugal, gengiva e língua <sup>(1,4)</sup>. Sintomas como queimação e dor podem estar presentes na forma erosiva da doença <sup>(2)</sup>. Histologicamente, o LPO apresenta infiltrado inflamatório em banda, com predomínio de linfócitos T, hiperqueratose, acantose, camada espinhosa em forma de dentes de serra e degeneração da camada basal do epitélio <sup>(1,5)</sup>. O tratamento do LPO é geralmente baseado no uso de corticosteroides tópicos ou sistêmicos; entretanto, tratamentos alternativos como o uso de imunossupressores, retinoides, terapia fotodinâmica (PDT) e terapia a laser podem ser empregados <sup>(4,6,7)</sup>.

A etiopatogenia do LPO ainda não está clara, mas há evidências de que a imunidade celular mediada, possivelmente iniciada por fatores endógenos ou exógenos, incita um infiltrado inflamatório com linfócitos T ativados que desencadeia a apoptose de células na camada basal do epitélio oral, causando destruição do tecido <sup>(6,8)</sup>. O papel da autoimunidade na patogênese do LPO é apoiado por vários fatores, como cronicidade da doença, início comum em adultos, prevalência no sexo feminino, associação com outras doenças autoimunes, expressão em diferentes tipos de tecidos e atividade imunológica deprimida <sup>(9)</sup>.

Apesar de sua etiologia desconhecida, fatores como ansiedade, estresse, doenças sistêmicas (diabetes, doenças autoimunes, dislipidemia, hipertensão, hepatite C), tabagismo e medicamentos foram associados à origem ou períodos de exacerbação dessa doença <sup>(10-12)</sup>.

O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento das principais características clínicas dos pacientes com diagnóstico de LPO e verificar a possível influência das características clínicas e microscópicas na gravidade da doença.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este foi um estudo observacional retrospectivo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (UEL): CAAE 83067518.8.0000.5231.

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de LPO atendidos no Ambulatório de Estomatologia de nossa instituição, no período de abril de 2016 a dezembro de 2019. Foram excluídos os casos com falta de informação nos prontuários e aqueles cujos cortes histológicos não foram encontrados. Informações como dados demográficos (idade, sexo), hábitos nocivos (tabagismo, etilismo), histórico médico (doenças pré-existentes, medicamentos em uso) e dados clínicos (sinais e sintomas, locais de envolvimento) foram coletados de prontuários por meio de um formulário padronizado. As biópsias sempre foram realizadas em áreas de estrias de Wickham e os espécimes foram processados para estudo histológico após fixação em formol tamponado a 10% e corados com hematoxilina-eosina. As lâminas histopatológicas de cada caso foram revisadas quanto à presença das principais características microscópicas como: hiperqueratose, acantose, projeções epiteliais, degeneração da camada basal, corpos de Civatte, infiltrado inflamatório linfocítico subepitelial.

Além da análise da presença das características acima, foi realizada análise morfométrica das seguintes características: hiperqueratose, espessura da camada epitelial, espessura e densidade do infiltrado linfocítico. Para isso, as imagens foram obtidas em um microscópio Leica DM750. A partir dessas imagens, as seguintes características foram medidas usando o software ImageJ (National Institutes of Health) da seguinte forma:

- A camada córnea e a espessura do infiltrado inflamatório foram determinadas pela média de 3 linhas consecutivas do limite superior para o inferior dessas camadas;
- A espessura epitelial foi determinada a partir de 3 linhas consecutivas do limite superior do epitélio até os limites inferiores das cristas epiteliais;
- Para determinar a densidade do infiltrado inflamatório, 3 imagens histopatológicas de cada caso foram obtidas aleatoriamente com aumento de 1000x.

Para esta análise morfométrica foi considerado o valor da média entre as 3 medidas de cada caso. Os dados foram analisados no programa Stata / SE 13.0 (StataCorp LP, TX, EUA). Para a análise estatística, os pacientes foram divididos em 2 grupos: líquen plano reticular e líquen plano erosivo. As comparações entre subgrupos de variáveis categóricas com subtipo de LPO foram calculadas usando o teste exato de Fisher. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para realizar o teste de normalidade. Para a comparação das variáveis quantitativas, foi realizado o teste t ou teste de Mann-Whitney. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## RESULTADOS

As informações foram coletadas de 32 pacientes, com média de idade de 54 anos variando de 23 a 75 anos, sendo 22 mulheres (68,75%) e 10 homens (31,25%). Treze (32,5%) pacientes apresentavam hábitos nocivos anteriores, sendo 4 (10,0%) fumantes, 8 (20,0%) ex-fumantes e 6 (15,0%) relataram consumo de álcool pelo menos uma vez por semana.

Vinte e oito (87,5%) pacientes tinham diagnóstico de doenças sistêmicas, sendo hipertensão a mais frequente em 37,5% dos casos, seguida de gastrite (35,0%), dislipidemia (20,0%), depressão (17,5%), hipotireoidismo (17,5%) e diabetes (10%). Outras doenças como asma, doença de Parkinson, síndrome do pânico, artrose, entre outras, foram relatadas com

menor frequência. Observa-se que vários pacientes apresentam doenças sistêmicas concomitantes. Em relação ao uso de medicamentos sistêmicos, os pacientes que relataram ter iniciado o uso após o diagnóstico de LPO foram classificados como não fazendo uso de medicamentos. Vinte e três (72,5%) pacientes relataram fazer uso de algum tipo de medicamento e as classes de medicamentos mais prevalentes foram anti-hipertensivos, estatinas e antidepressivos (32,5%, 15,0% e 15,0%, respectivamente). Dez pacientes (31,25%) relataram hábitos nocivos, incluindo tabagismo, etilismo e ex-tabagismo.

A maioria dos pacientes apresentava lesões exclusivamente na mucosa oral e manifestações extraorais foram relatadas em 2 casos (6,25%). Os subtipos clínicos encontrados foram classificados como reticulares em 14 pacientes (43,75%) e erosivos em 18 (56,25%). Em todos os casos as lesões apresentavam distribuição multifocal, a maioria em mucosa jugal, língua e gengiva (Figuras 1 e 2).



**Figura 1.** Líquen plano oral do tipo reticular acometendo a mucosa jugal.



**Figura 2.** Líquen plano oral do tipo erosivo acometendo a língua.

Comparando os dois grupos, reticular versus erosivo, de acordo com as características clínicas, verificamos que os pacientes que relataram hábitos nocivos anteriores desenvolveram menos a forma erosiva da doença (20% vs 70%;  $p=0,01$ ). Além disso, todos os casos

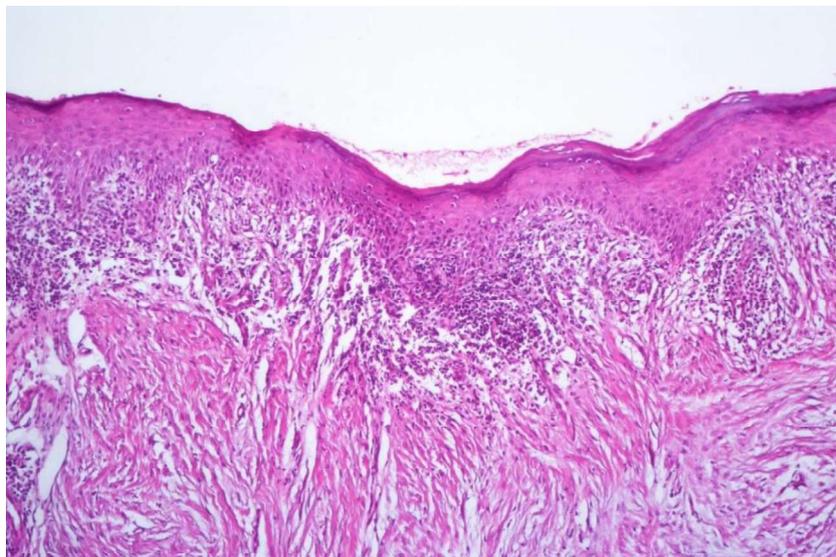
localizados em gengiva foram erosivos, apresentando-se como gengivite descamativa ( $p=0,001$ ). Todas as outras comparações não foram estatisticamente significativas e podem ser observadas na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Presença dos principais achados nos 32 pacientes de acordo com o subtipo clínico da doença.

	<b>Reticular</b>	<b>Erosivo</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>				
Feminino	9 (40.9%)	13 (59.1%)	22 (100%)	0.71
Masculino	5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)	
<b>Doenças sistêmicas</b>				
Sim	12 (50%)	12 (50%)	24 (100%)	1.0
Não	1 (33.33%)	2 (66.67%)	27 (100%)	
<b>Uso de medicação sistêmica</b>				
Sim	9 (45%)	11 (55%)	20 (100%)	0.45
Não	4 (57.14%)	3 (42.86%)	7 (100%)	
<b>Hábitos nocivos</b>				
Sim	8 (80%)	2 (20%)	10 (100%)	<b>0.01</b>
Não	5 (29.41%)	12 (70.59%)	17 (100%)	
<b>Acometimento da mucosa jugal</b>				
Sim	13 (44.83%)	16 (55.17%)	29 (100%)	1.0
Não	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	
<b>Acometimento da gengiva</b>				
Sim	0.00 (0%)	9 (100%)	9 (100%)	<b>0.00</b>
Não	14 (63.64%)	8 (36.36%)	22 (100%)	
<b>Corpos de Civatte</b>				
Sim	10 (41.67%)	14 (58.33%)	24 (100%)	0.49
Não	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)	
<b>Projeções epiteliais em “dentes de serra”</b>				
Sim	10 (55.56%)	8 (44.44%)	18 (100%)	0.12
Não	4 (28.57%)	10 (71.43%)	14 (100%)	
<b>Espessura da camada córnea (média)</b>				
	403.98	316.68	-	0.23
<b>Espessura do epitélio (média)</b>				
	526.69	502.71	-	0.63
<b>Densidade do infiltrado inflamatório (média)</b>				
	138.90	139.68	-	0.95
<b>Espessura do infiltrado inflamatório (média)</b>				
	345.50	374.15	-	0.71

Dados são apresentados em n(%) ou por média. Valores de p foram calculados pelo teste exato de Fisher ou Mann-Whitney ( $p<0.05$ ).

Na análise microscópica, todos os casos estão de acordo com os critérios diagnósticos modificados propostos por Cheng et al. (2016) para LPO: infiltrado em faixa ou irregular, predominantemente linfocítico na lâmina própria confinado à interface da lâmina própria do epitélio; degeneração liquefativa das células basais; exocitose linfocítica; e ausência de displasia epitelial ou alteração verrucosa da arquitetura epitelial (Figura 3).



**Figura 3.** Aspecto histopatológico de um líquen plano oral. Observe o infiltrado inflamatório subepitelial em forma de faixa (HE 40x).

Todos os casos apresentavam hiperqueratose, sem diferença entre os casos de líquen plano reticular ou erosivo ( $p=0,23$ ). A ausência de diferença entre os dois grupos também foi encontrada para espessura epitelial ( $p=0,63$ ), densidade do infiltrado inflamatório ( $p=0,93$ ) e espessura do infiltrado inflamatório ( $p=0,37$ ). Projeções epiteliais em “dentes de serra” foram encontrados em 18 casos (56,25%) e corpos de Civatte em 24 casos (75%), e nenhum deles teve relação com o subtipo clínico ( $p=0,16$  e  $p=0,70$ , respectivamente).

## DISCUSSÃO

Os dados demográficos e as características clínicas observados neste estudo foram semelhantes aos encontrados na literatura, reforçando a prevalência em pacientes do sexo feminino entre a 5ª e 6ª décadas de vida<sup>(12-17)</sup>. A presença de hábitos nocivos foi pequena nesta população. Alguns autores afirmam que não são fatores etiológicos para LPO, porém, dizem que principalmente o tabaco e o álcool têm sido considerados como fatores associados à transformação maligna do LPO<sup>(13, 15, 16)</sup>. Na nossa amostra, 32,5% dos pacientes apresentavam algum hábito prejudicial, mas não foram observados casos de transformação maligna.

A maioria dos estudos de LPO observou uma maior prevalência do subtipo reticular<sup>(13-15, 18, 19)</sup>. Apenas dois autores encontraram o subtipo erosivo como mais frequente<sup>(12, 17)</sup>. A maioria de nossos pacientes foi classificada como erosiva, provavelmente porque o

aparecimento de sintomas está relacionado ao aumento da procura por ajuda profissional. A mucosa jugal foi o local de acometimento mais comum, seguido pela língua e gengiva, conforme apontado na literatura <sup>(12-17, 19)</sup>. A gengivite descamativa é geralmente uma manifestação de distúrbios mucocutâneos imunologicamente mediados, principalmente LPO <sup>(20)</sup>. Em nosso estudo, todos os casos com envolvimento gengival eram erosivos, na forma de gengivite descamativa. Tovar et al. <sup>(14)</sup> relataram 25% dos casos de LPO com lesões extraorais concomitantes. Torrente-Castells et al. <sup>(13)</sup> relataram exatamente o mesmo percentual de casos com manifestação extraoral que em nosso estudo (6,2%).

Foi descrita uma associação entre LP e dislipidemia e componentes da síndrome metabólica, como hipertensão e diabetes, que pode ser explicada pela presença de um processo inflamatório comum <sup>(21-23)</sup>. A hipertensão foi o distúrbio sistêmico mais prevalente neste estudo, representando 37,5% dos casos, de acordo com estudos publicados anteriormente (21,0% a 44,0%) <sup>(12, 13, 15, 16, 22)</sup>. Hipercolesterolemia foi referida por 20,0% dos pacientes deste estudo, valor inferior ao encontrado na literatura, onde variou de 42,5% a 61,0% <sup>(21-23)</sup>. Apenas 10,0% dos pacientes relataram diabetes, valor intermediário ao observado em estudos anteriores (5,0% a 27,4%) <sup>(12, 15, 16, 24)</sup>.

Vários autores analisaram a relação entre patologias da glândula tireoide e o LPO, mas a causa dessa associação ainda não é clara <sup>(25-28)</sup>. Como o LPO é considerado uma doença autoimune, uma associação com outras doenças autoimunes, como tireoidite de Hashimoto, pode ser considerada. Essa comorbidade é a causa mais comum de hipotireoidismo inespecífico, onde a circulação de anticorpos tireoidianos pode contribuir para desencadear uma resposta autoimune na mucosa oral ou pele, levando ao desenvolvimento de lesões de LP <sup>(25, 26, 28)</sup>. Em nosso estudo encontramos alta prevalência de hipotireoidismo em pacientes com LPO, representando 17,5% dos pacientes, valor superior ao observado na literatura <sup>(22, 26, 27)</sup>.

Alguns autores relatam que 45,8% a 77% dos pacientes com LPO faziam uso de medicamentos sistêmicos, principalmente anti-hipertensivos e antidiabéticos. <sup>(15, 17, 19)</sup> Em nosso estudo, também encontramos uma alta porcentagem de pacientes em uso de medicação contínua (72,5%). A maioria deles é anti-hipertensivo. A correlação entre o uso de medicamentos sistêmicos e o LPO é duvidosa, seja como fator etiológico ou como exacerbação de lesões e sintomas. A literatura afirma que algumas classes de medicamentos, principalmente os anti-hipertensivos, AINEs e antidiabéticos, mais comumente utilizados, podem induzir a formação de lesões liquenoides <sup>(1)</sup>. Alguns estudos <sup>(15, 19)</sup> sugerem que o LPO em pacientes com hipertensão arterial sistêmica pode estar relacionado ao uso de anti-hipertensivos. Um dado interessante foi encontrado por Bonãr-Alvarez et al. <sup>(17)</sup>, em que relataram que pacientes que usavam dois ou mais medicamentos sistêmicos concomitantemente apresentavam predominantemente a forma erosiva da doença. Em nosso estudo, não encontramos associação entre o uso de medicação sistêmica contínua e o subtipo clínico de LPO.

A associação do tabagismo com o LPO não é claramente compreendida. A proporção de fumantes varia de 15% a 93%, embora nenhuma associação estatisticamente significativa entre LPO e tabaco possa ser comprovada <sup>(29)</sup>. Seoane et al. (2004) <sup>(30)</sup> relataram que o hábito de fumar não favorecia uma apresentação clínica particular de LPO. Gorsky et al. <sup>(31)</sup> relataram que mais pacientes com LPO reticular fumavam do que aqueles com LPO erosivo ( $p=0,002$ ). Alguns estudos afirmam que lesões cutâneas e ungueais por doenças cutâneas inflamatórias podem aparecer em pacientes que abusam do álcool <sup>(32-34)</sup>. Em nosso estudo, os pacientes que relataram hábitos prejudiciais anteriores apresentaram menos a forma menos erosiva da doença.

As características microscópicas do LPO incluem hiperqueratose, infiltrado principalmente linfocítico em forma de faixa na lâmina própria com alteração da degeneração das células basais. Achados adicionais incluem cristas epiteliais em “dentes de serra”, atrofia, acantose, depósito eosinofílico homogêneo na junção epitélio-tecido conjuntivo e ulceração. Em comparação com a doença cutânea, as lesões orais exibem menos frequentemente cristas da rede em dente de serra e mais frequentemente atrofia<sup>(35)</sup>. A presença de pinos de rede em dente de serra é considerada de suporte, mas não diagnóstica de LPO<sup>(1)</sup>. A presença de corpos Civatte (também conhecidos como coloides, hialinos ou citoides), que representam remanescentes enucleados de células epiteliais, é uma característica do LPO e dá suporte ao diagnóstico, mas também pode ser encontrada no lúpus eritematoso e outras dermatite de interface<sup>(36)</sup>. Em nosso estudo, as projeções em “dentes de serra” foram encontrados em 56,25% dos casos e corpos de Civatte em 75% dos casos, ambos sem relação com o subtipo clínico. Cheng et al. (2016)<sup>(1)</sup> relataram que os subtipos reticular e de placa geralmente exibem hiperqueratose, e o infiltrado inflamatório pode ser influenciado pelo tipo clínico. Pesquisas anteriores não conseguiram associar a extensão do LPO e a intensidade do infiltrado inflamatório<sup>(37)</sup>. Seoane et al. (2004)<sup>(30)</sup> também constataram que a gravidade do infiltrado inflamatório é independente da apresentação clínica do LPO, sugerindo que a atrofia epitelial e a presença de ulcerações são decorrentes exclusivamente de aspectos qualitativos do infiltrado inflamatório. Em nossa amostra, nenhuma das características microscópicas teve qualquer influência no subtipo clínico.

De acordo com nossos resultados e dentro dos limites do estudo, todos os casos de LPO com envolvimento gengival eram erosivos e as características microscópicas não parecem influenciar a gravidade clínica da doença.

## AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsa de iniciação científica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cheng YL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 122: 332-354, 2016.
2. Waal IVD. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14: E310-314, 2009.
3. Van der Meij EH, Van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med*, 32: 507-512, 2003.

4. Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, Fedele S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontol* 2000, 80: 105–125, 2000.
5. Neville BW, Damm D, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 3rd ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier; 2009.
6. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol*, 15: 127-132, 2011.
7. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Brit J Oral Maxillofac Surg*, 46: 15–21, 2008.
8. Eisen D, Carrozzo M, Sebastian JVB, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis*, 11: 338–349, 2005.
9. López-Jornet P, Parra-Perez F, Pons-Fuster A. Association of autoimmune diseases with oral lichen planus: a cross-sectional, clinical study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28: 895–899, 2014.
10. Spanemberg JC, Campillo MERR, Rey EMO, Devesa AE, Salas EJ, López JL. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence. *J Clin Exp Dent*, 10: 938-944, 2018.
11. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan K, Rajesh E. Oral lichen planus: An overview. *J Pharm Bioall Sci*, 7: S158-161, 2015.
12. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol*, 46: 207-214, 2002.
13. Torrente-Castells E, Figueiredo R, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 15: e685-690, 2010.
14. Tovu S, Parlatescu I, Gheorghe C, Tovu M, Costache M, Sardella A. Oral lichen planus: A retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 18: e201-206, 2013.
15. Lauritano D, Arrica M, Lucchese A, Valente M, Pannone G, Lajolo C, Ninivaggi R, Petruzzi M. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. *Head & Face Med*, 12: 18, 2016.
16. Miguel BF, Pires FR, Miranda AMMA, Santos TCRB, Netto JNS. Clinicopathological features of oral lichen planus patients diagnosed in a single Oral Medicine service in Brazil: a descriptive study. *Rev Bras Odontol*, 75: e1372, 2018.
17. Boñar-Alvarez P, Sayáns MP, Garcia-Garcia A, Chamorro-Petronacci C, Gándara-Vila P, Luces-González R, Otero Rey E, Blanco-Carrión A, Suárez-Peñaranda JM. Correlation

between clinical and pathological features of oral lichen planus: A retrospective observational study. *Medicine*. 98: 8, 2019.

18. Bandal V, Ashwinirani SR, Nayak A, Malik N, Sande A, Suresh KV. Analysis of association of systemic drugs in oral lichen planus lesions. *AJDDT*, 2: 44-52, 2015.

19. Pakfetrat A, Javadzadeh-Bolouri A, Basir-Shabestari S, Falaki F. Oral lichen planus: A retrospective study of 420 Iranian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14: E315-318, 2009.

20. Leao JC, Ingafou M, Khan A, Scully C, Porter S. Desquamative gingivitis: retrospective analysis of disease associations of a large cohort. *Oral Dis*, 14: 556-560, 2008.

21. Hirota SK, Moreno RA, dos Santos CHR, Seo J, Migliari DA. Analysis of a possible association between oral lichen planus and drug intake. A controlled study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16: E750-756, 2011.

22. Arias-Santiago S, Buendía-Eisman A, Aneiros-Fernández J, Girón-Prieto MS, Gutiérrez-Salmerón MT, Mellado VG, Naranjo-Sintes R. Cardiovascular Risk Factors in Patients with Lichen Planus. *Am J Med*, 124: 543-548, 2011.

23. Dreiherr J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Brit J Dermatol*, 161: 626-629, 2009.

24. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodríguez-Martínez A. Alterations in Serum Lipid Profile Patterns in Oral Lichen Planus. *Am J Clin Dermatol*, 13: 399-404, 2012.

25. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, García-Pola MJ. Prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con liquen plano oral (OLP). Características clínico-patológicas. *Med Oral*, 7: 121-129, 2002.

26. Muzio LL, Santarelli A, Campisi G, Lacaita M, Favia G. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: A novel association found. *Clin Oral Invest*, 17: 333-336, 2013.

27. Siponen M, Huuskonen L, Läärä E, Salo T. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 110: 319-324, 2010.

28. Kats L, Goldman Y, Kahn A, Goldman V, Gorsky M. Oral lichen planus and thyroid gland diseases: possible associations. *BMC Oral Health*, 19: 169, 2019.

29. Silverman Jr S, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow up of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 60: 30-34, 1985.

30. Seoane J, Romero MA, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, María Garcia-Pola J. Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. *Braz Dent J*, 15: 9-12, 2004.
31. Gorsky M, Epstein JB, Hasson-Kanfi H, Kaufman E. Smoking habits among patients diagnosed with oral lichen planus. *Tob Induc Dis*, 15: 103-108; 2004.
32. Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol*, 43: 1-18, 2000.
33. Naldi L, Parazzini F, Brevi A, Peserico A, Fornasa CV, Grosso G, Rossi E, Marinaro P, Polenghi MM, Finzi A. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Brit J Dermatol*, 127: 212-217, 1992.
34. Higgins EM, Vivier AWP. Cutaneous disease and alcohol misuse. *Brit Med Bulletin*, 50: 85-98, 1994.
35. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: A comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Scientific World J*, 2014: 742826, 2014.
36. Lage D, Pimentel VN, Soares TC, Souza EM, Metze K, Cintra ML. Perforin and granzyme B expression in oral and cutaneous lichen planus - a comparative study. *J Cutan Pathol*, 38: 973-978, 2011.
37. Bagán JV, Aguirre JM, Del Olmo JA, Milián A, Peñarrocha M, Rodrigo JM, Cardona F. Oral lichen planus and chronic liver disease: A clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 78: 337-342, 1994.