

INDICE

1.INTRODUZIONE	1
1.1.LICHEN PLANUS	1
<i>Epidemiologia del Lichen Planus Orale</i>	1
<i>Eziologia del Lichen Planus</i>	2
<i>Background genetico</i>	2
<i>Agenti infettivi</i>	3
<i>Traumatismi</i>	4
<i>Malattie sistemiche</i>	4
<i>Patogenesi del Lichen Planus</i>	6
<i>Meccanismi patogenetici</i>	6
<i>Cellule immunitarie coinvolte nella patogenesi del Lichen Planus orale</i>	8
<i>Fattori solubili coinvolti nella patogenesi del Lichen Planus Orale</i>	9
<i>Componenti epiteliali coinvolte della patogenesi di Lichen Planus Orale</i>	10
<i>Caratteristiche clinico patologiche del Lichen Planus orale</i>	11
<i>Segni e sintomi del Lichen Planus Orale</i>	13
<i>Scoring del Lichen Planus Orale</i>	14
<i>Istopatologia del Lichen Planus orale</i>	15
<i>Iter diagnostico del Lichen Planus orale</i>	16
<i>Evoluzione maligna del Lichen Planus orale</i>	17
<i>Terapia del Lichen Planus orale</i>	21
<i>Terapia topica</i>	22
<i>Terapia sistemica</i>	25
<i>Terapie biologiche per il Lichen Planus Orale</i>	27
<i>Follow-up del Lichen Planus Orale</i>	28
1.2.MALATTIA PARODONTALE	29
<i>La diagnosi della malattia parodontale</i>	33
<i>Terapia della malattia parodontale</i>	37
1.3.LICHEN PLANUS ORALE E MALATTIA PARODONTALE	38
2.SCOPO DEL LAVORO	39
3.MATERIALI E METODI	40
<i>Disegno di studio</i>	40
<i>Partecipanti</i>	40
<i>Criteri di inclusione</i>	41
<i>Criteri di esclusione</i>	42
<i>Criteri di uscita dallo studio</i>	43

<i>Protocollo di studio</i>	43
<i>Outcomes</i>	46
<i>Analisi statistica</i>	46
4.RISULTATI	51
<i>Flusso di partecipanti</i>	51
<i>Caratteristiche clinico-patologiche dei partecipanti allo studio</i>	52
<i>Outcomes</i>	56
5.DISCUSSIONE	60
6.BIBLIOGRAFIA	64

1. INTRODUZIONE

1.1.LICHEN PLANUS

Il termine lichen planus (LP) trae origine dal greco leichen, che significa “muschio degli alberi”, e dal latino planus, che significa “piatto”. Nel 1869, Erasmus Wilson fu il primo a descrivere la condizione di LP come una patologia infiammatoria che interessa la pelle, il cuoio capelluto, le unghie e le mucose, con una rara possibilità di evolversi in forma maligna (1). Il LP può coinvolgere i follicoli piliferi (lichen planopilaris), causando alopecia cicatriziale, le unghie, l’esofago e, più raramente, gli occhi, il tratto urinario, la mucosa nasale e la laringe (2). La variante orale, nota come lichen planus orale, è una patologia infiammatoria cronica che colpisce la mucosa orale, caratterizzata da ricorrenti episodi di remissione (3, 4, 5). Mentre le lesioni cutanee di LP sono generalmente autolimitanti e pruriginose, le lesioni orali tendono a essere persistenti, non soggette a remissione e possono causare disturbi (3).

Epidemiologia del Lichen Planus Orale

Il lichen planus orale colpisce circa lo 0,5% - 2% della popolazione adulta. La sfida principale nell'effettuare stime epidemiologiche accurate deriva dalla mancanza di approcci diagnostici standardizzati. La letteratura include vari studi epidemiologici, rivelando una notevole eterogeneità nell'incidenza di questa patologia nella popolazione. Tali sono stati condotti considerando quasi esclusivamente campioni di sesso femminile o maschile. Tali ricerche hanno evidenziato una maggiore prevalenza nel genere femminile, con un rapporto maschi/femmine compreso tra 1:1,5 e 1:2, e un'età media di insorgenza situata tra i 30 e i 60 anni (1, 3, 6). Il LP può coinvolgere simultaneamente

diverse aree anatomiche. In particolare, il 20% dei casi di LP genitale e il 15% dei casi di LP cutaneo sono stati associati al LP orale. Inoltre, si stima che il LP orale si manifesti nel 70-77% dei pazienti con LP cutaneo (1, 3, 7).

Eziologia del Lichen Planus

Attualmente, l'eziologia del LP orale non è del tutto chiara: è stato dimostrato come la disregolazione immunitaria cellulo-mediata, che colpisce l'epitelio squamoso stratificato, sia associata alla patogenesi del LP orale (4, 5, 8); inoltre, è stato ipotizzato che alcune cellule epiteliali presentino un antigene epidermico specifico per LP, la cui natura, tuttavia, rimane incerta. Infine, è stata riportata la presenza di differenti fattori predisponenti associati al LP orale e lesioni lichenoidi orali

I vari aspetti oggetto di studio nella determinazione delle cause scatenanti la patologia vi sono:

- Background genetico;
- Agenti infettivi;
- Fattori psicologici;
- Traumatismo;
- Patologie sistemiche (Virus dell'epatite C (HCV), Ipertensione e Diabete Mellito, Disfunzione tiroidea, Graft Versus Host Disease (GVHD)).

Background genetico

Il ruolo del background genetico nella patogenesi del LP orale sarebbe attribuibile alla presenza di diversi casi di familiarità (9); tuttavia l'associazione non risulta sufficiente a determinare con certezza il ruolo genetico nella patologia. In termini di associazioni HLA, è stato notato un aumento di HLA-B15, Bw57, B5, B7, BX, DR2 e una diminuzione della

frequenza di HLA-DQ1, DR4 e B18 (10). È stato dimostrato come i polimorfismi genetici di diverse citochine siano associati alla manifestazione clinica di LP. Le frequenze del genotipo UTR 5644 dell'interferone-gamma (IFN- γ) hanno mostrato un aumento significativo del numero di T/T omozigoti in un campione di pazienti affetti da LP orale rispetto ai controlli (11). È stato suggerito che il polimorfismo genetico del primo introne del gene promotore dell'IFN-gamma sia un importante fattore di rischio per lo sviluppo di lesioni orali di LP, mentre un aumento della frequenza dell'allele 308A TNF-alfa possa contribuire allo sviluppo di un ulteriore coinvolgimento cutaneo. Tuttavia, l'affermazione generale che il LP orale sia una malattia geneticamente determinata non è stata confermata e sono necessari ulteriori studi in diverse aree geografiche.

Agenti infettivi

Agenti batterici e virali sono stati studiati in associazione con il LP orale; tuttavia, le evidenze scientifiche attuali sono piuttosto scarse. I virus rappresentano la componente microbiologica maggiormente studiata in associazione al LP orale e possono essere distinti in due gruppi: Virus aneddoticamente associati al LP orale; Virus per i quali esiste abbondante documentazione di associazione con il LP orale. Al primo gruppo di virus appartengono il Varicella Zoster Virus (VZV), il virus di Epstein-Barr (EBV), il citomegalovirus (CMV), l'Herpes Virus-6 (HHV6), il papillomavirus umano (HPV) e il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Questi virus sembrerebbero essere associati ad una maggiore incidenza di lesioni da LP orale; tuttavia, mancano prove definitive per determinarne l'associazione con certezza. All'interno di questo gruppo di virus particolare attenzione merita l'EBV in quanto il suo recettore CD21 risulta sovra-espresso nel LP orale e una densità optometrica significativamente più alta di positività per

l'antigene EBV anti-antigene precedente (EA) è stata riportata in un campione di pazienti con LP orale rispetto ai controlli, nonostante non sia emersa alcuna differenza nella frequenza delle IgG per EBV, di IgM per EA e di Antigene nucleare-1 (EBNA) (12). È stato dimostrato come pazienti affetti da LP orale mostrino maggiori livelli di ansia, maggiore depressione e vulnerabilità ai disturbi psicologici rispetto ai pazienti sani (13). Inoltre, fra i pazienti con LP orale, quelli con manifestazioni cliniche erosive hanno mostrato punteggi di depressione più elevati rispetto ai pazienti con LP non erosivo (14). Oltre al disagio cronico che può provocare stress, i pazienti con LP orale hanno dimostrato di essere preoccupati per la possibilità di trasformazione maligna, per la natura contagiosa della malattia e la mancanza di materiale informativo disponibile per il paziente (15). Le riacutizzazioni del LP orale sono state collegate a periodi di stress psicologico e ansia (14). La correlazione tra fattori psicologici e il LP orale è ostacolata dalla difficoltà di determinare se le alterazioni psicologiche osservate costituiscano di per sé una causa diretta di LP orale o se rappresentino solamente una conseguenza della patologia.

Traumatismi

Il traumatismo in quanto tale non rappresenta un fattore eziologico del LP orale; tuttavia, è ritenuto un meccanismo attraverso il quale altri fattori eziologici possono esercitare i loro effetti (3).

Malattie sistemiche

Il LP orale è stato associato ad altre malattie sistemiche; quali il Virus dell'Epatite C (HCV), l'ipertensione ed il diabete mellito, disfunzioni tiroidee e Graft Versus Host Disease (GVHD). Insieme alla porfiria cutanea tarda e alla crioglobulinemia, è una delle

tre malattie dermatologiche associate ad infezione da HCV. In letteratura sono presenti numerosi studi, effettuati su varie popolazioni del mondo, circa la prevalenza di LP in pazienti HCV-positivi, pari al 1,6 – 20% (1). In particolare, la prevalenza sarebbe più omogenea nelle popolazioni dell'Asia orientale e sud-orientale e del Sud America rispetto alla popolazione Medio orientale ed Europea. L'associazione tra LP orale, diabete mellito e ipertensione è stata descritta per la prima volta da Grinspan in un piccolo gruppo di sette pazienti (16). La triade fu successivamente chiamata sindrome di Grinspan. Sebbene la sindrome di Grinspan possa essere visibile clinicamente, l'associazione tra le tre condizioni può rappresentare una scoperta casuale. Inoltre, piuttosto che una vera sindrome, si assiste alla comparsa di lesioni lichenoidi determinate dai farmaci usati per gestire l'ipertensione o il diabete (3). Di recente è stata ipotizzata un'associazione tra il LP orale e disfunzione tiroidea. In particolare, l'incidenza di ipotiroidismo è risultata superiore (10% vs 5%) in pazienti positivi rispetto ai controlli sani (17). Anche l'ipertiroidismo sarebbe stato associato ad una maggior prevalenza di LP orale; tuttavia, ad oggi mancano studi su una popolazione sufficientemente vasta da poter confermare una effettiva associazione. Infine, la cute rappresenta il bersaglio primario della GVHD cronica dove appare come un'eruzione lichenoidale o cambiamenti sclerodermici (5). Il coinvolgimento orale si verifica nel 33 – 75% dei pazienti con GVHD acuta e fino all'80% dei pazienti con GVHD cronica (18). La GVHD della mucosa orale assomiglia al LP orale sia clinicamente che istologicamente. Sebbene la specificità antigenica di LP e GVHD mucocutanea sia probabilmente distinta, è probabile che condividano meccanismi effettori immunologici simili con conseguente infiltrazione di cellule T, rottura della membrana basale epiteliale, apoptosi dei cheratinociti basali e malattia clinica (5).

Patogenesi del Lichen Planus

Il LP orale è caratterizzato da un infiltrato infiammatorio cronico di cellule T con degenerazione delle cellule basali, dalla presenza di degenerazione vacuolare, ipercheratosi o paracheratosi e di papille epiteliali irregolari con pattern a “dente di sega”. L’evento che determina il processo di degenerazione è ad oggi sconosciuto.

Meccanismi patogenetici

I meccanismi patogenetici possono essere distinti in meccanismi specifici e non specifici. I meccanismi specifici coinvolgono le cellule T e le cellule dendritiche attivate da antigeni specifici mentre nei meccanismi non specifici sono coinvolte le metalloproteasi (MMP), citochine e altre cellule immunitarie. Negli anni sono stati suggeriti differenti meccanismi patogenetici alla base della patologia; è stato inizialmente proposto che, in seguito di un’alterata espressione dell’antigene dei cheratinociti, una cellula T CD8+ nella sua attività routinaria di sorveglianza nell’epitelio possa incontrare per caso l’antigene dei cheratinociti (ipotesi dell’incontro casuale). In alternativa, la cellula T CD8+ può essere attratta nell’epitelio da chemochine derivate dai cheratinociti (ipotesi di “migrazione diretta”) (19). La migrazione delle cellule T attivate nell’infiltrato verso l’epitelio orale può essere mediata da molecole di adesione intercellulare e vascolare (ICAM-1 e VCAM) (20). Una iper-espressione di Molecola di Adesione Endoteliale dei Leucociti-1 (ELAM-1), Molecola di Adesione Intercellulare-1 (ICAM-1) e di Molecola di Adesione delle Cellule Vascolari (VCAM-1) da parte delle cellule endoteliali del plesso vascolare subepiteliale in prossimità delle lesioni da LP orale è stato dimostrato attraverso studi di immunohistochimica effettuati su campioni bioptici. La sovraespressione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali per periodi prolungati può rappresentare la base molecolare dell’isomorfismo reattivo osservato nei pazienti affetti da LP orale. Altri studi

hanno evidenziato come nel LP orale sia presente una sovraregolazione delle proteine della matrice extracellulare (ECM) della membrana basale epiteliale, inclusi il Collagene tipo IV e VII, la Laminina ed alcune integrine che potrebbero facilitare la migrazione delle cellule T. Inoltre, la secrezione di citochine (IL-2, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF- α) da parte dei cheratinociti svolgono una funzione chemiotattica per i linfociti che determinano la distruzione dei tessuti. Si ritiene che la risposta immunologica cellulo-mediata osservata nel LP orale, probabilmente scatenata da fattori endogeni o esogeni, provochi la produzione del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF- α) e interferone- γ (IFN- γ) e l'associazione di cheratinociti/cellule T/cellule dendritiche presentanti l'antigene (4, 5, 21). L'aumento della produzione di citochine TH1 è un evento chiave e precoce nel LP. Questo evento è, almeno in parte, geneticamente controllato, e il polimorfismo genetico delle citochine sembra determinare se le lesioni si svilupperanno nella sola bocca (associate all'IFN- γ) o sia nel cavo orale sia nella cute (associate al TNF- α) (11, 22). Il TNF- α può stimolare l'attivazione del fattore nucleare kappa B (NF- κ B) la cui espressione è risultata aumentata nel LP orale (23). Poiché la traslocazione di NF- κ B nei cheratinociti può indurre la produzione di diverse citochine infiammatorie, essa potrebbe essere parzialmente responsabile del caratteristico decorso cronico del LP orale simile ad altre malattie infiammatorie croniche come la psoriasi e l'artrite reumatoide (4). I costituenti cellulari e molecolari di questi eventi patogenetici saranno discussi in dettaglio nei paragrafi seguenti.

Cellule immunitarie coinvolte nella patogenesi del Lichen Planus orale

È stato confermato da numerosi studi come i linfociti T CD8⁺ siano tra le principali cellule che compongono l'infiltrato linfocitario delle lesioni da LP orale. Il ruolo dei

linfociti T è stato confermato, inoltre, dall'espressione delle chemochine e del recettore C-C per le chemochine di tipo 5 (CCR5) e del recettore CXC per le chemochine di tipo 3 (CXCR3), le quali sono maggiormente espresse nelle risposte cellulo-mediate di tipo TH1. Il ruolo dei linfociti T CD8+ sembra essere quello di innescare l'apoptosi dei cheratinociti all'interno delle lesioni da LP orale. Oltre ai linfociti T CD8+, a livello della lamina propria sono presenti anche cellule T helper CD4+ in grado di agire sia come helper sia come soppressore. I linfociti T CD4+ , stimolati da altri livelli di espressione di CD40, CD80 e dalla secrezione di IL-12 da parte delle cellule presentanti l'antigene (APC) con complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC di classe II), promuovono una risposta di tipo Th1 con conseguente aumento della secrezione di IL-2 e IFN- γ . Oltre alle cellule CD4+ sono state individuate anche altre cellule T identificate come Th17 CD4+ le quali producono IL-26, IL-22 e IL-17; tali interleuchine destano particolare interesse poiché, in diverse condizioni autoimmuni come la sclerosi multipla, la psoriasi e il lupus eritematoso, la loro secrezione incontrollata induce una forte risposta infiammatoria. Anche le cellule dendritiche hanno un ruolo importante nella risposta immunologica all'interno delle lesioni da LP, in quanto, grazie al loro ruolo sentinella, attivano le cellule T contro un determinato antigene. In particolare, è stata osservata una over-espressione di cellule di Langerhans, cellule dendritiche stromali e cellule dendritiche plasmacitoidi, all'interno dei tessuti affetti da LP orale. Le cellule di Langerhans sono state particolarmente studiate nelle lesioni da LP orale in quanto sono presenti in numero particolarmente aumentato a livello dello strato basale dell'epitelio dove esplicano la loro azione attraverso la presentazione dell'antigene al linfocita T attraverso molecole MHC di classe II determinando così una iniziale sensibilità all'antigene che protratta nel tempo si associa a una secondaria risposta immunitaria con

conseguente comparsa dei segni clinici della malattia. I mastociti, cellule di origine emopoietica in grado di presentare l'antigene ai linfociti T, attivandoli, e di andare incontro a degranolazione, sono localizzati prevalentemente in prossimità della lamina propria dei vasi sanguigni e in prossimità dei tronchi nervosi. La loro degranolazione è stata riscontrata in percentuale aumentata nei siti affetti da LP orale (60% vs 20%) rispetto ai siti con mucosa sana. I granuli mastocitari contengono al loro interno una serie di enzimi in grado di determinare l'attivazione delle MMP le quali sono coinvolte nella distruzione tissutale; oltre agli enzimi i granuli possono contenere mediatori pro-infiammatori come TNF- α i quali determinano un aumento dell'espressione delle molecole di adesione da parte delle cellule endoteliali determinando così una maggiore migrazione dei linfociti dai vasi sanguigni verso i tessuti più periferici. I macrofagi sono cellule di derivazione monocitaria aventi un ruolo fagocitario, distinguibili in due gruppi: macrofagi M1 ed M2, rispettivamente pro-infiammatori ed antinfiammatori. I macrofagi M1, in quanto produttori di agenti pro-infiammatori come TNF- α e IL-1 β , possono determinare una esacerbazione della manifestazione clinica del LP orale. La produzione di TNF- α da parte dei macrofagi, inoltre, può avviare l'apoptosi dei cheratinociti basali ed aumentare indirettamente il tasso di rottura della membrana basale da parte di MMP-9.

Fattori solubili coinvolti nella patogenesi del Lichen Planus Orale

Le MMP sono una famiglia di endoproteinasi le quali hanno come funzione principale la degradazione proteolitica delle proteine della matrice dei tessuti connettivali. La loro azione è regolata dall'azione di inibitori endogeni, come gli inibitori delle MMP (TIMP), i quali formano complessi stabili e inattivi. Nel LP orale la fonte primaria delle MMP è

probabilmente l'infiltrato immunitario; in particolar modo nei tessuti affetti è stato riscontrato un aumento delle MMP-9, MMP-2 e MMP-7 ed una riduzione dei TIMP determinando uno squilibrio che comporta una conseguente distruzione tissutale. Le chemochine sono una famiglia di citochine coinvolte nella segnalazione cellulare e nella mediazione delle risposte immunitarie. Tra le principali chemochine coinvolte nella patogenesi del LP orale vi è la chemochina CCL5, anche denominata RANTES, la quale appartiene alla famiglia delle chemochine CC ed è prodotto da varie cellule, tra cui linfociti T attivati, cellule epiteliali bronchiali, fibroblasti sinoviali reumatoidi, cheratinociti orali e mastociti. RANTES presenta un ruolo fondamentale nel reclutamento di linfociti, monociti, cellule natural-killer, eosinofili, basofili e mastociti. Inoltre, esso è in grado di interagire con i mastociti determinandone la degranulazione con conseguente rilascio di TNF- α e chimasi che a sua volta sovra-regolano la secrezione di RANTES.

Componenti epiteliali coinvolte della patogenesi di Lichen Planus Orale

I cheratinociti svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento dell'integrità della membrana basale epiteliale in quanto sono responsabili della secrezione di collagene di tipo IV e laminina V. La loro sopravvivenza è regolata da molteplici segnali che ricevono da parte della membrana basale, la quale, è così in grado, di prevenire l'insorgenza dell'apoptosi dei cheratinociti stessi. La mancanza di un adeguato ancoraggio dei cheratinociti alla matrice extracellulare (ECM) determina una forma di morte cellulare che prende il nome di "anoikis"; pertanto, una membrana basale intatta è fondamentale per il mantenimento dello stato di salute dei cheratinociti. I cheratinociti che vanno incontro a morte cellulare dovuta all'azione delle cellule T citotossiche CD8⁺ non sono in grado di esplicare la loro azione legata al mantenimento dell'integrità della membrana basale. Sia l'apoptosi dei

cheratinociti che la rottura della membrana basale sembrano essere causa della patogenesi del LP orale, e tale meccanismo ciclico sembra essere alla base della cronicità della malattia. L'apoptosi dei cheratinociti è una caratteristica comune che è stata rilevata nei risultati istopatologici delle lesioni da LP orale ed è considerato un importante criterio diagnostico di malattia. I meccanismi che determinano l'apoptosi dei cheratinociti nelle lesioni da LP vedono coinvolte le cellule T citotossiche CD8+ le quali sono in grado di determinare la morte dei cheratinociti attraverso la secrezione di TNF- α e la secrezione di granzima B, che entra nei cheratinociti attraverso i pori della membrana indotti dalla perforina. Entrambi questi meccanismi sono in grado di attivare la cascata delle caspasi all'interno dei cheratinociti con conseguente apoptosi dei cheratinociti stessi.

Caratteristiche clinico patologiche del Lichen Planus orale

Il LP orale è la condizione mucocutanea, autoimmune più comune a livello del cavo orale e colpisce circa l'1 – 2% della popolazione. Le lesioni da LP orale si presentano con maggior frequenza a livello di determinate aree quali la mucosa buccale, la lingua, la cresta alveolare e i tessuti gengivali; tuttavia, possono coinvolgere anche la mucosa labiale ed il vermiglio. Le lesioni che colpiscono il palato, il pavimento orale e il labbro superiore sono meno comuni. Le lesioni si presentano tendenzialmente in modo simmetrico bilaterale soprattutto a livello della mucosa buccale che rappresenta il sito più frequentemente coinvolto. Il loro aspetto è variabile da una forma reticolare, a placca, atrofica, erosiva, papulare, e/o bollosa e possono presentarsi singolarmente od in combinazione. La forma reticolare è la variante più comune ed è caratterizzata da lesioni bianche che appaiono come strie che prendono il nome di Strie di Wickham. Le lesioni reticolari raramente sono sintomatiche e spesso i pazienti non sono consapevoli della loro

presenza. La forma erosiva può presentarsi con eritema causato dall'inflammazione o assottigliamento epiteliale con formazione di ulcerazioni / pseudomembrane associate a strie cheratosiche reticolari che circondano la lesione. Le lesioni atrofico-erosive, a differenza delle forme reticolari pure, sono in genere sintomatiche; l'entità dei sintomi è fortemente variabile in relazione alla dimensione delle ulcerazioni e della loro localizzazione all'interno del cavo orale. La forma atrofico-erosiva in alcuni casi può essere confinato al solo tessuto gengivale e in tal caso prende il nome di gengivite desquamativa. Le sole lesioni erosive da LP sono simili a quelle osservabili in altre malattie vescicolo bollose come il pemfigo, pemfigoide, la malattia lineare da IgA e la gengivite da corpo estraneo, pertanto, in tali casi la diagnosi differenziale può essere difficoltosa e dovrà essere confermata dall'esame istologico. Le lesioni erosive in genere non regrediscono spontaneamente; pertanto, possono essere confuse con altre malattie vescicolo-bollose che si manifestano in maniera simile. Le forme a placca possono essere talvolta confuse con forme di leucoplachia in quanto appaiono come lesioni bianche, omogenee, lievemente rilevate generalmente a carico del dorso della lingua o della mucosa buccale. Anche le forme lichenoidi possono essere confuse con le forme di LP puro, tuttavia, le cause scatenanti la lesione sono nettamente differenti per cui è opportuno identificare con precisione quali sono le cause che determinano tali lesioni. Le principali forme cliniche di LP sono raffigurate in Figura 1.

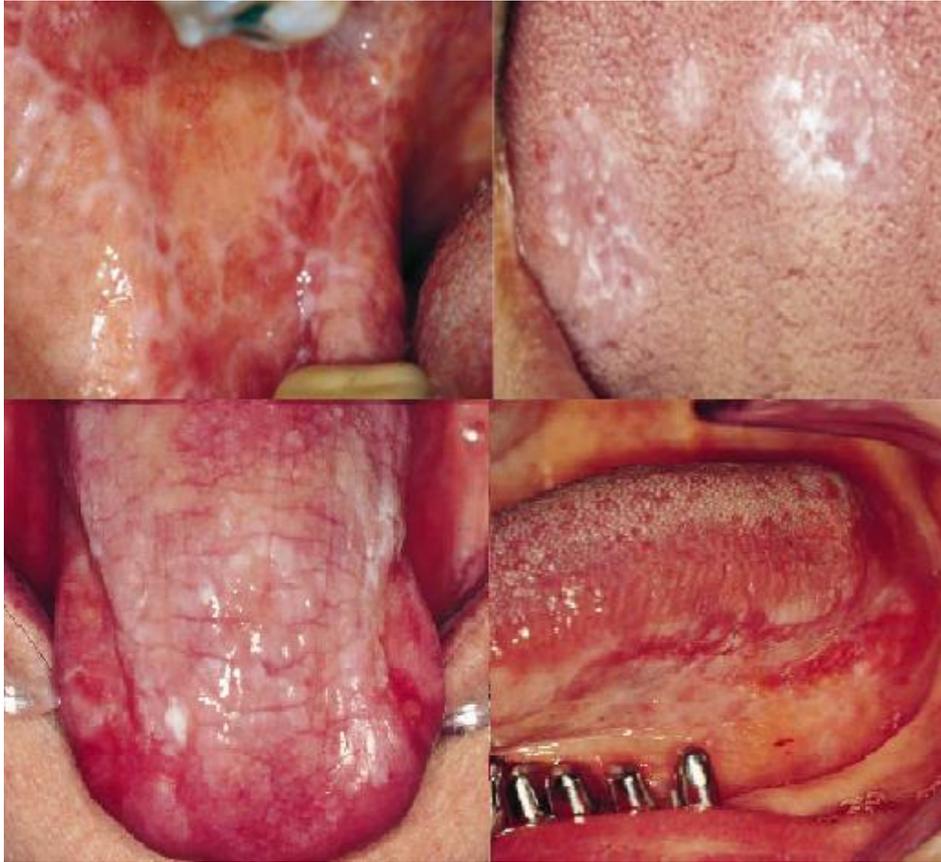


Figura 1. Principali forme cliniche di Lichen Planus: forma reticolare, a placca, atrofica ed erosiva. Patologia orale orientata per problemi: diagnosi differenziale e terapia (Fabrizio Montagna, Giuseppe Ferronato, Franco Martinelli). PROMOASS Edizioni.

Segni e sintomi del Lichen Planus Orale

I segni e i sintomi clinici del LP orale sono estremamente variabili; in molti casi l'insorgenza della malattia è insidiosa e i pazienti spesso non sono consapevoli della presenza della patologia a livello del proprio cavo orale. I sintomi possono variare anche a seconda del tipo di lesioni, ad esempio, alcuni pazienti possono riferire la presenza di rugosità a livello della mucosa, possono lamentare la presenza di macchie rosse o bianche sempre a carico della mucosa, possono manifestare una maggiore sensibilità della mucosa a contatto con cibi caldi o piccanti oppure la presenza di ulcerazioni. Il decorso della patologia è caratterizzato dall'alternarsi di periodi di riacutizzazione e remissione;

durante i periodi di riacutizzazione in genere c'è un aumento dei segni e dei sintomi clinici, mentre durante i periodi di quiescenza questi diminuiscono. Le fasi di riacutizzazione possono essere legate a fattori specifici come lo stress e i traumatismi indotti da protesi incongrue o cuspidi di elementi dentali troppo accentuate. In alcuni casi a livello della mucosa, dopo una fase di riacutizzazione della patologia, possono presentarsi delle pigmentazioni di colorito marrone – nero.

Scoring del Lichen Planus Orale

Ad oggi non esiste un sistema di punteggio universalmente accettato per definire la gravità della patologia. Diversi studi hanno proposto di utilizzare sistemi di punteggio basati su una scala di tre o cinque punti, i quali identificano da “nessuna malattia” fino a “malattia grave” (20,24). Altri sistemi di punteggio basano la gravità sul livello di coinvolgimento del sito (< 50 % vs >50 %) (25). Altri ancora hanno proposto di suddividere il LP orale in tre sottotipi clinici, più precisamente, reticolare, atrofico/eritematoso ed erosivo/ulceroso. In alcuni studi la cavità orale viene suddivisa in diversi siti secondari e a ciascun sito viene assegnato un punteggio di gravità della lesione che viene, infine, sommato per quantificare l'entità della gravità della patologia a livello del cavo orale. Uno dei principali vantaggi dell'utilizzo di un sistema di scoring è la capacità di poter misurare oggettivamente l'attività della malattia e i suoi cambiamenti nel tempo a livello dei vari siti del cavo orale. Oltre allo scoring basato sulla presenza di segni clinici è stato proposto di aggiungere anche misurazioni circa la percezione dolorosa da parte del paziente in modo da valutare con maggiore accuratezza l'entità della patologia.

Istopatologia del Lichen Planus orale

L'istologia delle lesioni da LP è stata descritta per la prima volta da Dubreuil nel 1906 e rivista nel corso degli anni. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha sviluppato una serie di criteri istopatologici, volti a semplificare la diagnosi istologica. I reperti istologici definiti comprendono la degenerazione liquefattiva delle cellule basali, la presenza di corpi colloidali (corpi di Civatte, corpi ialini e corpi citoidi), infiltrato linfocitario ed istiocitario a banda lungo l'interfaccia epitelio-connettivale, la maturazione citologica normale dell'epitelio, creste epiteliali con aspetto a dente di sega e ipercheratosi (ortocheratosi o paracheratosi). Nelle forme erosive, invece, l'epitelio superficiale presenta segni di ulcerazione (Figura 2). Ulteriormente ai criteri diagnostici, sono stati proposti anche criteri di esclusione nella diagnosi di LP orale, quali l'assenza di degenerazione liquefattiva delle cellule basali, la presenza di infiltrato infiammatorio policlonale, la presenza di anormale cheratinizzazione, la presenza di displasia, la presenza di creste epiteliali piatte e l'assenza di corpi colloidali.

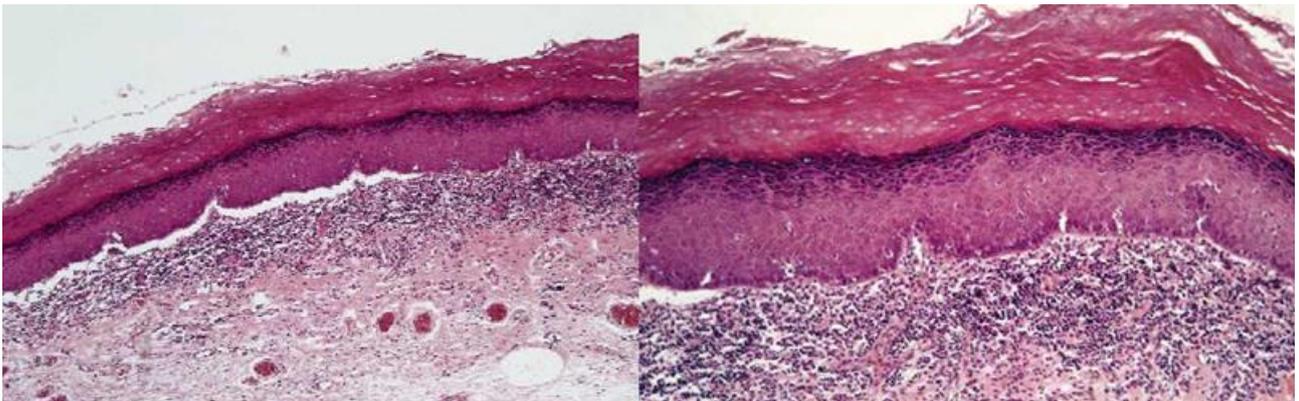


Figura 2. Principali caratteristiche istopatologiche di Lichen Planus: marcata ipercheratosi dell'epitelio e spiccato infiltrato flogistico nel corion; evidente allungamento acantotico dell'epitelio dello strato basale con aspetti talora a denti di sega ed infiltrato flogistico a banda del corion superficiale. Patologia orale orientata per problemi: diagnosi differenziale e terapia (Fabrizio Montagna, Giuseppe Ferronato, Franco Martinelli). PROMOASS Edizioni.

Iter diagnostico del Lichen Planus orale

La corretta diagnosi di LP orale prevede la conduzione di un'accurata anamnesi e di un esame clinico intraorale per la formulazione di una ipotesi clinica ed un esame bioptico per l'accertamento diagnostico istopatologico. L'anamnesi prevede un'attenta indagine relativa allo stile di vita del paziente, in particolare, l'assunzione di tabacco e di alcol e all'anamnesi farmacologica e sistemica del paziente. Inoltre, è necessaria la valutazione dei possibili segni e sintomi riportati dal paziente, che possono risultare estremamente sfumati, fino alla sensazione di dolore e sanguinamento nelle forme atrofico-erosive e vescicolo-bollose di malattia. All'esame obiettivo del cavo orale, le caratteristiche di simmetria e di bilateralità delle lesioni da LP orale sono, o almeno in parte, ritenute sufficienti per formulare una corretta diagnosi clinica soprattutto in co-presenza di lesioni cutanee classiche; tuttavia, per ottenere una diagnosi di certezza, è raccomandata l'esecuzione di una biopsia orale da sottoporre ad esame istopatologico che permette di valutare l'eventuale presenza di displasia e di caratteristiche di malignità della lesione stessa. Nei casi di localizzazione esclusivamente gengivale, la diagnosi clinica può essere difficoltosa; pertanto, in tali casi avvalersi delle tecniche di immunofluorescenza diretta può essere particolarmente utile ai fini diagnostici per escludere eventuali altre cause di lesioni gengivali come le malattie vescicolo-bollose. L'immunofluorescenza diretta di lesioni da LP orale è caratterizzata da un pattern lineare e un'intensa fluorescenza positiva per l'antifibrinogeno che evidenzia la zona a ridosso della membrana basale e i corpi Citoidi con marcatura positiva per l'immunoglobulina M. Per quanto riguarda i pazienti nei quali si sospetta una lesione di tipo lichenoidale è stato proposto di utilizzare patch test cutanei, utili per identificare gli allergeni responsabili delle reazioni allergiche di tipo I e IV. Le sostanze di prova contenute nei patch test vengono applicate sulla pelle normale del dorso

ed analizzate dopo 72 ore. Il paziente è considerato un patch test positivo per un allergene se sviluppa una reazione eritematosa vescicolare o ulcerativa nel sito di contatto.

Evoluzione maligna del Lichen Planus orale

Dal primo rapporto riguardante il rischio di trasformazione maligna del LP orale (26), numerosi studi hanno affrontato tale criticità, riportando tassi di trasformazione maligna compresi tra lo 0% e il 12,5% (27). Sebbene questi risultati sembrano supportare il carattere potenzialmente maligno del LP orale, l'argomento rimane ancora controverso. La prima revisione critica riguardante la trasformazione maligna del LP orale è apparsa nel Journal of Oral Pathology circa quattro decenni fa (28) e includeva dati pubblicati fino al 1977. I criteri proposti da Krutchkoff nel 1978 per poter stabilire se la lesione maligna avesse o meno origine da una lesione da LP erano:

- La diagnosi iniziale deve essere verificata con evidenza istologica che dimostri almeno le ultime due delle seguenti caratteristiche: ipercheratosi o paracheratosi; creste epiteliali a dente di sega; infiltrato linfocitario superficiale; degenerazione liquefattiva delle cellule basali;
- Anamnesi e follow-up: le caratteristiche cliniche ed istologiche della lesione dalla quale ha origine la trasformazione maligna devono essere adeguatamente descritte e devono essere presenti informazioni circa l'età e il sesso del paziente, la precisa localizzazione e l'aspetto clinico della lesione. La trasformazione della lesione deve aver avuto un follow-up adeguato (almeno 2 anni) con la registrazione di tutte le informazioni riguardanti il cambio di aspetto della lesione clinicamente rinvenuta;

- Esposizione al fumo: l'abitudine tabagica è una informazione che deve essere correttamente rilevata e documentata, fondamentale per poter distinguere tra una vera trasformazione maligna di una lesione orale da LP e l'insorgenza di un carcinoma orale convenzionale.

L'applicazione di tali criteri ha stimato che meno dell'1% dei casi di carcinoma orale, nella popolazione generale nel corso di circa 15 anni, sarebbe indiscutibilmente originato dalla trasformazione neoplastica maligna di lesioni da LP orale (28). Successivamente, altri studi, hanno riportato una maggiore incidenza di cancro orale nei pazienti affetti da LP orale, concludendo che esso dovesse essere considerato una condizione potenzialmente maligna con un tasso di trasformazione dello 0,5 – 2 % (29). Infine, l'OMS (30), ha raccomandato lo sviluppo di criteri diagnostici per differenziare tra LP orale lesioni lichenoidi orali, dichiarando che entrambe le lesioni dovrebbero essere considerate a rischio di trasformazione maligna fino a quando tali criteri non saranno disponibili. Nel 1985, Krutchkoff e Eisenberg (1985) hanno coniato il termine displasia lichenoidale (LD) per descrivere lesioni che assomigliano istologicamente al LP orale e che mostrano anche le caratteristiche della displasia. Hanno suggerito che il LP orale non ha alcuna predisposizione intrinseca a diventare maligna e che i casi riportati di trasformazione maligna siano dovuti alla mancata discriminazione tra LP orale e LD o alla mancata identificazione di un'esposizione concomitante a cancerogeni noti (31). La LD potrebbe corrispondere a due tipi di lesione: lesioni con caratteristiche cliniche simili al LP orale ma displasiche a livello istologico e quelle con caratteristiche microscopiche lichenoidi (in particolare l'infiltrazione linfocitica a banda) e caratteristiche cliniche che non assomigliano al LP orale classico (distribuzione unilaterale, assenza di lesioni reticolari) (32). Le lesioni del primo tipo potrebbero rappresentare una fase iniziale della

trasformazione maligna del LP orale, mentre il secondo tipo potrebbe rappresentare una lesione lichenoidale orale con sottostanti varie condizioni cliniche che possono avere un'istopatologia lichenoidale (32). Dal punto di vista clinico, i carcinomi orali che si sviluppano da lesioni da LP orale preesistenti, tendono a manifestarsi come lesioni cheratosiche esofitiche (33, 34), ma in alcuni casi possono anche mostrare modelli di crescita endofitica (33). Markopoulos et al. (1997) (35) hanno suggerito che una rapida espansione della lesione LP orale dovrebbe sollevare il sospetto di trasformazione maligna, ma Mignogna et al. (2001) (36) non hanno trovato né l'estensione né la gravità dei sintomi un utile indicatore di trasformazione, piuttosto hanno dimostrato come la perdita di omogeneità della lesione in un sito specifico sia maggiormente rilevante in termini di potenziale di trasformazione in senso maligno. Questo segno clinico è particolarmente utile quando è coinvolta solo una piccola area, poiché il LP orale, di solito, colpisce varie aree o un'area vasta. Un'importante caratteristica riferita della presentazione e del decorso clinico dei carcinomi che insorgono su LP orale è la loro tendenza alla molteplicità. La frequenza relativamente alta di localizzazioni intraorali multiple di secondi tumori primari in LP orale precedentemente diagnosticato può essere attribuita al fenomeno della cancerizzazione di campo e indica che LP orale può avere una predisposizione intrinseca allo sviluppo del tumore (37). Numerosi studi non sono stati in grado di identificare i fattori di rischio per lo sviluppo del cancro nei pazienti con LP orale (35, 38, 39, 40, 41); altri hanno proposto che la trasformazione carcinomatosa sia parte della storia naturale della malattia o sia attribuibile a fattori di rischio sconosciuti (40). Sono stati proposti diversi fattori di rischio per trasformazioni maligne del LP orale e tra questi vi sono le forme erosive (35, 38, 39, 40, 42, 43, 44), le lesioni della lingua, il sesso femminile (27), e l'età (dalla sesta alla settima decade di vita) (39, 42), ma nessuna

di esse ha ottenuto un accordo significativo tra i ricercatori (27). Un'altra questione rilevante nel contesto della trasformazione maligna del LP orale è l'inclusione dei pazienti esposti ad agenti cancerogeni tipici del carcinoma orale, in quanto sarà probabilmente impossibile distinguere tra la trasformazione causata dal tabacco e quella secondaria al LP orale; pertanto, alcuni autori raccomandano l'esclusione dei fumatori con LP orale dai loro studi (45, 46, 47). Tuttavia, questo impedirebbe l'identificazione del rischio moltiplicativo dato dal consumo combinato di tabacco e alcol. L'intervallo medio tra la diagnosi di LP orale e la diagnosi di cancro varia ampiamente da 20,8 mesi a 10,1 anni, sebbene il rischio massimo sia riportato tra 3 e 6 anni dopo la diagnosi (27). Il rischio di progressione maligna può anche aumentare con l'uso di agenti immunosoppressori. Sebbene non siano disponibili dati specifici nei pazienti con LP orale, è ben noto che il trattamento immunosoppressivo, che generalmente include corticosteroidi, ciclosporina e tacrolimus, è un fattore di rischio per il cancro (48). Un numero crescente di prove ora suggerisce che i glucocorticoidi possono agire come agenti anti-apoptotici nelle cellule epiteliali per promuovere la progressione del cancro (49). La scoperta che i corticosteroidi possono colpire direttamente la mucosa orale tramite il recettore per i glucocorticoidi (GR) espressa dai cheratinociti orali (50) può avere implicazioni cliniche salienti nella comprensione del potenziale maligno del LP orale. Tuttavia, altri autori ritengono che la terapia immunosoppressiva non aumenti il rischio di trasformazione (37, 39, 43, 51) e potrebbe addirittura ridurlo. Pertanto, è stato proposto che un microambiente ricco di citochine pro-infiammatorie possa essere particolarmente favorevole per la promozione neoplastica, suggerendo che trattamenti immunosoppressori più aggressivi contro la risposta infiammatoria del LP potrebbero ripristinare la normale sorveglianza immunitaria e interrompere la progressione neoplastica (44). È stato ipotizzato che la

trasformazione maligna del LP orale sia correlata o dipendente da una serie di stimoli molecolari originati dall'infiltrato infiammatorio (52). Pertanto, il microambiente infiammatorio sarebbe in grado di avviare la trasformazione in senso neoplastico nell'epitelio normale. In particolare, alcune molecole e radicali generati dalle cellule infiammatorie potrebbero agire come agenti mutageni per le cellule epiteliali o influenzare importanti meccanismi di regolazione del ciclo cellulare (27). Oltre a tale ipotesi, è stato anche suggerito che questo microambiente rappresenti un fattore predisponente e potenziante verso i cambiamenti molecolari causati da agenti cancerogeni ambientali convenzionali, come il tabacco e alcol (52). È interessante notare che il fumo ha recentemente dimostrato di alterare l'infiltrato infiammatorio in lesioni lichenoidi orali, riducendo l'espressione dei macrofagi, che a sua volta può influenzare la sorveglianza immunitaria e teoricamente i meccanismi di trasformazione maligna (53).

Terapia del Lichen Planus orale

Il trattamento del LP orale dovrebbe essere finalizzato al raggiungimento di obiettivi specifici dopo aver considerato il grado di coinvolgimento clinico, il tipo clinico predominante di lesioni, i sintomi del paziente e l'età. Le lesioni reticolari sono asintomatiche e generalmente non richiedono alcuna terapia ma solo l'osservazione di un eventuale cambiamento del loro aspetto nel tempo. Le lesioni atrofiche ed ulcerative invece necessitano di trattamento finalizzato ad alleviare i sintomi ma soprattutto devono essere attentamente monitorate nel tempo per valutare eventuali cambi di aspetto che possano far pensare ad una trasformazione maligna. Traumi meccanici o fattori irritanti come la presenza di margini dei restauri debordanti, superfici ruvide o protesi che si adattano male dovrebbero ricevere attenzione. Qualora si dovesse sospettare la presenza

di eruzioni lichenoidi è opportuno valutare attentamente l'anamnesi farmacologica del paziente poiché le reazioni di ipersensibilità potrebbero essere causate da farmaci specifici e una loro interruzione potrebbe comportare una progressiva scomparsa delle lesioni di carattere lichenoidi. Questo tipo di lesione, dovute a reazioni di ipersensibilità, dovrebbe essere sospettata qualora tali lesioni fossero confinate in stretta prossimità dei siti in cui sono presenti restauri e nei casi in cui le lesioni fossero monolaterali. Molte modalità terapeutiche sono state suggerite per il trattamento del LP orale, e ad oggi, la modalità più accettata e affidabile è rappresentata dall'uso di steroidi topici e, qualora non fossero particolarmente efficaci o la patologia fosse particolarmente estesa, si può procedere con l'utilizzo di corticosteroidi sistemici.

Terapia topica

Gli agenti più comunemente impiegati per il trattamento topico del LP orale sono i glucocorticoidi. Sono stati proposti diverse tipologie di corticosteroidi, quali: il Triamcinolone (corticosteroide a media potenza), il Fluocinolone acetone e Fluocinonide (corticosteroidi fluorurati) ed il Clobetasolo (corticosteroidi alogenati superpotenti). Sebbene i farmaci corticosteroidi topici siano particolarmente efficaci, il principale ostacolo al loro utilizzo nel cavo orale è la mancanza di aderenza alla mucosa per un periodo di tempo sufficiente. Per questo motivo, è preferibile utilizzare i corticosteroidi topici sotto forma di paste adesive da applicare mediante mascherine personalizzate. I corticosteroidi topici presentano scarsi effetti collaterali gravi poiché sono generalmente ben tollerati; tra gli effetti collaterali riportati in letteratura si possono annoverare candidosi secondaria, nausea, uso orale non tollerato, risposta refrattaria, atrofia della mucosa, secchezza orale, mal di gola, cattivo gusto, guarigione ritardata e

assorbimento sistemico (54, 55). In circa un terzo dei pazienti affetti da LP orale trattati con corticosteroidi topici è stato riportato lo sviluppo di una candidosi secondaria che necessita di un trattamento o di effettuare una terapia antimicotica preventiva. In particolare, soggetti fumatori, portatori di protesi mobili e/o che riferiscono xerostomia, l'uso sistemico e/o topico di antibiotici e l'utilizzo di corticosteroidi per l'asma risultano essere maggiormente predisposti (54). In alcuni pazienti l'utilizzo prolungato dei farmaci corticosteroidi può portare allo sviluppo di un'aumentata tolleranza al farmaco per cui la sua efficacia si riduce nel tempo. Oltre alle forme in gel, pomate e collutori, per le lesioni erosive intrattabili, sono state utilizzate iniezioni intralesionali di idrocortisone, desametasone, triamcinolone acetonide e metilprednisolone. Iniezioni frequenti di steroidi, tuttavia, sono dolorose, non sempre efficaci e possono comportare una dose sistemica indesiderata (4). Oltre alla somministrazione topica degli steroidi, possono essere indicati anche farmaci immunosoppressori topici. Gli inibitori della calcineurina sono agenti immunosoppressori di derivazione microbica che sono stati utilizzati principalmente nella medicina dei trapianti e nel trattamento delle malattie immuno-mediate. A questo gruppo di farmaci appartengono il tacrolimus, il pimecrolimus e la ciclosporina (56). In particolare, tali farmaci sono indicati in lesioni da LP orale sintomatiche che non rispondono ai corticosteroidi topici e per ridurre il rischio di effetti collaterali avversi da corticosteroidi. Come per i farmaci corticosteroidi topici, anche in questo caso, l'assorbimento sistemico è presente ma di bassa entità tale per cui, nella maggior parte degli studi effettuati, non si è rilevata la presenza di ciclosporina nel sangue periferico. La ciclosporina è tendenzialmente impiegata nel trattamento iniziale delle lesioni da LP orale. Tuttavia, non dovrebbe essere considerato un farmaco di prima scelta a causa dell'elevato costo del trattamento a lungo termine e della disponibilità di

alternative efficaci (5). Il Tacrolimus è un immunosoppressore macrolide derivato da *Streptomyces tsukubaensis*. È un inibitore relativamente selettivo della calcineurina ed è stato inizialmente sviluppato come agente sistemico per ridurre il rigetto dell'allotrapianto. Il tacrolimus ha la capacità di inibire l'attivazione delle cellule T a concentrazioni 10-100 volte inferiori rispetto alla ciclosporina. In particolare, il tacrolimus topico sembra penetrare meglio nella pelle rispetto alla ciclosporina topica (5, 56). Formulato per l'applicazione topica, in diverse concentrazioni (0,03%; 0,1%) nella gestione della dermatite atopica (AD), è stato approvato nel 2000 dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per l'uso nella AD da moderata a grave per i pazienti di età superiore ai 2 anni. Esso è particolarmente indicato per il controllo sintomatologico nelle forme erosive di LP orale refrattario (57). Il Tacrolimus sotto forma di unguento allo 0,1% si è dimostrato ben tollerato ed efficace nelle forme erosive non responsive a steroidi in forma topica (58). L'irritazione locale è l'effetto avverso più comune riportato (5, 56), mentre altri effetti collaterali, meno frequenti, includono disturbi transitori del gusto e mal di gola. Sebbene il tacrolimus topico sia efficace e ben tollerato, alcuni pazienti affetti da LP orale hanno notato riacutizzazioni subito dopo l'interruzione del trattamento; pertanto, ad oggi, mancano prove che dimostrino che il tacrolimus sia notevolmente superiore ai corticosteroidi topici per il trattamento del LP orale. Il pimecrolimus è derivato dal macrolide ascomicina e condivide la stessa proteina di legame cellulare (FK506-binding protein-12) del tacrolimus. Il pimecrolimus esplica la sua azione bloccando la trascrizione delle citochine e inibendo la via della calcineurina. Il pimecrolimus topico è una crema sviluppata specificamente per il trattamento dell'AD e approvata per il trattamento di pazienti con malattia da AD da lieve a moderata in pazienti di età superiore ai 2 anni. Esistono attualmente dati limitati sull'uso potenziale

del pimecrolimus topico per il trattamento della malattia della mucosa orale, con poche segnalazioni che ne suggeriscono l'efficacia nella gestione dei sintomi e delle erosioni/ulcerazioni (59). Nonostante i potenziali benefici legati alla somministrazione di tacrolimus e pimecrolimus, la FDA ha dichiarato l'aumentato rischio teorico di sviluppare tumori maligni in seguito ad un uso sistemico prolungato di tali farmaci in pazienti con psoriasi cutanea. Pertanto, negli Stati Uniti questi vengono commercializzati con l'avvertenza "Black Box". Tuttavia, attualmente, non è stata documentata alcuna evidenza che l'applicazione topica di tacrolimus sia associata a tale aumento del rischio (56). L'Agenzia europea per i medicinali, tuttavia, raccomanda l'uso intermittente di tacrolimus topico con la concentrazione più bassa possibile e solo per brevi periodi di tempo (56). Forme sistemiche e topiche di retinoidi sono state utilizzate nel trattamento del LP orale (5, 6). La tretinoina o l'isotretinoina topica è stata utilizzata per trattare forme atrofico-erosive di LP orale, mostrando notevoli miglioramenti clinici (60). Tuttavia, tali farmaci sono associati a frequenti effetti avversi e sono meno efficaci dei corticosteroidi topici (22).

Terapia sistemica

I corticosteroidi sistemici sono riservati esclusivamente a casi in cui gli approcci topici hanno fallito, in presenza di lesioni refrattarie alla terapia, lesioni erosive o eritematose, o LP orale diffuso che coinvolge anche altri distretti corporei come la pelle, i genitali, l'esofago o il cuoio capelluto (6, 22). Il prednisolone 40-80 mg al giorno è solitamente sufficiente per ottenere una risposta: la sua tossicità richiede che venga utilizzato solo quando necessario, alla dose più bassa e per il minor tempo possibile, in genere 5-7 giorni, con la raccomandazione di ridurre la dose gradualmente (22). Gli effetti avversi sono

possibili anche con cicli brevi, ma possono essere ridotti al minimo se i pazienti riescono a tollerare la stessa dose totale assumendola a giorni alterni. Gli inibitori sistemici della calcineurina sono associati a significativi effetti avversi, tra cui ipertensione, nefrotossicità e infezioni secondarie in relazione allo stato immunosoppressivo dei pazienti che in genere è correlato al dosaggio, ai livelli ematici e alla durata della terapia (56). Inoltre, il tacrolimus sistemico può aumentare il rischio di insorgenza di neoplasie maligne (ad es. tumori dell'orofaringe e della pelle) poiché agisce sopprimendo la sorveglianza immunitaria e inibendo la riparazione del DNA e l'apoptosi (61). Per tali motivi, gli inibitori sistemici della calcineurina non sono raccomandati per il trattamento del LP orale. L'azatioprina ha avuto successo come "agente risparmiatore degli steroidi" per LP cutaneo, e ci sono prove pubblicate limitate che suggeriscono che potrebbe avere un ruolo simile in quello orale recalcitrante (62). In generale, i risultati non sono migliori degli steroidi sistemici da soli o degli steroidi sistemici in combinazione con gli steroidi topici (32). Il dapstone è stato utilizzato nel trattamento del LP orale erosivo con qualche beneficio (63). Dovrebbe essere considerato come farmaco di seconda linea nei casi refrattari alla terapia a base di corticosteroidi. A seguito dell'utilizzo del dapstone stati segnalati effetti avversi significativi come l'emolisi, e pertanto il suo uso nel trattamento del LP orale, è generalmente sconsigliato (64). Il micofenolato si è mostrato come una promettente alternativa all'azatioprina come agente immunomodulante poiché presenta un migliore profilo di sicurezza nella gestione del rigetto del trapianto nei riceventi di trapianto di organi e nella GVHD, e quindi può essere un candidato per l'uso nel LP orale recalcitrante (65).

Terapie biologiche per il Lichen Planus Orale

La gestione di vari disturbi immuno-mediati è cambiata radicalmente con l'avvento delle terapie biologiche. I farmaci biologici sono progettati attraverso l'utilizzo delle tecniche di biotecnologia ricombinante e vedono come target alcuni particolari passaggi nella patogenesi delle malattie immuno-infiammatorie. Strutturalmente, i farmaci biologici includono proteine di fusione del recettore, anticorpi monoclonali e citochine ricombinanti. Funzionalmente, i farmaci biologici possono essere suddivisi in modulatori di cellule T o modulatori delle citochine (66). Vari farmaci biologici sono stati recentemente utilizzati per trattamento di malattie dermatologiche, come la psoriasi, e per le malattie reumatiche (67). Oltre alle patologie dermatologiche e reumatiche, ad oggi, anche altre malattie, tra cui la malattia di Behcet, la stomatite aftosica ricorrente, il pemfigoide benigno delle membrane mucose e il LP sono considerate potenziali candidate per l'utilizzo di farmaci biologici come terapia (68). L'utilizzo dei farmaci biologici come trattamento del LP orale è stato proposto dopo aver riscontrato un ruolo determinante delle cellule T e di fattori come il TNF- α nella patogenesi della malattia. Gli inibitori del TNF- α attualmente disponibili sono etanercept, infliximab e adalimumab, e tutti questi sono già stati approvati dalla FDA per il trattamento della psoriasi. I benefici clinici sono riconducibili non solo al successo del trattamento del LP con etanercept (69) ma anche dall'efficacia dell'adalimumab per il trattamento della cute e del LP orale (70). Inoltre, sono in corso diversi studi clinici per valutare la sicurezza e l'efficacia di etanercept nel trattamento del LP orale e cutaneo. Secondo la revisione di O'Neill e Scully (2013), i dati migliori, sebbene limitati, riguardano l'uso del modulatore delle cellule T alefacept. Le limitazioni sugli studi futuri con tali agenti includono la necessità di un uso continuo o intermittente della terapia anti-TNF- α per il controllo a lungo termine del LP orale e il fatto che i bloccanti del TNF- α hanno il potenziale per avviare eruzioni

lichenoidi (71). Questo probabilmente spiega la rarità delle segnalazioni di utilizzo di antagonisti del TNF nel LP fino ad oggi e può essere un ostacolo per un ulteriore utilizzo. Ulteriori preoccupazioni riguardano la potenziale riattivazione delle infezioni virali specie nei pazienti con LP e concomitante infezione da HCV (72).

Follow-up del Lichen Planus Orale

Il follow-up clinico, ogni 2 mesi fino ad una volta all'anno, è accettato come parte del monitoraggio a lungo termine dei pazienti con LP orale, ed è principalmente volto allo screening di eventuali cambiamenti che possono far pensare a una trasformazione maligna della lesione (41). Si raccomanda un monitoraggio minimo annuale (2, 6) anche se sarebbero ideali due / quattro visite annuali (3, 29, 73). In generale si raccomandano visite più frequenti per i pazienti con lesioni caratterizzate dalla presenza di displasia. Il rilevamento di cambiamenti clinici di una lesione durante le visite di follow-up richiede necessariamente l'esecuzione di una o più biopsie e l'accorciamento degli intervalli di follow-up (74). Per quei pazienti che sviluppano OSSC, Mignogna et al. (2002) (75) hanno proposto un più rigoroso follow-up dei pazienti con visite di controllo ogni 2 mesi durante il periodo da 5 a 9 mesi dopo la diagnosi di carcinoma orale, in particolare quando il rischio di metastasi o secondo tumore primario è massimo. Gli stessi autori hanno successivamente riferito che un programma di tre esami di follow-up all'anno consente di rilevare la trasformazione maligna negli stati intraepiteliali precoci o microinvasivi, che generalmente hanno una prognosi migliore (41).

1.2.MALATTIA PARODONTALE

La malattia parodontale comprende tutti quei processi patologici che interessano il tessuto di sostegno del dente, quali il tessuto gengivale, il legamento parodontale e l'osso alveolare, chiamati collettivamente parodonto. Le forme più frequenti comprendono la gengivite placca indotta e la parodontite. La gengivite placca indotta è una risposta infiammatoria dei tessuti gengivali causata dall'accumulo di placca batterica sul margine gengivale. Se la placca batterica non viene rimossa per giorni o settimane, l'infiammazione può diffondersi al di sotto del margine con conseguente perdita di simbiosi tra il biofilm e la risposta immuno-infiammatoria ospite, portando allo sviluppo di una disbiosi incipiente. I dati epidemiologici indicano come la gengivite placca indotta sia prevalente nelle popolazioni dentate di tutte le età e come tale patologia sia considerata la forma più comune di malattia parodontale (76). Alterazioni precoci dello stato di salute gengivale non sono rilevabili clinicamente, mentre nelle forme più avanzate della patologia, i segni clinici ed i sintomi diventano più evidenti; tuttavia, la loro intensità varia fra gli individui e fra i siti della stessa dentatura. I classici esiti clinici della gengivite placca indotta sono rappresentati da alterazioni del colore, delle dimensioni, del volume, della consistenza e del profilo gengivale causate dall'eritema e dall'edema o dalla fibrosi tissutale, il sanguinamento al sondaggio e / o allo spazzolamento, la dolorabilità allo spazzolamento e la presenza di alitosi. Le caratteristiche universali delle patologie gengivali sono: segni clinici e sintomi dell'infiammazione limitati alla gengiva marginale senza coinvolgimento dell'apparato di attacco dentale e della mucosa cheratinizzata, reversibilità della patologia in seguito a rimozione del fattore eziologico, presenza di placca dentale in grado di avviare e / o aggravare la severità della lesione, livelli di attacco parodontale stabili su un parodonto sano oppure su un parodonto stabile ma ridotto (77).

Studi sperimentali sulla gengivite umana hanno confermato l'eziologia batterica della gengivite placca indotta. Le specie microbiche specificatamente associate alla salute gengivale includono *Streptococcus sanguis* e *Fusobacterium naviforme*, mentre i batteri coinvolti nell'eziologia della gengivite includono specie di *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Veillonella* e *Treponema*; sebbene non sia stata identificata una flora microbica patognomonica. Ulteriori fattori di rischio possono favorire la patogenesi della malattia gengivale. Fra i fattori di rischio locali si annoverano: la presenza di anomalie dentarie, come perle di smalto e gocce di cemento, la presenza di ricostruzioni incongrue, fratture radicolari e riassorbimenti radicolari cervicali, che favoriscono l'accumulo e la ritenzione di placca o accrescono la suscettibilità del tessuto gengivale all'attacco microbico. Fra i fattori di rischio sistemici rientrano: alterazioni del sistema endocrino (pubertà, gravidanza, ciclo mestruale, diabete mellito), terapie farmacologiche, patologie sistemiche (discrasie ematiche) e stati di malnutrizione (avitaminosi) che possono modificare la risposta immunitaria ospite (78). L'infiammazione tende a diffondersi a tutta la gengiva senza progredire necessariamente in parodontite. Il grado di risposta dell'ospite, la sua predisposizione, determinerà l'instaurarsi o meno della parodontite. La parodontite è una malattia infiammatoria multifattoriale a carico del parodonto, in cui la placca batterica costituisce un fattore necessario ma non sufficiente alla manifestazione fenotipica della malattia. La malattia parodontale rappresenta un problema di salute globale che colpisce la maggior parte della popolazione adulta dopo i 35 – 40 anni di età. Attribuire un valore preciso della distribuzione della malattia nel mondo non è semplice, i dati sono influenzati da disuguaglianze sociali e da fattori comportamentali; tuttavia, si stima che la popolazione mondiale affetta da malattia parodontale sia tra il 20 – 50%, mentre la prevalenza della

parodontite superi il 10% della popolazione mondiale, rendendola l'undicesima malattia più diffusa al mondo. La prevalenza complessiva tende ad aumentare con l'età mentre l'incidenza mostra una rapida progressione negli individui adulti di età compresa tra i 50 ed i 60 anni (79). Tale condizione si differenzia dalla gengivite placca indotta perché la perdita di attacco connettivale non è reversibile. I segni clinici ed i sintomi tipici sono rappresentati da: alterazione del colore, della consistenza e del volume gengivale, sanguinamento al sondaggio, ridotta resistenza al sondaggio dei tessuti molli marginali, perdita di livello di attacco al sondaggio, recessione del margine gengivale ed il riassorbimento di osso alveolare. I possibili esiti funzionali sono rappresentati dalla migrazione e mobilità dentale, esposizione delle forcazioni radicolari, estrusione passiva e possibile perdita degli elementi dentari (80). La distruzione delle strutture di sostegno del dente è il risultato dell'inefficace azione dei sistemi di difesa dell'ospite in risposta all'accumulo della placca microbica. Infatti, la parodontite è una patologia ecogenetica che risulta dall'interazione fra ambiente e substrato genetico del paziente; pertanto, la perdita dell'equilibrio fra la flora microbica e la risposta immunitaria ospite risulta determinante per la manifestazione della malattia. Questo processo patogeno è variabile per estensione ed intensità da soggetto a soggetto e fra i differenti siti della stessa dentatura, in relazione alla suscettibilità individuale. La presenza esclusiva di microrganismi patogeni non è sufficiente per la manifestazione della patologia, sebbene sia necessaria, e la quota batterica non è direttamente proporzionale alla severità della malattia. La flora microbica è prevalentemente composta da anaerobi Gram negativi ed i principali agenti eziologici responsabili di malattia parodontale appartengono al complesso arancione e rosso secondo Socransky 1998. Ulteriori fattori di rischio, modificabili e non modificabili, sono rappresentati dalle malattie sistemiche, come i

disordini immunologici, i disordini metabolici (diabete mellito), le patologie ematologiche, le patologie istiocitarie e la malnutrizione; le terapie farmacologiche; il fumo; l'abuso di alcol; la sedentarietà; lo stress; e la predisposizione genetica (81). Il fumo di tabacco è uno dei fattori di rischio più importanti per la parodontite. Soggetti fumatori presentano una probabilità 3 volte aumentata di sviluppare una forma severa di malattia parodontale rispetto ai non fumatori. Il fumo di tabacco comporta un aumento considerevole di perdita di osso alveolare e una significativa prevalenza di perdita dentale. Inoltre, esso influenza negativamente gli esiti clinici dei trattamenti parodontali, topici e sistemici, che un paziente può ricevere (82). Fra i fattori di rischio sistemici, il diabete mellito è uno dei più studiati nell'esordio e nella progressione della malattia parodontale. Lo scarso controllo glicemico è associato ad un aumento della prevalenza e della gravità della parodontite e viceversa. Nei pazienti diabetici affetti da parodontite, i fluidi crevicolari gengivali e salivari presentano concentrazioni molto elevate di citochine pro-infiammatorie, che aumentano lo stress ossidativo critico per l'infiammazione cronica, rispetto agli individui non diabetici con parodontite (83). Anche, l'ereditarietà emerge come uno degli elementi che aumenta la suscettibilità di alcuni individui a sviluppare la malattia. Si è ipotizzato che l'ampia variabilità tra diverse popolazioni razziali ed etniche sia il risultato della complessa interazione tra fattori genetici, ambientali e demografici (81). Infine, alcuni farmaci possono essere implicati nell'insorgenza di problematiche che rendono la mucosa orale maggiormente suscettibile ad infezioni. Terapie poli-farmacologiche, specie con antidepressivi, antistaminici e corticosteroidi, possono provocare secchezza delle fauci riducendo al minimo il flusso salivare (84); altri come le ciclosporine e la fenitoina; invece, possono provocare una condizione di ipertrofia gengivale che rende più difficile la rimozione della placca e ne

facilità l'accumulo, con rischio aumentato di infiammazione gengivale o aggravare ulteriormente la malattia parodontale se già esistente (81).

Per quanto riguarda il genere femminile, l'aumento del rischio di sviluppo di malattia parodontale sembrerebbe essere correlato a cambiamenti ormonale. Le donne possono riscontrare delle infiammazioni gengivali prima del ciclo mestruale e durante l'ovulazione. La causa sarebbe attribuibile ad un alto livello di progesterone che limita la riparazione delle fibre collagene e causa la dilatazione dei vasi sanguigni (85). Durante la gravidanza possono manifestarsi alterazioni gengivali, tuttavia sono manifestazioni infiammatorie transitorie che si risolvono poco dopo il parto senza causare danni ai tessuti parodontali. Infine, dopo la menopausa si assiste ad una carenza di estrogeni che causando una riduzione della densità ossea che può compromettere la salute dell'osso alveolare (86).

La diagnosi della malattia parodontale

La visita parodontale si compone dei seguenti elementi: anamnesi, esame obiettivo, esami radiografici, esami di laboratorio. L'acquisizione dell'anamnesi patologica, remota e prossima, del paziente è un passo fondamentale nella diagnosi di malattia parodontale. Ciò consente l'identificazione di possibili fattori di rischio sistemici o ambientali che influenzano l'insorgenza e la progressione della parodontite, specie il fumo, le malattie sistemiche e le terapie farmacologiche. L'esame obiettivo si basa essenzialmente sull'osservazione e sulla ispezione dei denti e dei tessuti gengivali e mucosi peri-dentali, sulla accurata valutazione dell'igiene orale del paziente e sul sondaggio parodontale. L'osservazione e l'ispezione consentono di annotare la formula dentale, la posizione degli elementi dentari, lo stato dei tessuti molli e ogni altra caratteristica ritenuta rilevante per il processo diagnostico. La valutazione dell'igiene orale è determinante per la diagnosi

(rapporto relativo fra quantità di placca batterica rilevata e gravità delle lesioni parodontali) e per la formulazione di un corretto piano di trattamento, in cui le modificazioni delle abitudini igieniche del paziente giocano un ruolo fondamentale. La valutazione completa dello status parodontale comprende l'analisi diversi parametri clinici, tra cui l'indice del biofilm, la profondità di sondaggio parodontale, la presenza di sanguinamento al sondaggio, la presenza di recessioni gengivali, di deformità mucogengivali, il coinvolgimento delle forcazioni, la mobilità dei denti e la presenza di trauma oclusale. Nel contesto della valutazione parodontale iniziale, gli esami radiologici endorali devono essere effettuati nei casi o nelle zone in cui rappresentano un complemento utile all'esame obiettivo e permettono di acquisire nuove informazioni per la diagnosi e/o il piano di trattamento. Un esame radiografico completo è utile per determinare l'estensione della perdita di osso alveolare, sia in senso orizzontale che verticale. Secondo le linee guida del Workshop mondiale del 2017 sulla classificazione delle malattie e condizioni parodontali e perimplantari, la nuova classificazione della parodontite è basata su un sistema multidimensionale di stadiazione e classificazione. La stadiazione riflette la gravità della malattia al momento della presentazione iniziale e la complessità della sua gestione. Inoltre, il grading è utilizzato come indicatore del tasso di progressione della parodontite, il quale è determinato mediante l'anamnesi e la valutazione della presenza di fattori di rischio specifici per la parodontite (87). La classificazione per estensione (staging) e gravità (grading) della malattia parodontale, dell'American Academy of Periodontology e dalla European Federation of Periodontology, 2017, è riportata in Tabella 1 e 2.

Stadio		Stadio I	Stadio II	Stadio III	Stadio IV
Severità	CAL interdentale nel sito di maggior perdita	1 – 2 mm	3 – 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Perdita osso radiografico	Terzo coronale (< 15%)	Terzo coronale (15% - 33%)	Estesa fino al terzo medio o apicale della radice	Estesa fino al terzo medio o apicale della radice
	Perdita dei denti	Nessuna perdita di denti dovuta a parodontite	Nessuna perdita di denti dovuta a parodontite	Perdita di ≤ 4 denti dovuta a parodontite	Perdita di ≥ 5 denti dovuta a parodontite
Complessità	Locale	PD max ≤ 4 mm Perdita ossea prevalentemente orizzontale	PD max ≤ 5 mm Perdita ossea prevalentemente orizzontale	In aggiunta allo stadio II di complessità: PD max ≥ 6 mm Perdita ossea verticale ≥ 3 mm Forcazione di II o III classe Difetto di cresta moderato	In aggiunta allo stadio III di complessità: Necessità di riabilitazione completa per disfunzione e masticatoria Trauma occlusale secondario (grado di mobilità ≥ 2)

					Severi difetti di cresta Collasso del morso, deviazioni e aumento < 20 denti (10 coppie opposte)
Estensione e distribuzione	Aggiungere allo stage come descrittore	Per ogni stadio, descrivere l'estensione come localizzata (< 30% dei denti coinvolti), generalizzata, o pattern molare / incisivo			

Tabella 1. Staging della malattia parodontale, American Academy of Periodontology e dalla European Federation of Periodontology, 2017. CAL: livello di attacco clinico; PD: Probing Depth.

Grading			Grado A: progressione lenta	Grado B: progressione moderata	Grado C: progressione rapida
Criteri primari	Evidenze dirette di distruzione	Dati longitudinali (perdita d'osso radiografica o di attacco clinico)	Nessuna perdita in 5 anni	< 2 mm in 5 anni	≥ 2 mm in 5 anni
	Evidenze indirette di progressione	% perdita osso/età	< 0,25	0,25 – 1,0	≥ 1,0
		Fenotipo	Spesso biofilm (depositi con scarso livello di distruzione)	Distruzione commisurata ai depositi di biofilm	Distruzione superiore alle attese in base ai depositi di biofilm

Modificatori di grado	Fattori di rischio	Fumo	Non fumatori	< 10 sigarette/dì	≥ 10 sigarette/dì
		Diabete	Normoglicemico/no diagnosi di diabete	HbA1c < 70% in pz con diabete	HbA1c ≥ 70% in pz con diabete

Tabella 2. Grading della malattia parodontale, American Academy of Periodontology e dalla European Federation of Periodontology, 2017.

Prevenzione della malattia parodontale

L'OMS consiglia l'adozione di strategie integrate di sanità pubblica per la prevenzione della malattia parodontale, basate su un approccio che consideri i fattori di rischio comuni. Elementi come il fumo, lo stress e un basso status socioeconomico sono correlati alla malattia parodontale e ad altre patologie croniche sistemiche. Pertanto, l'inclusione di strategie preventive per le malattie orali nelle iniziative di prevenzione delle patologie sistemiche croniche può contribuire a ridurre l'impatto delle malattie a livello di popolazione (88). Una corretta igiene della bocca, l'utilizzo di uno spazzolino regolare e implementando l'uso del filo interdentale sono i più efficaci metodi nel prevenire le malattie orali e la parodontite. Dato il ruolo e la prevalenza del fumo nella patogenesi della malattia parodontale, interrompere l'abitudine tabagica potrebbe prevenire una notevole percentuale di casi di parodontite. La cessazione del fumo non solo arresta ulteriori sviluppi della malattia parodontale, ma può anche limitare la distruzione del tessuto parodontale e promuovere gli esiti clinici delle terapie parodontali (89). Infine, sebbene la dieta sia un fattore più rilevante per la prevenzione della carie rispetto alla malattia parodontale, una cattiva alimentazione può portare ad una rapida progressione della malattia influenzando i tessuti parodontali. Una carenza di vitamina C ed E influenza negativamente la malattia parodontale in quanto hanno entrambe proprietà antiossidanti

che aiutano a ridurre i livelli di radicali liberi dell'ossigeno riducendo lo stress ossidativo (90).

Terapia della malattia parodontale

Il raggiungimento di un'adeguata assistenza domiciliare è fondamentale per prevenire la malattia parodontale e garantire il successo della terapia parodontale, contribuendo così alla conservazione a lungo termine della salute dentale. I medici sono chiamati ad educare i pazienti sull'importanza della rimozione efficace del biofilm dentale, soprattutto prima di iniziare i trattamenti parodontali attivi. L'importanza di tale assistenza dovrebbe essere enfatizzata durante tutte le fasi del trattamento parodontale (91). Dopo il controllo del biofilm, la fase successiva prevede la detartrasi e la levigatura radicolare nei siti con profondità di sondaggio parodontale pari o superiore a 5 mm. Questa procedura deve essere eseguita insieme alla correzione dei fattori locali, all'estrazione dei denti senza speranza e al trattamento delle lesioni cariose attive. L'anestesia locale è raccomandata per garantire il comfort del paziente durante l'ablazione e la levigatura radicolare. Strumenti automatizzati, come ablatori piezoelettrici o ultrasonici, possono essere utilizzati in combinazione con strumenti manuali per rimuovere il biofilm e il tartaro sottogengivale. È importante valutare la rimozione del tartaro sottogengivale utilizzando esploratori parodontali e radiografie intraorali postoperatorie. Per pazienti con parodontite grave, l'uso aggiuntivo di antibiotici sistemici può essere preso in considerazione, con risultati positivi riportati in studi clinici (92). Considerando le prove limitate a sostegno della superiorità di un regime posologico specifico, i medici dovrebbero valutare l'utilizzo del dosaggio più elevato per il minor periodo possibile per ridurre il rischio di resistenza agli antibiotici. Per profondità di sondaggio parodontale

significative in un sito localizzato, l'uso di antibiotici somministrati localmente o antimicrobici può essere considerato (91).

1.3 LICHEN PLANUS ORALE E MALATTIA PARODONTALE

L'interesse crescente nella comunità scientifica e odontoiatrica si è focalizza sulla relazione tra il LP orale e la malattia parodontale. Recenti studi hanno investigato l'eventuale interazione tra le manifestazioni orali del LP e le condizioni parodontali, avanzando l'ipotesi che la presenza del LP orale possa accrescere il rischio di sviluppare o aggravare la severità della parodontite. Alcuni studi caso-controllo hanno dimostrato come la presenza di LP orale in pazienti affetti da malattia parodontale possa peggiorare i parametri clinici dei pazienti, rispetto a soggetti con malattia parodontale ma senza LP orale. In particolare, sono stati osservati maggiori livelli di sanguinamento al sondaggio (BOP), livelli di perdita di attacco clinico (CAL) più elevati (93, 94) e depositi di placca e tartaro significativamente maggiori nei siti affetti da lesioni da LP orale (95). Altri studi hanno mostrato come la presenza di LP orale in pazienti affetti da malattia parodontale potrebbe influire direttamente sulla struttura e sulla composizione del microbiota orale, specie sulla eterogeneità dei microrganismi della placca batterica sottogengivale. Soggetti con LP orale e malattia parodontale tendono a presentare una ridotta eterogeneità di specie batterica con la dominanza dei gruppi *Pseudomonas* e *Granulicatella*, rispetto al gruppo di controllo (96). La presenza di LP orale in pazienti affetti da malattia parodontale sembra influenzare l'equilibrio delle concentrazioni enzimatiche di MMP, enzimi proteolitici che si occupano del rimodellamento del tessuto connettivo parodontale. Soggetti con LP orale e malattia parodontale hanno mostrato un'alterazione dell'equilibrio della concentrazione e dell'attività delle MMP e dei loro inibitori, che

provoca un deterioramento incontrollato della ECM, una intensa proteolisi del collagene e maggior predisposizione alla manifestazione di lesioni patologiche (97). Solamente uno studio ha dimostrato come la coesistenza delle due patologie possa aumentare la probabilità di sviluppare lesioni precancerose. Tuttavia, l'ottima gestione della malattia parodontale tramite manovre igieniche adeguate, cure mirate e la cessazione all'esposizione di quei fattori di rischio come il fumo può ridurre significativamente il rischio di lesioni orali precancerose, infezioni da candida o altre patologie orali clinico patologiche (98).

2. SCOPO DEL LAVORO

Il Lichen Planus è una malattia cronica infiammatoria mucocutanea ad eziologia sconosciuta caratterizzata dalla disregolazione dei processi immunitari che comportano la distruzione della mucosa orale. Sebbene siano stati suggeriti alcuni fattori e cofattori in grado di determinare la manifestazione della malattia, attualmente il meccanismo patogenetico rimane alquanto sconosciuto. Anche la malattia parodontale rappresenta una patologia infiammatoria, indotta da microrganismi patogeni e risposte auto-infiammatorie. Recenti metanalisi suggeriscono la presenza di una relazione significativa tra la gravità della malattia parodontale e la presenza di LP orale. Inoltre, la presenza di gengivite desquamativa sembrerebbe aumentare il rischio a lungo termine di alterazione sito-specifica del tessuto parodontale. Ulteriormente, è stato dimostrato come i livelli di MMP-1 e MMP-9, responsabili della disgregazione del collagene, siano significativamente più elevati in pazienti affetti da LP rispetto a soggetti sani, riducendo l'effetto protettivo dell'epitelio, che svolge un ruolo cruciale nel meccanismo di difesa gengivale. Tuttavia, tali dati sono scarsi e altamente contrastanti. Attualmente, pochissimi

studi hanno analizzato lo status parodontale di pazienti affetti da LP orale e di soggetti sani. Pertanto, lo scopo del presente studio è stato quello di comparare lo status parodontale di individui sani e di pazienti con diagnosi di LP orale.

3. MATERIALI E METODI

Disegno di studio

Lo studio clinico monocentrico, caso-controllo (1:2), è stato condotto presso il Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche e Odontostomatologiche dell'Università Politecnica delle Marche di Ancona.

Partecipanti

Lo studio ha arruolato esclusivamente soggetti volontari soddisfacenti i criteri di inclusione ed esclusione che abbiano espresso il proprio consenso informato per la partecipazione al trial.

Nel gruppo dei casi (Gruppo 1) sono stati inclusi tutti i pazienti con diagnosi istologica di Lichen Planus Orale, afferiti presso l'ambulatorio di Patologia e Medicina dell'Unità Operativa di Odontostomatologia, IRCCS, INRCA di Ancona, fra il 1° Gennaio 2023 ed il 31 Ottobre 2023. Per il gruppo dei controlli (Gruppo 2), sono stati selezionati soggetti, appaiati per sesso ed età, afferiti nel medesimo intervallo di tempo presso gli ambulatori dell'Unità Operativa di Odontostomatologia, IRCCS, INRCA di Ancona, diversi da quello di Patologia e Medicina orale. I dati clinico-patologici sono stati raccolti e catalogati dalle cartelle e dai referti clinici resi disponibili dall' Unità Operativa di Odontostomatologia, IRCCS, INRCA di Ancona e dall'archivio dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università Politecnica delle Marche (sistema ATHENA). La suddetta raccolta è stata eseguita da un singolo operatore al fine di garantire l'uniformità dei dati

raccolti. Lo studio ha arruolato esclusivamente soggetti volontari soddisfacenti i criteri di inclusione ed esclusione che abbiano espresso parere favorevole affinché i dati clinici, oggetto del trattamento, resi anonimi, ed i campioni biologici, siano utilizzati per scopi di ricerca, epidemiologia didattica, di formazione e studi di patologie. Lo studio è stato condotto secondo i “Principi Etici per la Ricerca Medica Coinvolgente Esseri Umani” della Dichiarazione di Helsinki.

Criteri di inclusione

Gruppo 1 (gruppo Caso)

- Età \geq di 50 anni;
- Diagnosi clinica ed istologica di LP orale;
- Almeno un elemento naturale, non protesizzato, presente in arcata;
- Completezza dei dati clinico-patologici riportati nella scheda clinica raccolta dati allegata nella documentazione.

Gruppo 2 (gruppo Controllo)

- Età \geq di 50 anni;
- Pazienti non affetti da LP orale;
- Almeno un elemento naturale, non protesizzato, presente in arcata;
- Completezza dei dati clinico-patologici riportati nella scheda clinica raccolta dati allegata nella documentazione.

Criteri di esclusione

Gruppo 1 (gruppo Caso)

- Et  < di 50 anni;
- Soggetti edentuli o assenza di elementi naturali non protesizzati;
- Sospetto clinico di LP orale;
- Incompletezza dei dati clinico-patologici riportati nella scheda clinica raccolta dati allegata nella documentazione;
- Soggetti sottoposti a terapia antibiotica o antimicrobica nelle due settimane precedenti l'inizio dello studio;
- Soggetti sottoposti a terapia chirurgica parodontale e/o implantare nel semestre precedente l'inizio dello studio;
- Soggetti con capacit  motorie o cognitive ridotte e / o alterate che ostacolano le quotidiane procedure di igiene orale;
- Soggetti che non prestano il consenso informato.

Gruppo 2 (gruppo Controllo)

- Soggetti minorenni;
- Diagnosi clinica e istologica di LP orale;
- Soggetti edentuli o assenza di elementi naturali non protesizzati;
- Incompletezza dei dati clinico-patologici riportati nella scheda clinica raccolta dati allegata nella documentazione.
- Soggetti sottoposti a terapia antibiotica o antimicrobica nelle due settimane precedenti l'inizio dello studio;
- Soggetti sottoposti a terapia chirurgica parodontale e/o implantare nel semestre precedente l'inizio dello studio;

- Soggetti con capacità motorie o cognitive ridotte e / o alterate che ostacolano le quotidiane procedure di igiene orale;
- Soggetti che non prestano il consenso informato.

Criteria di uscita dallo studio

Ogni partecipante è stato libero di abbandonare spontaneamente lo studio in qualunque momento.

Protocollo di studio

Al momento iniziale (t0), i partecipanti sono stati sottoposti a visita odontostomatologica, eseguendo la raccolta anamnestica dei dati, remoti e prossimi, ed un attento esame obiettivo intra- ed extraorale.

I dati anamnestici e clinico-patologici registrati sono riportati nella scheda clinica raccolta dati (Tabella 3).

In particolare, sono stati rilevati i seguenti parametri biometrici parodontali (Figura 3):

- Indice di placca (PI);
- Profondità di sondaggio (PD);
- Sanguinamento al sondaggio (BoP);
- Mobilità dentale;
- Recessione gengivale;
- Livello di sondaggio dell'attacco;
- Difetti di forcazione.

Per determinare l'indice di placca è stato utilizzato un rivelatore di placca (Mira-2-Ton, Hager & Werken) applicato su ogni superficie dentale e successivamente risciacquato con

acqua dal paziente. Sono stati indicati come “positivi” i siti colorati dal rivelatore per la presenza di depositi duri e/o molli.

La profondità di sondaggio, cioè la distanza dal margine gengivale al fondo del solco / della tasca gengivale, è stata misurata con la sonda parodontale PCPUNC15 e tecnica walking probe, in sei siti di ciascun elemento, sul versante linguale / palatale e vestibolare. Per ciascun versante sono stati presi in considerazione il sito distale, centrale, mesiale. Contestualmente alla profondità di sondaggio è stata annotato l'indice di sanguinamento, di tipo dicotomico, registrando i siti presentanti sanguinamento entro 10 secondi dall'inserimento della sonda.

La mobilità dentale è stata valutata esercitando una leggera pressione sul dente con il gambo di uno strumento e manualmente ed è stata classificata attraverso l'indice di Miller (1950):

- Grado 0: mobilità “fisiologica” misurata a livello della corona. Il dente si sposta di 0,1 – 0,2 mm circa all'interno dell'alveolo in direzione orizzontale;
- Grado 1: aumento della mobilità orizzontale coronale, fino ad un massimo di 1 mm;
- Grado 2: aumento rilevabile visivamente della mobilità orizzontale coronale, maggiore di 1 mm;
- Grado 3: grave mobilità della corona dentale sia in direzione orizzontale sia verticale, tale da ostacolare la funzionalità del dente stesso.

Il livello di sondaggio dell'attacco, ovvero la distanza dalla giunzione amelocementizia al fondo sondabile della tasca gengivale / parodontale, è stato valutato con sonda graduata, per ogni superficie dentale. Il suo calcolo ha richiesto la misurazione della distanza fra il margine gengivale libero e la giunzione amelocementizia.

Il coinvolgimento della forcazione è stato analizzato tramite sonda di Nabers (sonda parodontale curva e graduata a 3 mm) e classificata in gradi in base alla profondità di penetrazione, secondo l'indice di forcazione:

- Grado I: profondità di sondaggio orizzontale ≤ 3 mm da 1 o 2 accessi;
- Grado II: profondità orizzontale > 3 mm in massimo 1 accesso e/o in combinazione con un Grado I;
- Grado III: profondità di sondaggio orizzontale > 3 mm in 2 o più accessi.

Concluso l'iter diagnostico, è stata definita la diagnosi di salute parodontale, gengivite e / o parodontite secondo la Classificazione delle malattie e delle condizioni parodontali e perimplantari, dell'American Academy of Periodontology e dalla European Federation of Periodontology, 2017.

A ciascun paziente sono state fornite istruzioni di igiene orale domiciliare sulla base delle rispettive condizioni orali, ponendo per ognuno il limite minimo di uno spazzolamento quotidiano di 2 volte al di con spazzolino manuale o elettrico, per almeno 2 minuti. La tecnica di spazzolamento e l'utilizzo dei vari presidi domiciliari aggiuntivi quali il filo interdentale e lo scovolino sono stati consigliati sulla base dell'abilità manuale del paziente e delle condizioni di igiene orale.

Outcomes

- Profondità di sondaggio;
- Full Mouth Plaque Score (FMPS): percentuale di placca dentale sul totale dei siti (sei per ciascun dente); rappresenta il valore derivante dal rapporto fra i siti intaccati da placca ed i siti totali, moltiplicato per 100;

- Full Mouth Bleeding Score (FMBS): percentuale di sanguinamento al sondaggio sul totale dei siti (sei per ciascun dente); rappresenta il valore derivante dal rapporto fra i siti con sanguinamento ed i siti totali, moltiplicato per 100;
- Comparazione dello status parodontale e dello stato di igiene orale fra Gruppo 1 e Gruppo 2, al momento del reclutamento dei partecipanti.

Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state eseguite mediante il software statistico GraphPad Prism versione 7.00, al fine di stabilire differenze significative dei parametri parodontali fra il Gruppo 1 ed il Gruppo 2. Le differenze dei parametri parodontali fra il Gruppo 1 ed il Gruppo 2 sono state stabilite mediante il Mann-Whitney U test. Il livello di significatività è stato considerato $P < 0,05$.

Scheda clinica raccolta dati

Codice paziente:
consegna _____

Data di

Parte 1 - Dati anagrafici

Età	... anni
Sesso	<input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina
Livello di istruzione	<input type="checkbox"/> Licenza elementare/media <input type="checkbox"/> Diploma di scuola superiore <input type="checkbox"/> Diploma di laurea
Occupazione	<input type="checkbox"/> Dipendente <input type="checkbox"/> Libero professionista <input type="checkbox"/> Disoccupato

	<input type="checkbox"/> Pensionato
	<input type="checkbox"/> Studente
Fumo	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Se sì, quante sigarette al giorno?	N° ... sigarette
Se sì, da quanti anni fuma?	N° ... anni
Alcol	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Se sì, quanti bicchieri al giorno?	N° ... bicchieri

Parte 2a - Anamnesi patologica remota e prossima

È allergico/a?	<input type="checkbox"/> Sì, allergico a	
	<input type="checkbox"/> No	
Soffre di patologie del sangue (es: coagulopatie)?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Soffre di patologie autoimmunitarie?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Soffre di diabete?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Soffre di patologie cardiovascolari (es: infarto del miocardio, ipertensione)?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
È attualmente/è stato in passato un paziente oncologico?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Soffre di patologie gastrointestinali (es: reflusso gastroesofageo, ulcera gastrica)?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Soffre di patologie respiratorie (es: asma)?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Soffre di patologie neurologiche (es: Alzheimer, Parkinson)?		
Soffre di patologie renali?		
Assume dei farmaci?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Se sì, quali?		

Parte 2b - Anamnesi odontostomatologica

Motivo della visita?	<input type="checkbox"/> Visita programmata
	<input type="checkbox"/> Urgenza

	<input type="checkbox"/> Visita di controllo
	<input type="checkbox"/> Igiene dentale
Data dell'ultima visita odontoiatrica?	
Nota sanguinamento gengivale spontaneo o quando lava i denti?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Prova sensibilità dentale?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Riferisce problemi di alitosi?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Con quale frequenza usa lo spazzolino durante il giorno?	<input type="checkbox"/> 1 volte <input type="checkbox"/> 2 volte <input type="checkbox"/> 3 volte <input type="checkbox"/> >3 volte
Usa altri presidi domiciliari (filo interdentale, scovolino...)?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Usa il collutorio?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Se sì, con quale frequenza lo usa durante il giorno?	<input type="checkbox"/> 1 volte <input type="checkbox"/> 2 volte <input type="checkbox"/> >2 volte
Quando tempo tiene il collutorio in bocca per lo sciacquo?	<input type="checkbox"/> Meno di 1 minuto <input type="checkbox"/> Più di 1 minuto
Prova una sensazione di secchezza del cavo orale?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Prova una sensazione di bruciore al cavo orale?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Altro da segnalare:	

Parte 3 - Esame obiettivo del cavo orale

Numero di denti naturali: ...	
Presenza di depositi di tartaro:	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No

Numero di denti otturati: ...	
Numero di denti carciati: ...	
Numero di denti mancanti: ...	
Indice di sanguinamento gengivale: ...	
Indice di placca: ...	
Protesi mobile:	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Protesi fissa:	<input type="checkbox"/> Corona singola <input type="checkbox"/> Ponte <input type="checkbox"/> Impianto
Dispositivi ortodontici	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Mobilità dentale	<input type="checkbox"/> Grado 0 <input type="checkbox"/> Grado 1 <input type="checkbox"/> Grado 2 <input type="checkbox"/> Grado 3
Lesioni cavo orale:	

Tabella 3. Scheda clinica raccolta dati.

Cartella Parodontale

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28																			
Mobilità	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1																			
Implanto																																			
Forcazione																																			
Sanguinamento al sondaggio																																			
Placca																																			
Margine gengivale	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1																	
Profondità di sondaggio	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0																	
Buccale																																			
Palatale																																			
Margine gengivale	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Profondità di sondaggio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placca																																			
Sanguinamento al sondaggio																																			
Forcazione																																			
Commento																																			
<p>Media prof. di sondaggio = 0 mm Media livello di attacco = 0 mm 0% Placca 0% Sanguinamento al sondaggio</p>																																			
Commento																																			
Furcazioni																																			
Sanguinamento al sondaggio																																			
Placca																																			
Margine gengivale	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Profondità di sondaggio	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Placca																																			
Sanguinamento al sondaggio																																			
Forcazione																																			
Implanto																																			
Mobilità	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																	
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38																			

Figura 3. Cartella Parodontale.

4. RISULTATI

Flusso di partecipanti

Degli 66 soggetti eleggibili, 60 individui hanno soddisfatto i criteri di inclusione ed esclusione: quattro pazienti sono stati esclusi dal trial poiché non rispondenti ai criteri di inclusione, mentre due pazienti non hanno prestato il loro consenso a partecipare allo studio. In particolare, tre soggetti hanno dichiarato di essersi sottoposti, presso altra sede, a terapia chirurgica implantare nel semestre precedente l'inizio dello studio, mentre un paziente di aver eseguito terapia antibiotica per altre cause nella settimana precedente l'inizio del trial. Nessun partecipante ha abbandonato lo studio od è stato perso al follow-up. Il diagramma di flusso dello studio clinico, CONSORT 2010, è rappresentato in Figura 4.

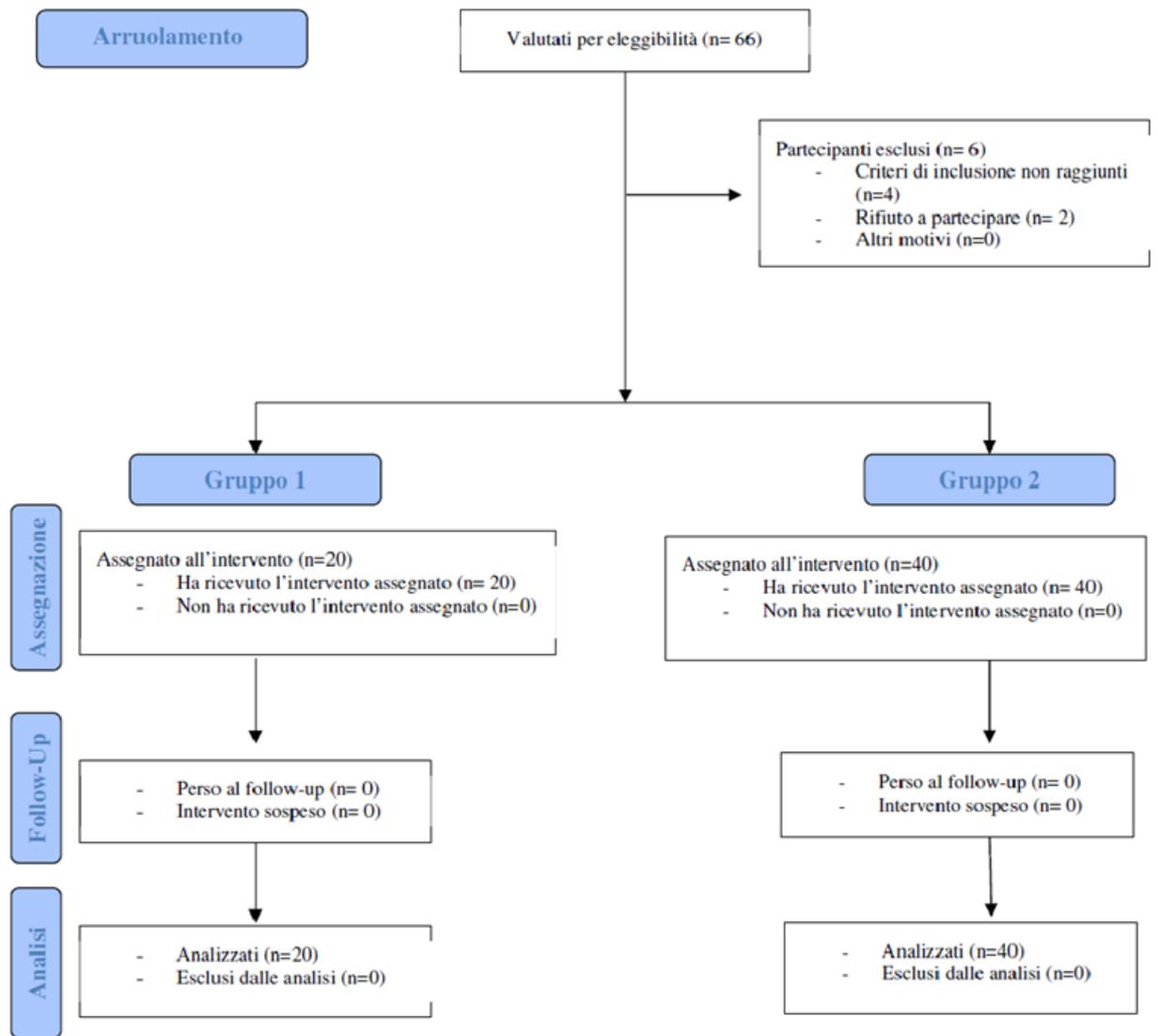


Figura 4. Diagramma di flusso studi clinici randomizzati, CONSORT 2010.

Caratteristiche clinico-patologiche dei partecipanti allo studio

Gruppo 1 (Casi). Lo studio ha incluso 20 pazienti con diagnosi istologica di Lichen Planus Orale, di cui 13 femmine (65%) e 7 maschi (35%), con un rapporto maschi/femmine pari a 1.9/1, presentanti segni e sintomi clinici di patologia da un tempo medio pari a circa $36,3 \pm 14,4$ mesi. L'età media dei pazienti alla diagnosi è risultata pari a $63,1 \pm 12,3$ anni (range: 50 - 85 anni), più elevata nel sesso maschile ($65,6 \pm 11,4$ anni;

50 – 83 anni), rispetto a quella del genere femminile ($61,7 \pm 12,8$ anni; 50 – 85 anni). Per quanto riguarda l'anamnesi patologica e farmacologica, circa la metà dei casi (45%; 9 pazienti) ha riferito di soffrire di patologie cardiache; in particolare, 7 pazienti (35 %) sono risultati affetti da ipertensione. Considerando l'abitudine tabagica, i pazienti sono stati classificati in ex fumatori (sospensione della abitudine tabagica da almeno 20 anni; n=2), non fumatori (n=15), e fumatori (occasionalmente, moderati o forti fumatori; n=3).

Il 70% dei casi presenta un'igiene orale scarsa (n=7), il 20% possiede una buona igiene orale e solamente due pazienti (10%) hanno mostrato un'ottima condizione igienica. Concluso l'iter diagnostico, 6 pazienti hanno mostrato una condizione di salute gengivale e parodontale, mentre è stata posta diagnosi di gengivite e parodontite rispettivamente in 5 ed in 9 soggetti. Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche di Lichen, la forma reticolare è risultata la più frequente (60%; 12 casi), seguita dalla forma atrofico-erosiva (25 %; 5 casi), dalla forma a placca (15%; 3 casi). Inoltre, alcuni pazienti (4 casi; 20%) hanno manifestato forme cliniche miste di patologia. Le sedi maggiormente coinvolte sono risultate essere la mucosa genivale (70%, 14 casi), la mucosa gengivale (25%; 5 casi), la mucosa alveolare (15%, 3 casi), la lingua (10%, 2 casi) ed il palato (5%, 1 caso). Inoltre, circa un terzo dei casi (30 %, 6 casi) hanno mostrato sedi multiple di malattia. Quasi la totalità dei pazienti (95% dei casi) ha manifestato un quadro clinico di malattia quiescente, privo di sintomatologia dolorosa, associato ad una sensazione di corpo estraneo in bocca; mentre, i restanti casi (5%) hanno presentato un andamento ingravescente della patologia, riferendo sintomatologia algica e sensazione di bruciore in corrispondenza delle sedi clinicamente affette da patologia.

Gruppo 2 (Controlli). Lo studio ha incluso 40 pazienti privi di diagnosi di LP orale, di cui 18 individui di sesso femminile (45%) e 22 individui di sesso maschile (55%), con un rapporto maschi/femmine pari a 1,2/1. L'età media dei controlli è risultata pari a $76,3 \pm 8,4$ anni (range: 50 – 94 anni), variabile da $75,5 \pm 8,0$ anni (range: 55 - 91 anni) nel sesso femminile a $77,0 \pm 8,8$ anni (range: 50 - 94 anni) in quello maschile. In merito all'anamnesi patologica e farmacologica, il 76% dei pazienti (17 pazienti) ha riferito di soffrire di patologie cardiache. Per quanto riguarda l'abitudine tabagica, il 10% dei casi (4 pazienti) è risultato fumatore e l'12,5% (5 casi) ex fumatore. Il 45% dei soggetti (18 controlli) ha mostrato un'igiene orale scarsa, il 42,5% (17 controlli) ha presentato una buona igiene orale ed il 12,5% di essi (5 controlli) possiede un ottimo grado di igiene. Concluso l'iter diagnostico, 18 pazienti hanno mostrato una condizione di salute gengivale e parodontale, mentre è stata posta diagnosi di gengivite e parodontite rispettivamente in 9 ed in 13 soggetti.

Le principali caratteristiche clinico-patologiche dei soggetti arruolati nello studio e delle manifestazioni cliniche da LP orale sono riportate, rispettivamente, in Tabella 4 e 5.

Parametro	Gruppo 1	Gruppo 2
Età (anni)	$63,1 \pm 12,3$ (50-85)	$76,3 \pm 8,4$ (50-94)
Genere		
- <i>M</i>	7 (35%)	22 (55%)
- <i>F</i>	13 (65%)	18 (45%)
Fumo		
- <i>Fumatori</i>	3 (15%)	4 (10%)
- <i>Non fumatori</i>	15 (75%)	31 (77,5%)
- <i>Ex fumatori</i>	2 (10%)	5 (12,5%)

Igiene orale		
- Scarsa	12 (60%)	18 (45%)
- Buona	6 (30%)	17 (42,5%)
- Ottima	2 (10%)	5 (12,5%)
Status parodontale		
- <i>Salute</i>	6 (30%)	18 (45%)
- <i>Gengivite</i>	5 (25%)	9 (22,5%)
- <i>Parodontite</i>	9 (45%)	13 (32,5%)

Tabella 4. Principali caratteristiche clinico-patologiche del gruppo dei casi (Gruppo 1) e del gruppo controlli (Gruppo 2).

Parametro	n. (%)	Media ± DS (range)
Durata malattia (mesi)		36,3±14,4 (12-60)
Forma clinica		
- <i>Reticolare</i>	12 (60%)	
- <i>Placca</i>	3 (15%)	
- <i>Atrofico-Erosiva</i>	5 (25%)	
- <i>Mista</i>	4 (20%)	
Localizzazione		
- <i>Mucosa geniena</i>	14 (70%)	
- <i>Mucosa gengivale</i>	5 (25%)	
- <i>Mucosa alveolare</i>	3 (15%)	
- <i>Lingua</i>	2 (10%)	
- <i>Palato</i>	1 (5%)	
- <i>Multipla</i>	6 (30%)	
Andamento clinico		
- <i>Quiescente</i>	19 (95%)	
- <i>Ingravescente</i>	1 (5%)	

Sintomatologia	
- <i>Presente</i>	2 (10%)
- <i>Assente</i>	18 (90%)

Tabella 5. Principali caratteristiche clinico-patologiche delle lesioni da Lichen Planus Orale.

Outcomes

Dall'analisi statistica dei dati non emergono differenze statisticamente significative riguardanti i parametri parodontali in relazione al genere, età, ed abitudine tabagica dei partecipanti, indipendentemente dal Gruppo di studio.

Nel Gruppo 1, la PD media è risultata pari a $4,1 \pm 1,6$ mm, compresa fra 2 e 7 mm (Figura 5). Nel Gruppo 2, la PD media è stata calcolata di $3,5 \pm 1,5$ mm, con valori compresi fra 2 e 6 mm. Tuttavia, non emergono differenze staticamente significative fra i due Gruppi (Figura 5). In entrambi i gruppi, PD più elevate sono state registrate in siti con diagnosi di malattia parodontale. Analogamente, non sono emerse differenze statisticamente significative riguardati il FMPS. I valori medi del FMPS sono risultati rispettivamente pari a $41\% \pm 0,23\%$ (range: 2% - 77%) ed al $33\% \pm 0,24\%$ (range: 4% - 100%), nel Gruppo 1 e nel Gruppo 2 (Figura 6). In entrambi i gruppi, percentuali più elevate di FMPS sono state calcolate in soggetti con igiene orale scarsa. Pertanto, sebbene sia la PD media sia il FMPS medio raggiungano valori più elevati nel Gruppo dei Casi rispetto ai Controlli, le differenze non risultano significative. Al contrario, il Gruppo 1 ha mostrato percentuali medie di FMBS ($21\% \pm 0,13\%$; 13% - 63%) significativamente più elevate rispetto al Gruppo 2 ($13\% \pm 0,13\%$; range: 0% - 38%) (Test di Mann-Whitney: $P=0,0220$) (Figura 7). I risultati delle analisi statistiche sono riportati in Tabella 6.

Confrontando lo status di igiene orale e parodontale dei soggetti inclusi nello studio, non sono emerse differenze significative fra il Gruppo 1 ed il Gruppo 2 (Test del Chi quadro per Igiene orale: $P = 0,5447$; Test del Chi quadro per Diagnosi: $P = 0,5082$). Per quanto riguarda lo status parodontale, la quota di soggetti affetti da gengivite risulta pressoché la stessa (25% vs 22,5%). Al contrario, la percentuale di pazienti con diagnosi di salute parodontale prevale nel Gruppo 2 (45% vs 30%), e quella di malattia parodontale nel Gruppo 1 (45% vs 32,5%) (Figura 8). In merito allo status di igiene orale, il numero di pazienti con ottima igiene orale è piuttosto scarso in entrambi i Gruppi (10% vs 12,5%). Nel Gruppo 1, una condizione di igiene orale scarsa ha caratterizzato quasi un terzo dei casi (70%), e costituisce il campione più rappresentativo anche nel Gruppo dei controlli (45%) (Figura 9).

	Gruppo 1	Gruppo 2	P-value
PD (media \pm DS)	4,1 \pm 1,6 mm	3,5 \pm 0,24 mm	*P = 0,1820
FMBS (media \pm DS)	21 \pm 0,139%	13 \pm 0,13%	*P = 0,0220
FMPS (media \pm DS)	41 \pm 0,23%	33 \pm 0,24%	*P = 0,1596

Tabella 6. Parametri parodontali, del Gruppo 1 e del Gruppo 2. PD: probing depth; FMBS: full mouth bleeding score; FMPS: full mouth plaque score. * Test di Mann-Whitney

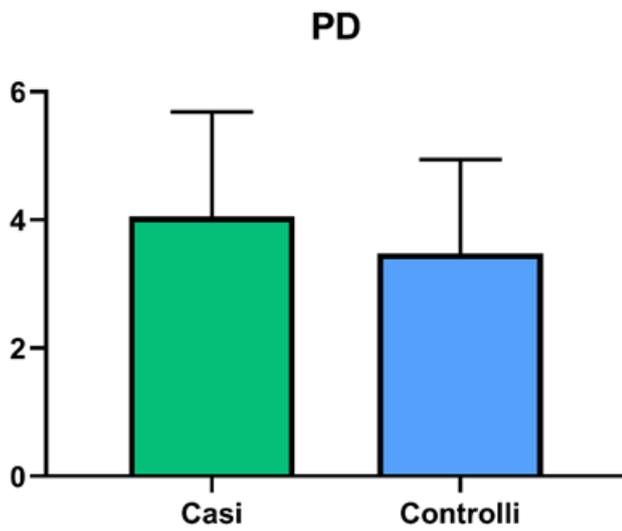


Figura 5. Probing depth (PD) medio del Gruppo dei Casi e dei Controlli.

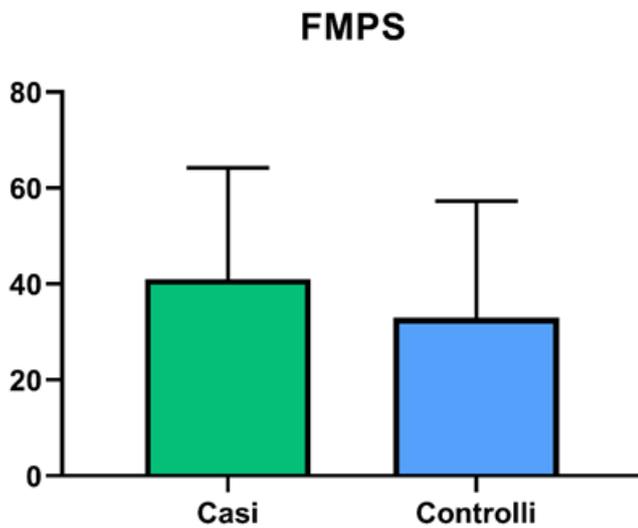


Figura 6. Full Mouth Plaque Score (FMPS) medio del Gruppo dei Casi e dei Controlli.

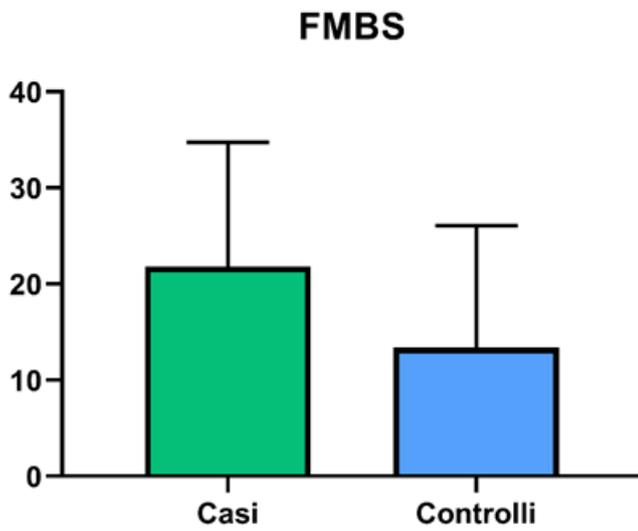


Figura 7. Full Mouth Bleeding Score (FMBS) medio del Gruppo dei Casi e dei Controlli.

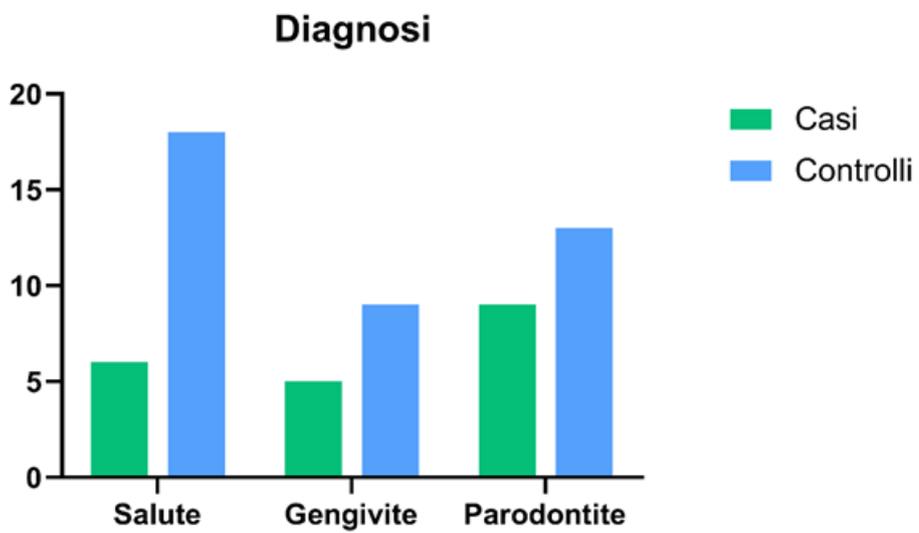


Figura 8. Numero di Casi e Controlli con diagnosi di salute parodontale, gengivite e parodontite.

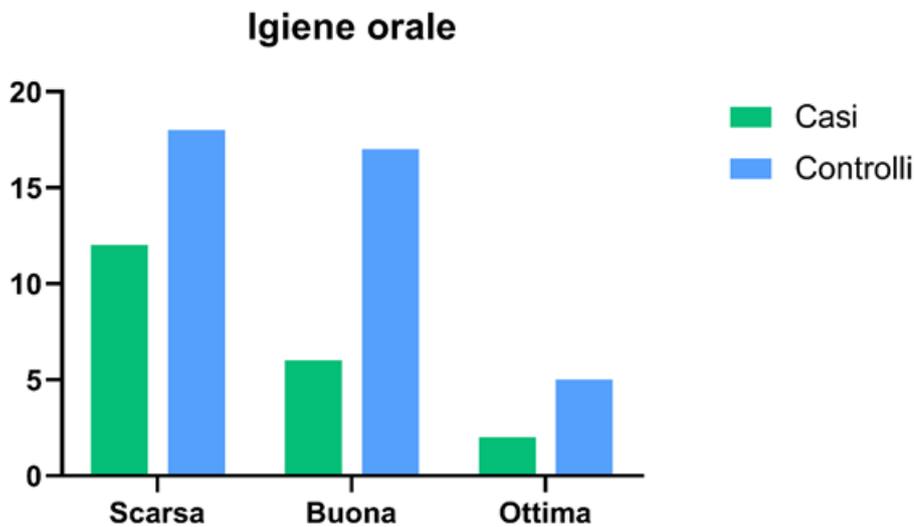


Figura 9. Numero di Casi e Controlli con igiene orale scarsa, buona, ed ottima.

5. DISCUSSIONE

Il LP orale è una condizione infiammatoria cronica della mucosa orale, caratterizzata dalla presenza di lesioni reticolari bianche e/o atrofico erosive che possono risultare dolorose. Questa patologia può coinvolgere qualsiasi regione del cavo orale, specie la mucosa gengivale, poi quella linguale e geniena. Sebbene siano stati suggeriti alcuni fattori e cofattori in grado di determinare la manifestazione di malattia, attualmente il meccanismo patogenetico sottostante rimane alquanto sconosciuto. Anche la malattia parodontale rappresenta una patologia infiammatoria, indotta da microrganismi patogeni, in cui la presenza di un'inflammatione cronica può influenzare l'insorgenza e/o la gravità delle manifestazioni. La letteratura scientifica ha investigato la possibile relazione tra la presenza di manifestazioni orali da LP ed il deterioramento dei parametri biometrici parodontali; tanto che, una recente revisione sistematica e metanalisi della letteratura suggerisce la presenza di una relazione significativa tra il LP orale e la gravità della

parodontite, considerando il LP un fattore di rischio per la manifestazione di malattia (99). Inoltre, è stato dimostrato un aumento dell'incidenza cumulativa di parodontite cronica in pazienti con LP rispetto a soggetti sani (96). Alcuni studi hanno fornito evidenze di un'associazione tra la diagnosi di LP orale ed un peggioramento delle condizioni parodontali. In particolare, alcuni parametri, come l'indice di placca, l'indice gengivale, la profondità di sondaggio, il sanguinamento al sondaggio ed il livello di attacco clinico, sono risultati significativamente più elevati nei soggetti con LP orale rispetto ai pazienti sani (93, 94, 99, 100). Al contrario, altri studi non sono riusciti a mostrare alcuna relazione fra indici biometrici parodontali e la presenza di LP orale (95, 98, 101, 102). Pertanto, lo scopo dello studio è stato quello di confrontare lo status parodontale di individui sani e di pazienti con diagnosi di LP orale. In accordo con alcuni dati della letteratura (93, 94, 99, 100), i risultati del presente studio hanno rilevato come il FMBS medio dei casi (21%) sia significativamente più elevato rispetto a quello dei controlli (13%). Questo potrebbe essere attribuito alla presenza di lesioni gengivali da LP e/o di gengivite desquamativa nel gruppo dei casi che potrebbe comportare maggior difficoltà nel mantenimento di una buona igiene orale quotidiana in relazione alla sintomatologia dolorosa. Al contrario, analogamente ad altri Autori (95, 98, 101, 102), sebbene più elevati, i valori medi di PD e di FMPS non hanno mostrato differenze significative nei soggetti affetti da LP orale e nei soggetti sani. Questo potrebbe essere attribuibile all'età dei soggetti inclusi nello studio. Trattandosi di una popolazione adulta ed anziana, con età media rispettivamente pari a 63,1 anni e 76,3 anni, per il Gruppo 1 ed il Gruppo 2, i risultati potrebbero essere influenzati dall'elevata prevalenza della malattia parodontale che affligge tali fasce di età. In particolare, nel nostro studio, il 35% dei pazienti ha ricevuto diagnosi di malattia parodontale e circa un quarto dei soggetti (23,5%) di gengivite. Inoltre, il mantenimento

di un adeguato livello di igiene orale quotidiana potrebbe risultare più difficoltoso. Il paziente anziano potrebbe riscontrare maggior difficoltà ad eseguire le corrette manovre igieniche; ciò è supportato dall'elevata percentuale di soggetti (50%, 30 / 60 individui) presentanti uno status di igiene orale scarsa.

Recentemente, alcuni studi hanno tentato di comprendere la presenza di una relazione bidirezionale fra la patogenesi del LP e della malattia parodontale. In particolare, è stato dimostrato come i livelli di MMP-1 e MMP-9 siano significativamente più elevati e positivamente correlati ai parametri clinici parodontali, in pazienti affetti da LP orale con diagnosi di malattia parodontale rispetto a soggetti non affetti da parodontopatia. L'aumento dei livelli di MMPs, responsabili della degradazione della ECM, potrebbe ridurre l'effetto protettivo dell'epitelio che svolge un ruolo cruciale nel meccanismo di difesa gengivale. Viceversa, le condizioni del tessuto parodontale potrebbero esacerbare i sintomi delle manifestazioni di LP. Tuttavia, l'aumento dei livelli di MMPs nei pazienti con LP potrebbero essere correlati per lo più all'aumento dell'infiammazione gengivale piuttosto che alla malattia orale (97). Ulteriormente, altri studi hanno analizzato lo status infiammatorio di soggetti con LP orale e malattia parodontale. I risultati mostrano come i livelli sierici di IL-17 ed IL-23 ed i livelli sierici e crevicolari di IL-35 siano significativamente più elevati in soggetti con LP e parodontite, sia rispetto a pazienti con LP, sia rispetto a pazienti senza diagnosi di LP. Inoltre, l'aumento dei livelli sierici di IL-17 sono risultati positivamente correlati alla profondità di sondaggio e all'indice di placca. Tali risultati potrebbero essere attribuiti alla diffusione di endotossine batteriche dalla tasca parodontale, in grado di attivare un'intensa risposta infiammatoria cronica, suggerendo il possibile ruolo della risposta immunitaria Th17, potente promotore dell'attività osteoclastica, nella suscettibilità alla malattia (103). Valutando il microbioma

subgingivale di pazienti con malattia parodontale, è emerso come soggetti affetti da LP orale presentino una minor eterogeneità di specie batteriche, con riduzione significativa di specie *Prevotella* e *Leptotrichia* ed un aumento significativo delle specie *Pseudomonas* e *Granulicatella*, rispetto a individui sani. Tali dati supportano l'ipotesi secondo la quale una riduzione della diversità e della ricchezza di specie batteriche orali sia associata ad un alto rischio di malattie della mucosa orale, modificando l'equilibrio del microbiota originario ed alterando la barriera fisica dell'epitelio orale (104). Anche Arduino P.G. et al., hanno analizzato il microbioma subgingivale di soggetti con LP, dimostrando la presenza di una correlazione positiva fra la quota di batteri anaerobi Gram-negativi e la malattia parodontale. In particolare, gli Autori hanno rilevato una prevalenza tredici volte aumentata di *E. Corrodens* in pazienti con gengivite desquamativa rispetto ad individui con gengivite indotta da placca. Questo microrganismo sarebbe in grado di favorire la degradazione della ECM, attivando i fibroblasti a produrre MMPs (100). Tali risultati sono supportati da quelli di un altro gruppo di ricerca che ha dimostrato come i livelli di *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* e *T. denticola* siano significativamente più elevati nella placca subgingivale di pazienti con LP orale e malattia parodontale rispetto a soggetti affetti da parodontite, senza diagnosi di LP (102). L'aumento del numero dei batteri parodontopatogeni potrebbe essere causato dalla formazione delle lesioni da LP; in altre parole, fattori locali come placca e tartaro potrebbero impedire la guarigione ed aggravare le lesioni della mucosa orale ed indurre l'aumento del numero dei microrganismi parodontopatogeni. Viceversa, tali microrganismi potrebbero svolgere un ruolo diretto nella l'eziologia del LP. Sembra ragionevole supporre che i pazienti sintomatici con gengivite indotta da lichen possano presentare una ridotta capacità di eseguire efficienti pratiche di igiene orale quotidiana.

Ciò comporta un aumento dei livelli di infiammazione gengivale ed accumulo di placca che a lungo termine possono predisporre ad un maggior rischio di malattia parodontale e ad un maggior livello di distruzione parodontale. Inoltre, il disagio causato dalla presenza di lesioni gengivali potrebbe indurre i pazienti a visite odontoiatriche meno regolari. Pertanto, un corretto accertamento diagnostico, un adeguato piano terapeutico e l'implementazione di un programma di follow-up, che comprenda rivalutazioni periodiche, unite a sessioni di igiene orale professionale, istruzione e motivazione personalizzata, rappresentano le strategie terapeutiche più promettenti. Alla luce di tali considerazioni, sarebbe auspicabile la conduzione di studi clinici prospettici che includano un maggior numero di pazienti e permettano di raccogliere un maggior numero di dati al fine di valutare l'andamento e gli esiti della patologia nel tempo, per intervenire attivamente sullo stato di salute del paziente e per meglio comprendere i meccanismi patogenetici sottostante le due patologie. Inoltre, andrebbero eseguiti studi genetici riguardanti il microbioma di soggetti con LP per poter determinare nuovi di biomarcatori salivari che possano implementare la diagnosi, la prognosi e la risposta alla terapia.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1.** Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):100–8.
- 2.** Parashar P. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin N Am.* 2011;44(1): 89–107, vi.
- 3.** Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9 (1):86–122.
- 4.** Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis.* 2005;11(6):338–49.

5. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005a;100(1):40–51
6. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, Axell T, Bruce AJ, Carpenter W, Eisenberg E, Epstein JB, Holmstrup P, Jontell M, Lozada-Nur F, Nair R, Silverman B, Thongprasom K, Thornhill M, Warnakulasuriya S, van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(Suppl):S25 e21–12.
7. Kanwar AJ, De D. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(3):257–62.
8. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96 (1):32–7.
9. Bermejo-Fenoll A, Lopez-Jornet P. Familial oral lichen planus: presentation of six families. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(2): e12–5.
10. Roitberg-Tambur A, Friedmann A, Korn S, Markitziu A, Pisanti S, Safirman C, Nelken D, Brautbar C. Serologic and molecular analysis of the HLA system in Israeli Jewish patients with oral erosive lichen planus. *Tissue Antigens.* 1994;43(4):219–23.
11. Carrozzo M, Uboldi de Capei M, Dametto E, Fasano ME, Arduino P, Broccoletti R, Vezza D, Rendine S, Curtoni ES, Gandolfo S. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. *J Invest Dermatol.* 2004;122(1):87–94.
12. Pedersen A. Abnormal EBV immune status in oral lichen planus. *Oral Dis.* 1996;2(2):125–8.
13. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of oral lichen planus, burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral.* 2004;9(1):1–7.
14. Rojo-Moreno JL, Bagan JV, Rojo-Moreno J, Donat JS, Milian MA, Jimenez Y. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(6):687–91.
15. Burkhart NW, Burkes EJ, Burker EJ. Meeting the educational needs of patients with oral lichen planus. *Gen Dent.* 1997;45(2):126–32; quiz 143–24.
16. Grinspan D, Diaz J, Abulafia J, Villapol L, Schneiderman J, Palese D, Berdichesky R. Our experience with lichen ruber planus of the buccal mucosa. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris).* 1966;93(5):531–42.
17. Siponen M, Huuskonen L, Laara 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.* 2010;110(3):319–24.
18. Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, Pavletic SZ, Atkinson JC. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis.* 2008;14 (5):396–412.
19. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13 (4):350–65.

20. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Engl J Med.* 1990a;323(5):290–4.
21. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol.* 2013;58(9):1057–69.
22. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(1):15–21.
23. Santoro A, Majorana A, Bardellini E, Festa S, Sapelli P, Facchetti F. NF-kappaB expression in oral and cutaneous lichen planus. *J Pathol.* 2003;201(3):466–72.
24. Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1992;21(10):456–8.
25. Malhotra AK, Khaitan BK, Sethuraman G, Sharma VK. Betamethasone oral mini-pulse therapy compared with topical triamcinolone acetonide (0.1%) paste in oral lichen planus: a randomized comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(4):596–602.
26. Hallopeau H. Sur un cas de lichen de Wilson gingival avec neoplasic voisine dans la region maxillaire. *Bull Soc Fr DermatolSyphiligr.* 1910;17: 33.
27. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis.* 2008;14(3):229–43.
28. Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S. Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol.* 1978;7(1):1–7
29. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(5):390–6.
30. Gale N, Pilch BZ, Sidransky D, Westra WH, Califano J. Epithelial precursor lesions. In: Barnes L, Evenson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *Pathology & genetics. Head and neck tumours.* Lyon: IARC; 2005. p. 177–81.
31. Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60(3):308–15.
32. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugarman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005b;100(2):164–78.
33. Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol.* 1998;34(4):239–46.
34. Fatahzadeh M, Rinaggio J, Chiodo T. Squamous cell carcinoma arising in an oral lichenoid lesion. *J Am Dent Assoc.* 2004;135(6):754–9; quiz 796
35. Markopoulos AK, Antoniadis D, Papanayotou P, Trigonidis G. Malignant potential of oral lichen planus; a follow-up study of 326 patients. *Oral Oncol.* 1997;33 (4):263–9.
36. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol.* 2001;37(3):262–7.

37. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, de Rosa G, Porter SR. Field cancerization in oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(3):383–9.
38. Silverman Jr S, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60(1):30–4.
39. Hietanen J, Paasonen MR, Kuhlefelt M, Malmstrom M. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. *Oral Oncol.* 1999;35(3):278–82.
40. van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(2):164–71.
41. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: a description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. *Oral Oncol.* 2006;42(8):819–24.
42. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1993;22(9):421–4.
43. Rajentheran R, McLean NR, Kelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25(5):520–3.
44. 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 (2):207–14.
45. van der Meij EH, Reibel J, Slootweg PJ, van der Wal JE, de Jong WF, van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1999a;28(6):274–7
46. van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999b;88(3):307–10.
47. Lozada-Nur F. Oral lichen planus and oral cancer: is there enough epidemiologic evidence? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89(3):265–6.
48. Kruse AL, Gratz KW. Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation – a new classification based on a literature review over 30 years. *Head Neck Oncol.* 2009;1:29.
49. Azher S, Azami O, Amato C, McCullough M, Celentano A, Cirillo N. The non-conventional effects of glucocorticoids in cancer. *J Cell Physiol.* 2016;231:2368–73.
50. Cirillo N, Hassona Y, Pignatelli M, Gasparoto TH, Morgan DJ, Prime SS. Characterization of a novel oral gluco- corticoid system and its possible role in disease. *J Dent Res.* 2012;91(1):97–103.
51. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti R, Carbone M, Pagano M, Vestita C, Rosso S, Merletti F. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol.* 2004;40(1):77–83.
52. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L, Bucci E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence ? *Oral Oncol.* 2004;40(2):120–30.

53. Alrashdan MS, Angel C, Cirillo N, McCullough M. Smoking habits and clinical patterns can alter the inflammatory infiltrate in oral lichenoid lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121 (1):49–57.
54. Savage NW, McCullough MJ. Topical corticosteroids in dental practice. *Aust Dent J.* 2005;50(4 Suppl 2):S40–4.
55. Thongprasom K, Dhanuthai K. Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *J Oral Sci.* 2008;50(4):377–85.
56. Al Johani KA, Hegarty AM, Porter SR, Fedele S. Calcineurin inhibitors in oral medicine. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(5):829–40.
57. Hodgson TA, Sahni N, Kaliakatsou F, Buchanan JA, Porter SR. Long-term efficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosive oral lichen planus. *Eur J Dermatol.* 2003;13(5):466–70.
58. Morrison L, Kratochvil 3rd FJ, Gorman A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):617–20.
59. Dissemmond J, Schroter S, Franckson T, Herbig S, Goos M. Pimecrolimus in an adhesive ointment as a new treatment option for oral lichen planus. *Br J Dermatol.* 2004;150(4):782–4.
60. Scardina GA, Messina P, Carini F, Maresi E. A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(1):67–71.
61. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol.* 2005;125 (5):1020–5.
62. Silverman Jr S, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannotti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72(6):665–70.
63. Beck HI, Brandrup F. Treatment of erosive lichen planus with dapsone. *Acta Derm Venereol.* 1986;66(4):366–7.
64. Matthews RW, Pinkney RC, Scully C. The management of intransigent desquamative gingivitis with Dapsone. *Ann Dent.* 1989;48(1):41–3.
65. Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin.* 2003;21(1):79–89.
66. Zhang J, Zhou G, Du GF, Xu XY, Zhou HM. Biologics, an alternative therapeutic approach for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(7):521–4.
67. Shirota Y, Illei GG, Nikolov NP. Biologic treatments for systemic rheumatic diseases. *Oral Dis.* 2008;14 (3):206–16.
68. O’Neill ID. Off-label use of biologicals in the management of inflammatory oral mucosal disease. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(10):575–81.
69. Yarom N. Etanercept for the management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(2):121.

70. Chao TJ. Adalimumab in the management of cutaneous and oral lichen planus. *Cutis*. 2009;84(6):325–8.
71. Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, Masterpol KS, Scheinman PL, Stadecker MJ, Massarotti EM, Bush ML. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):104–11.
72. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*. 2010;16(7):601–12.
73. van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol*. 2007;43(8):742–8.
74. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci*. 2007;49(2):89–106.
75. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Califano L, Lo Muzio L. Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(8):838–43.
76. Kumar S.. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dent Clin N Am*, 2018.
77. Page R.C..Gingivitis. *J Clin Periodontol*; 13: 345-355, 1986.
78. Niklaus P.Lang & Jan Lindhe. *Parodontologia clinica ed implantologia orale*. Editermes Editore. Quinta Edizione, 2009.
79. Janakiram C, Dye BA. A public health approach for prevention of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020 Oct;84(1):202-214. doi: 10.1111/prd.12337. PMID: 32844412; PMCID: PMC7457923.
80. Slots J.. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000*, Vol.75, 7-23, 2017.
81. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017 Apr-Jun;11(2):72-80. PMID: 28539867; PMCID: PMC5426403.
82. Underner M, Maes I, Urban T, Meurice JC. Effets du tabac sur la maladie parodontale [Effects of smoking on periodontal disease]. *Rev Mal Respir*. 2009 Dec;26(10):1057-73. French. doi: 10.1016/s0761-8425(09)73533-8. PMID: 20032842.
83. Chapple IL, Genco R; working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013 Apr;84(4 Suppl):S106-12. doi: 10.1902/jop.2013.1340011. PMID: 23631572.
84. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis*. 2003 Jul;9(4):165-76. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.03967.x. PMID: 12974516.
85. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J*. 2014 Oct;217(8):433-7. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.907. PMID: 25342350.
86. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand*. 2002 Oct;60(5):257-64. doi: 10.1080/00016350260248210. PMID: 12418714.

87. Reners M, Brex M. Stress and periodontal disease. *Int J Dent Hyg.* 2007 Nov;5(4):199-204. doi: 10.1111/j.1601-5037.2007.00267.x. PMID: 17927631.
88. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *J Periodontol.* 2005 Dec;76(12):2187-93. doi: 10.1902/jop.2005.76.12.2187. PMID: 16332229.
89. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol.* 2000 May;71(5):743-51. doi: 10.1902/jop.2000.71.5.743. PMID: 10872955.
90. Moynihan PJ. The role of diet and nutrition in the etiology and prevention of oral diseases. *Bull World Health Organ.* 2005 Sep;83(9):694-9. Epub 2005 Sep 30. PMID: 16211161; PMCID: PMC2626331.
91. T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J.* 2021 Dec;71(6):462-476. doi: 10.1111/idj.12630. Epub 2021 Feb 19. PMID: 34839889; PMCID: PMC9275292.
92. Oosterwaal PJ, Matee MI, Mikx FH, van 't Hof MA, Renggli HH. The effect of subgingival debridement with hand and ultrasonic instruments on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol.* 1987 Oct;14(9):528-33. doi: 10.1111/j.1600-051x.1987.tb00995.x. PMID: 3316297.
93. Azizi A, Rezaee M. Comparison of periodontal status in gingival oral lichen planus patients and healthy subjects. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:561232. doi: 10.1155/2012/561232. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22570646; PMCID: PMC3337596.
94. Rai NP, Kumar P, Mustafa SM, Divakar DD, Kheraif AA, Ramakrishnaiah R, Vellapally S, Dalati MH, Parine NR, Anil S. Relation Between Periodontal Status and Pre-Cancerous Condition (Oral Lichen Planus): A Pilot Study. *Adv Clin Exp Med.* 2016 Jul-Aug;25(4):763-6. doi: 10.17219/acem/59014. PMID: 27629852.
95. Ramón-Fluixá C, Bagán-Sebastián J, Milián-Masanet M, Scully C. Periodontal status in patients with oral lichen planus: a study of 90 cases. *Oral Dis.* 1999 Oct;5(4):303-6. doi: 10.1111/j.1601-0825.1999.tb00094.x. PMID: 10561718.
96. Huang HY, Lin PY, Chen CC, Chen YK. Risk factors for the development of oral precancerous lesions in a cohort of 293 oral lichen planus patients with or without chronic periodontitis in southern Taiwan. *J Dent Sci.* 2024 Jan;19(1):594-600. doi: 10.1016/j.jds.2023.10.020. Epub 2023 Nov 10. PMID: 38303877; PMCID: PMC10829744.
97. Ertugrul AS, Dursun R, Dundar N, Avunduk MC, Hakki SS. MMP-1, MMP-9, and TIMP-1 levels in oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2013 Jul;58(7):843-52. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.01.015. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23433942.
98. Sanadi RM, Khandekar PD, Chaudhari SR, Javali MA, Gurav NU. Association of periodontal disease with oral lichen planus: A systematic review and meta analysis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2023 Jan-Mar;27(1):173-180. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_178_22. Epub 2023 Mar 21. PMID: 37234328; PMCID: PMC10207185.
99. Nunes GP, Pirovani BO, Nunes LP, Silva ANA, Morábito MJSD, Nunes-Júnior NA, Delbem ACB, Ferrisse TM. Does oral lichen planus aggravate the state of periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022 Apr;26(4):3357-3371. doi: 10.1007/s00784-022-04387-z. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35132470.
100. Arduino PG, Romano F, Sasia D, Broccoletti R, Ricceri F, Barbui AM, Brossa S, Cipriani R, Cricenti L, Cabras M, Aimetti M. Subgingival Microbiota in White Patients With Desquamative Gingivitis: A Cross-Sectional Study. *J Periodontol.* 2017 Jul;88(7):643-650. doi: 10.1902/jop.2017.160745. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304209.

- 101.** Lo Russo L, Guiglia R, Pizzo G, Fierro G, Ciavarella D, Lo Muzio L, Campisi G. Effect of desquamative gingivitis on periodontal status: a pilot study. *Oral Dis.* 2010 Jan;16(1):102-7. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01617.x. Epub 2009 Sep 4. PMID: 19735453.
- 102.** Ertugrul AS, Arslan U, Dursun R, Hakki SS. Periodontopathogen profile of healthy and oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2013 Jun;5(2):92-7. doi: 10.1038/ijos.2013.30. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23743616; PMCID: PMC3707073.
- 103.** Wang H, Luo Z, Lei L, Sun Z, Zhou M, Dan H, Zeng X, Chen Q. Interaction between oral lichen planus and chronic periodontitis with Th17-associated cytokines in serum. *Inflammation.* 2013 Jun;36(3):696-704. doi: 10.1007/s10753-013-9594-2. PMID: 23338155.
- 104.** Liu H, Chen H, Liao Y, Li H, Shi L, Deng Y, Shen X, Song Z. Comparative Analyses of the Subgingival Microbiome in Chronic Periodontitis Patients with and without Gingival Erosive Oral Lichen Planus Based on 16S rRNA Gene Sequencing. *Biomed Res Int.* 2021 Jun 27;2021:9995225. doi: 10.1155/2021/9995225. PMID: 34258290; PMCID: PMC8257348