

J. Ferré
J. López
X. Roselló

Profesores Asociados
de Medicina Bucal.
Facultad de Odontología
Universidad de Barcelona.

Correspondencia:

Dr. J. Ferré Jorge
Pza. Lesseps 33, Esc. C, 7^ª1^ª
08023 Barcelona.

La Ciclosporina-A como alternativa terapéutica en el tratamiento del liquen plano oral

RESUMEN

El liquen plano oral es una enfermedad inflamatoria de tipo crónico en cuyo tratamiento se utilizan, con resultados diversos: corticoides, retinoides, PUVA e inmunosupresores.

Recientes hallazgos permiten conocer mejor el mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad: las células de Langerhans y otros macrófagos presentarían los antígenos a los linfocitos T cooperadores que se activarían produciendo interleukina-2, interferón- δ y antígeno asociado a función linfocitaria. Estos factores activarían el metabolismo del queratinocito y la atracción de linfocitos T hacia la epidermis. La Ciclosporina A actúa específicamente sobre estos mecanismos de acción.

Así pues, estudios histopatológicos y clínicos avalan el uso de la Ciclosporina A como alternativa al tratamiento del liquen plano oral en casos rebeldes a otras pautas terapéuticas.

PALABRAS CLAVE

Ciclosporina A; Liquen plano oral; Terapéutica.

ABSTRACT

Oral lichen planus is a chronic inflammatory disease which is treated -with varying results- with corticosteroids, retinosteroids, PUVA and immunosuppressants.

Recent findings tell us more about the pathological physiology mechanisms of this disease: the Langerhans cells and other macrophages present the cooperating T lymphocytes with antigens, activating them and making them produce interleukine-2, interferon- δ and lymphocyte function-related antigens. These factors activate the keratinocyte metabolism and attract T lymphocytes to the epidermis. Ciclosporin A acts specifically on these mechanisms of actions.

Therefore, pathological histology studies and clinical trials warrant the use of Ciclosporin A as an alternative treatment to the drug therapy for difficult oral lichen planus cases.

KEY WORDS

Ciclosporin A; Oral lichen planus; Drug therapy.

520 INTRODUCCIÓN

El liquen plano (LP) es una enfermedad inflamatoria que puede afectar a la piel y a la mucosa oral⁽¹⁾. La manifestación oral (LPO) se considera más frecuente y en ocasiones precede a la forma cutánea⁽²⁾.

Aunque la entidad fue descrita a mediados del siglo XIX por Erasmus Wilson⁽³⁾ y existen multitud de artículos sobre el tema, la etiopatogenia y el tratamiento efectivo continúan teniendo una marcada controversia.

Así pues, el tratamiento del LPO es un problema complejo y todavía no resuelto definitivamente. Se han usado tratamientos muy diversos: metales pesados (arsenio, bismuto, mercurio), antibióticos, vacunas, antipalúdicos, drogas antituberculosas, gluconato de calcio, fisioterapia (rayos X) y vitaminas.

Los autores que han visto una clara relación entre LPO y un factor infeccioso, neurológico, psicológico, traumático o farmacológico, han propuesto su eliminación, en los casos en que esto sea posible, y, en ocasiones han encontrado mejoría⁽⁴⁻¹¹⁾.

También ha sido empleado el efecto antiinflamatorio de los corticoides obteniéndose mejora en la sintomatología en numerosos casos. Así, se ha utilizado triamcinolona en inyecciones intralesionales⁽¹²⁾ o en forma de depósitos locales de liberación prolongada⁽¹³⁾, prednisolona sistémica en dosis de 40 a 70 mg diarios⁽¹⁴⁾, betametasona intralesional o aplicada en aerosol^(15, 16), hidrocortisona tópica, fluocinamida tópica^(17, 18) y, más recientemente, propionato de clobetasol⁽¹⁹⁾.

Otros autores han intentado el uso de fármacos antifúngicos tales como la anfotericina B o la griseofulvina, pero con pobres resultados⁽²⁰⁻²²⁾.

Los retinoides tienen un efecto antiqueratinizante y antiinflamatorio que también se ha querido aprovechar en el tratamiento del LPO. De este modo se ha utilizado isotretinoína tópica^(23, 24) y sistémica^(25, 26), etretinato sistémico y tretinoína tópica^(27, 28). Parece ser que no existen diferencias significativas entre el tratamiento con tretinoína tópica y etretinato sistémico⁽²⁹⁾.

Más recientemente se ha empezado a utilizar la fotoquimioterapia, asociación de psoraleno y radiaciones UVA (PUVA), en el tratamiento del LPO, siendo eficaz en casos que han sido rebeldes a otras pautas terapéuticas⁽³⁰⁾. Se han usado diversos protocolos empleando 8-metoxi-psoralen (metoxalen) vía

sistémica⁽³¹⁻³³⁾ y 8-metil-psoralen (trioxalen) al 0,01% en aplicación tópica⁽³⁴⁾ seguido de los UVA.

Otro método novedoso ha sido el empleo de la criocirugía, de uso cómodo y que parece estimular las defensas inmunológicas, elevando los niveles de IgG e IgM⁽³⁵⁾.

En los intentos de obtener una mejor respuesta en los casos rebeldes se ha probado la terapéutica con la doxiciclina⁽³⁶⁾, la dapsona, una sulfonamida también empleada en la dermatitis herpetiforme^(37, 38) y citostáticos, bien alquilantes como la ciclofosfamida⁽³⁹⁾ o antimetabolitos como la azatioprina⁽⁴⁰⁾.

En el presente artículo explicamos los fenómenos inmunológicos que acontecen en la fisiopatología del LPO y que justifican el uso de un fármaco inmunomodulador tal como la ciclosporina A (CsA).

FACTORES INMUNOLÓGICOS

Ciertos estudios que analizan el infiltrado celular de la dermis y de la epidermis en el LP, así como su presencia asociada a estados de inmunodeficiencia y enfermedades autoinmunes, añadido a un modelo característico de la enfermedad que se da en la relación de injerto contra huésped, hacen pensar que la patogenia del LP, y por tanto, la del LPO, está regida por la inmunología.

Así pues, Mozzanica⁽⁴¹⁾ ha descrito la inmunohistopatología del liquen plano cutáneo. En la unión dermoepidérmica y dermis papilar y reticular, el infiltrado está compuesto fundamentalmente por células CD3⁺ (linfocitos T), existiendo una prevalencia de células CD4⁺, siendo la relación CD4/CD8 = 2,8. El infiltrado dérmico es frecuentemente positivo para el antígeno HLA-DR. Sólo un pequeño porcentaje era positivo para receptores de interleucina 2 (células CD25⁺). Se observan algunas células CD14⁺ (monocitos/macrófagos) en dermis, así como células CD56⁺ (linfocitos NK) y CD20⁺ (linfocitos B). No se observan células CD15⁺ (granulocitos). La densidad de células CD1⁺ (células de Langerhans) era normal en epidermis, pero en la epidermis superficial su número estaba aumentado.

Olsen^(42, 43), trabajando sobre el LP cutáneo halló, mediante inmunofluorescencia indirecta, un antígeno

epidérmico soluble (LPSA) que propuso como específico, pero otros autores como Bagán⁽⁴⁴⁾, utilizando casos de LPO no pudieron encontrarlo.

LPO e inmunodeficiencia

Varios trabajos comunican una disminución de los niveles séricos IgG, IgA o IgM, pero estos hallazgos no son concluyentes, puesto que otros autores han encontrado valores normales de IgG e IgM e, incluso, niveles aumentados de IgG, IgA e IgM. Los valores de IgD e IgE están dentro de los límites de la normalidad y, en general, no existe evidencia de inmunodeficiencia humoral en la mayoría de los pacientes con LPO⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, existen casos de LPO en pacientes con inmunodeficiencias⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾, incluyendo el SIDA.

Las concentraciones séricas de C3 son normales⁽⁴⁹⁾, así como las de β_2 microglobulina⁽⁵⁰⁾. Tampoco existe evidencia en la inmunidad celular⁽⁵¹⁾.

LPO y enfermedades autoinmunes

Existe discusión sobre si el LPO es una enfermedad autoinmune, puesto que en ocasiones se han detectado autoanticuerpos y anticuerpos antinucleares (ANA)⁽⁵²⁾, pero no se han encontrado anticuerpos anti-DNA⁽⁵³⁾.

En ocasiones, el LPO se presenta junto a enfermedades autoinmunes, pero podría tratarse de un hecho aleatorio⁽⁴⁵⁾.

Las lesiones del LPO a veces son difíciles de distinguir clínica, histológica e inmunológicamente de las lesiones características del lupus eritematoso (LE), aunque existen ciertos rasgos diferenciales. Recientemente se ha descrito una técnica histoquímica, utilizando un derivado fluorado de la maleimida (DACM) que se une particularmente al tejido de las lesiones de LP, facilitando la diferenciación entre LE y LPO⁽⁵⁴⁾. Existe un síndrome de superposición de LP-LE con lesiones crónicas⁽⁵⁵⁾.

El LPO se ha visto relacionado con la cirrosis biliar primaria⁽⁵⁶⁾ y la hepatitis crónica⁽⁵⁷⁾, sugiriéndose que los cambios antigénicos pudieran inducir daños tanto en los queratinocitos como en los hepatocitos⁽⁵⁸⁾.

Otras enfermedades autoinmunes relacionadas con el LPO han sido el pénfigoide ampolloso⁽⁵⁹⁾, miastenia gravis⁽⁴⁵⁾, colitis ulcerosa⁽⁶⁰⁾, síndrome de Sjögren⁽⁶¹⁾, vitíligo, morfea, alopecia areata y pénfigo vulgar.

LPO y enfermedad de injerto contra huésped

521

La enfermedad de injerto contra huésped puede simular clínica e histológicamente al LPO⁽⁶²⁾. La causa de este proceso serían los linfocitos T del donante que actuarían contra las células de Langerhans del huésped por medio de los linfocitos T citotóxicos, ya que las células de Langerhans expresan antígenos HLA de clase II (HLA-DR). Los queratinocitos serán posteriormente dañados, dada su proximidad histológica, puesto que también expresan antígenos HLA-DR. Todo lo anterior sugiere un mecanismo patogénico semejante en el caso del LPO⁽⁶³⁾.

Así pues, de acuerdo con Perales y cols.⁽⁶⁴⁾, si consideramos como modelo de patogenia la reacción de injerto contra huésped; el LPO ocurriría como consecuencia de un trastorno del sistema inmunológico, que tiene en la mucosa una primera línea de acción cuyo desencadenante sería un cambio antigénico en la epidermis. Encontrándose, probablemente, la causa en los factores infecciosos, neurológicos, psicológicos, actínicos, traumáticos o farmacológicos antes mencionados, y en la base genética una predisposición adecuada.

CICLOSPORINA

La ciclosporina A (CsA) es un undecapéptido cíclico aislado por Borel⁽⁶⁵⁾, en los laboratorios Sandoz en 1972, como un metabolito del hongo *Tolypocladium inflatum* y que actualmente se obtiene por síntesis. Su actividad como fármaco inmunosupresor se ha aprovechado con gran éxito en la prevención del rechazo en los trasplantes de órganos^(66, 67).

Del mismo modo se ha utilizado en enfermedades de etiología autoinmune tales como enfermedad de Crohn⁽⁶⁸⁾, colitis ulcerosa⁽⁶⁹⁾, cirrosis biliar primaria⁽⁷⁰⁾, miastenia gravis o esclerosis múltiple⁽⁷¹⁾. En dermatología se ha empleado en la terapia de la psoriasis⁽⁷²⁾, pénfigo vulgar o pénfigo ampolloso⁽⁷³⁾, micosis fungoide⁽⁷⁴⁾, lupus eritematoso sistémico⁽⁷⁵⁾, ictiosis, enfermedad de Behçet⁽⁷⁶⁾ y alopecia areata⁽⁷⁷⁾. La CsA se ha utilizado por vía sistémica en el tratamiento del LP cutáneo⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾.

Así como la utilización de CsA por vía tópica en la piel produce escasos resultados⁽⁸¹⁻⁸³⁾, debido probablemente

522 a su escasa absorción a este nivel, en la mucosa oral la presencia de saliva aumenta significativamente la capacidad de absorción⁽⁸⁴⁾.

Por todo lo expuesto se ha utilizado la CsA en el tratamiento del LPO por vía tópica⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾, obteniéndose resultados satisfactorios en casos que se habían mostrado rebeldes a otras pautas terapéuticas.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA CsA EN EL TRATAMIENTO DEL LPO

En primer lugar consideramos la relación entre las células inmunocompetentes de la epidermis en LPO, proceso que es similar en diversas enfermedades inflamatorias cutáneas.

Las células de Langerhans (CD1⁺ DR⁺) y otras células macrófagicas (CD1⁻ DR⁺) presentan los antígenos exógenos a los linfocitos T-helper o cooperadores (LT CD4⁺ DR⁻) y los estimulan mediante el mediador soluble interleukina-1 (IL-1).

Los LTCD4⁺ se activan produciendo interleukina-2 (IL-2), interferón δ (IFN- δ) y expresando el antígeno asociado a función linfocitaria (LFA-1). Parece que es el IFN- δ el principal responsable de inducir la expresión de HLA-DR y la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) en los queratinocitos. La momentánea unión entre LFA-1 e ICAM-1 permite el reconocimiento antigénico entre ambas células DR⁺ y la activación del metabolismo del queratinocito; así como la atracción de los LT hacia la epidermis⁽⁸⁸⁾.

La CsA tiene como receptor a la ciclofilina⁽⁸⁹⁾, que es una peptidil-prolil-cis-trans-isomerasa (PPIasa)^(90, 91), cuya función es actuar sobre un radical prolina de las proteínas nucleares, activando su unión al gen de la IL-2 mediante la isomerización cis-trans y promoviendo la síntesis de IL-2.

La CsA inhibe la PPIasa y, por tanto, la secreción de IL-2 por parte de los LT⁽⁹²⁾. Esta inhibición produce una interrupción crítica de la amplificación de la respuesta

inmunológica⁽⁹³⁾. Pero la CsA no sólo inhibe la producción de IL-2, sino también la de IFN- δ , IL-4 y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)^(94, 95). De este modo, la CsA actúa sobre la cascada de fenómenos que se producen en la patogenia del LPO, bloqueándolos y permitiendo la remisión de la clínica. La CsA es metabolizada por el complejo del citocromo P-450 en el retículo endoplasmático de los hepatocitos⁽⁹⁶⁾ y sus metabolitos⁽⁹⁷⁾ eliminados por dos rutas: sinusoides sanguíneos y canalículos biliares⁽⁹⁸⁾.

Un reciente estudio inmunohistológico de los efectos de la CsA sobre el infiltrado celular del liquen plano cutáneo parece confirmar su mecanismo de acción. Tras un tratamiento de 15 días con CsA vía oral a una dosis de 3 mg/kg/día se observó una disminución de actividad CD3⁺, CD4⁺ (LT cooperadores) y sobre todo CD8⁺ (LT citotóxicos), mejorando la relación CD4⁺/CD8⁺ a 3,6, así como disminuyendo CD25⁺ (receptores IL-2) y CD1⁺ (células de Langerhans), todo ello en la dermis. La actividad HLA-DR disminuyó en general, pero no en los queratinocitos. Tampoco disminuyó la actividad CD1⁺ en epidermis; estos dos últimos aspectos parece ser que se atribuyen a un tiempo de tratamiento corto⁽⁴¹⁾.

CONCLUSIÓN

La patogenia del LPO parece ser que se basa en un mecanismo inmunológico, cuya mejor comprensión y conocimiento detallado permiten abordar su tratamiento desde esta perspectiva. Esta etiopatogenia autoinmune justifica que el uso de fármacos inmunosupresores tenga una respuesta efectiva incluso en los casos rebeldes a otros tratamientos. Creemos, por lo expuesto anteriormente, que la CsA ha demostrado ser eficaz como alternativa terapéutica, pero no debemos olvidar que este fármaco debe ser sometido a estudios más exhaustivos y que en la actualidad tiene un coste económico elevado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Gandolfo S, Gilardino M, Camoletto D. Lichen ruber planus della mucosa orale: aspetti biologici e clinici. *Min Stom* 1985;34:485-496.
- 2 Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Path* 1988;17:213-218.
- 3 Wilson E. Lichen planus. *J Cutan Med* 1869;3:117.

- 4 Shelley WR, Shelly ED. Urinary tract infection as a cause of lichen planus: Metronidazol therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984;**10**:905-907.
- 5 Garcovich A. Il ruolo del sistema nervoso periferico nella patogenesi del lichen ruber planus. *Giorn It Derm Vener* 1982;**117**:327-336.
- 6 Yaacob HB. Oral lichen planus, a study of fifty four cases. *Med J Malaysia* 1981;**36**:239-242.
- 7 Bravard P, Barbet M, Eich D. Eruption lichenoide and captopril. *Ann Dermatol Venereol* 1983;**110**:433-438.
- 8 Seehager JR, Rogers RS III, Fleming R, Dickson ER. Lichen planus-like lesions cause by penicillamine in primary biliary cirrhosis. *Arch Dermatol* 1981;**117**:140-142.
- 9 Blasberg B, Dory JL, Stein HB, Chalmers A, Conklin RJ. Lichenoid lesions of the oral mucosa in rheumatoid arthritis patients treated with penicillamine. *J Rheumatol* 1984;**11**:348-351.
- 10 Heyman WR, Lerma JS, Luftschein S. Naproxen-induced lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1984;**10**:299-301.
- 11 Hamburger J, Postts AJC. Non-steroidal antiinflammatory drugs and oral lichen planus. *Br Med J* 1983;**287**:1719-1720.
- 12 Sleeper HR. Intralesional and sublesional injection of tramcinoline acetamide for oral lichen planus. *Yale J Biol Med* 1967;**40**:164.
- 13 Deasy PB, Collins AE, Burke FM, Shanley DB. *In vitro* and *in vivo* evaluation of a bondable compact for the prolonged delivery of tramcinoline acetamide of the oral cavity in patients with lichen planus. *Pharm Acta Helv* 1989;**64**:276-279.
- 14 Silverman S, Lozada-Nur F, Magliorati C. Clinical efficacy of prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases. A study of 55 patients. *Oral Surg* 1985;**59**:360-363.
- 15 Cawson RA. Treatment of oral lichen planus with Betamethasone. *Br Med J* 1968;**i**:86-89.
- 16 Tyldesley WR, Harding SM. Betamethasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus. *Br J Dermatol* 1977;**96**:659-662.
- 17 Lozada F, Silverman S. Topically applied fluocinonide in an adhesive base in the treatment of oral vesiculo erosive diseases. *Arch Dermatol* 1980;**116**:898-901.
- 18 Plemons JM, Rees TD, Zacharian NY. Absorption of a topical steroid and evaluation of adrenal supression in patients with erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;**69**:688-693.
- 19 Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou GA. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculo erosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;**71**:283-287.
- 20 Sehgal VN, y cols. Griseofulvin therapy in lichen planus. A double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 1972;**87**:383.
- 21 Bagán JV, Silvestre FJ, Mestro S, Gisbert C, Bermejo A, Agramunt J. Treatment of lichen planus with griseofulvin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;**60**:608-610.
- 22 Naylor GD. Treating erosive lichen planus with griseofulvin: a report of four cases. *Quintessence Int* 1990;**21**:943-947.
- 23 Regezi JA, Ellis CN, Stewart JC, Giustina TA. Histologic changes associated with the topical use of isotretinoin on oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;**61**:479-484.
- 24 Giustina TA, Stewart JC, Ellis CN, Regezi JA, Annesley T, Woo TY, Voorhees JJ. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. A double-blind study. *Arch Dermatol* 1986;**122**:534-536.
- 25 Camisa C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;**62**:393-396.
- 26 Woo TY. Systemic isotretinoin treatment of oral and cutaneous lichen planus. *Cutis* 1985; 385-393.
- 27 Sloberg K, Hersle K, Mobacken H, y cols. Topical tretinoin therapy and oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1979;**115**:716-718.
- 28 Baudet-Pommel M, Janin-Mercier A, Souteyrand P, Peri G. Etude clinique evolutive du lichen plan buccal sous retinoides: l'un a usage local (tretinoine), l'autre employé per os (etretinate). *Actual Odontostomatol (Paris)* 1990;**44**:337-348.
- 29 Baudet-Pommel M, Janin-Mercier A, Souteyrand P. Sequential immunopathologic study of oral lichen planus treated with tretinoin and etretinate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;**71**:197-202.
- 30 Volc-Platzer B, Honigsmann H, Hinterberger W, Wolff K. Photochemotherapy improves chronic cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1990;**23**:220-228.
- 31 Lehtinen R, Happonen RP, Kuusilehto A, Jansen C. A clinical trial of PUVA treatment in oral lichen planus. *Proc Finn Dent Soc* 1989;**85**:29-33.
- 32 Jansen CT, Lehtinen R, Happonen RP, y cols. Mouth PUVA: new treatment for recalcitrant oral lichen planus. *Photoderm* 1987;**4**:165-166.
- 33 Helander I, Jansen CT, Meurman L. Long term efficacy of PUVA treatment in lichen planus: comparison of oral and external methoxalen regimens. *Photoderm* 1987;**4**:265-268.
- 34 Kuusiletho A, Lehtinen R, Jansen CT. Comparison of the minimal phototoxic dose in topical 4,5',8-trimethylpsoralen PUVA treatment of caucasian skin and of oral mucous membrane. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990;**70**:508-509.
- 35 Loitz GA, Leary JP. Erosive lichen planus of the tongue treated by criosurgery. *J Oral Max Surg* 1986;**44**:580-582.
- 36 Ronbeck BA, Lind PO, Thrane PS. Desquamative gingivitis: preliminary observations with tetracycline treatment. *Oral Surg* 1990;**69**:694-697.
- 37 Matthews RW, Pinkney RC, Scully C. The management of intransigent desquamative gingivitis with dapsone. *Ann Dent* 1989;**48**:41-43.
- 38 Beck HI, Brandrup F. Treatment of erosive lichen planus with dapsone. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986;**66**:366-367.

- 39 Paslin DA. Sustained remission of generalized lichen planus induced by cyclophosphamide. *Arch Dermatol* 1985;**121**:236-239.
- 40 Lozada F. Prednisone and azathioprine in the treatment of patients with vesiculo erosive oral diseases. *Oral Surg* 1981;**52**:257.
- 41 Mozzanica N, Cattaneo A, Legori A, Pigatto P, Finzi AF. Immunohistologic evaluation of the effect of cyclosporine treatment on the lichen planus immune infiltrate. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:550-554.
- 42 Olsen RG, Du Plessis DP, Barron DP, y cols. Lichen planus dermatopathy. Demonstration of a lichen planus specific epidermal antigen in affected patients. *J Clin Lab Immunol* 1983;**10**:103-106.
- 43 Olsen RG, Du Plessis DP, Schulz EJ, y cols. Indirect immunofluorescence microscopy of lichen planus. *Brit J Dermatol* 1984;**110**:9-15.
- 44 Bagán JV, Alapont L, Milian MA, Castell A. Estudio mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta de determinantes antígenos anómalos en el líquen plano oral. *Archivos de Odontología Estomatología* 1988;**4**:357-360.
- 45 Scully C, El-Kom M. Lichen planus: Review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985;**14**:431-458.
- 46 Tan RSH. Thymoma, acquired hypogamma globulinaemia, lichen planus and alopecia areata. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1974;**67**:196-198.
- 47 Mann RJ, Wallington TB, Warin RP. Lichen planus with late onset hypogamma globulinaemia: a causal relationship? *British Journal of Dermatology* 1982;**106**:357-360.
- 48 Flamenbaum HS, Safari B, Siegal FP, Pahwa S. Lichen planus in two immunodeficient host. *J Am Acad Dermatol* 1982;**6**:918.
- 49 Sklavounou AD, Laskaris G, Angelopoulos AP. Serum immunoglobulin and complement (C3) in oral lichen planus. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1983;**55**:47-51.
- 50 Scully C, Boyle P. Beta-2-microglobulin in lichen planus. *Journal of Dental Research* 1982;**61**:758-760.
- 51 Braathen LR, Dal BL, Mellbye OJ. Immunological *in situ* identification of the lymphoid cells in the skin infiltrate of lichen planus. *Clinical and Experimental Dermatology* 1979;**4**:175-185.
- 52 Baart de la Faille-Kuyper EH, Baart de la Faille H. An immunofluorescence study of lichen planus. *Br J Dermatol* 1974;**90**:365-371.
- 53 Lundstrom IMC. Serum immunoglobulins and autoantibodies in patients with oral lichen planus. *International Journal of Oral Surgery* 1985;**14**:259-268.
- 54 Binkley W, Starsnic J, Varenzuela R, Bergeld WF. A histological approach to the differentiation of lichen planus from lupus erythematosus. *American Journal of Clinical Pathology* 1983;**79**:486-488.
- 55 Romero RW, Nesbitt LT Jr, Reed RJ. Unusual variant of lupus erythematosus or lichen planus. Clinical, histopathologic and immunofluorescent studies. *Archives of Dermatology* 1977;**113**:741-748.
- 56 Graham-Brown RAC, Sarkany I, Sherlock S. Lichen planus and primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol* 1982;**106**:109.
- 57 Seoane Lestón JM, Sánchez López M, Romero Méndez MA, Gómez Duaso A, Esparza Gómez GC, Cerero Lapiedra R. Líquen plano de la mucosa oral en el curso clínico de hepatitis crónica activa. Presentación de dos casos. *Avances de Odontología Estomatología* 1991;**7**:109-112.
- 58 Korking W, Chuang T-Y, Soltani K. Liver abnormalities in patients with lichen planus. A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol* 1984;**11**:609-615.
- 59 Camisa C, Olsen RG, Yohn JJ. Differentiating bullous lichen planus and lichen planus pemphigoides. *J Am Acad Dermatol* 1984;**11**:1164-1165.
- 60 Cusano F, Errico G. Lichen planus and ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1984;**120**:994-995.
- 61 Zijdenboj LM, Starink TM, Spronk CA. Ulcerative lichen planus associated sicca syndrome and good therapeutic result of skin grafting. *J Am Acad Dermatol* 1985;**13**:667-668.
- 62 Rozman C, Mascaró JM, Granena A, Palow J, Feliu E, Castel T. Ultrastructural finding in acute and chronic graft reaction of the skin. *Journal of Cutaneous Pathology* 1980;**7**:354-363.
- 63 Breathnach SM. Current understanding of the aetiology and clinical implications of cutaneous graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 1986;**114**:139-143.
- 64 Perales Teijo I, Viñuela Sandoval J, Rioboo García R. Etiopatogenia del líquen plano. Revisión. *Archivos de Odontología Estomatología* 1987;**4**:3-8.
- 65 Borel JF. The history of cyclosporine A and its significance. En: White DG. *Cyclosporine A*. Elsevier Biomedical Press. Amsterdam, 1982.
- 66 Beveridge T. Treatment of autoimmune conditions with cyclosporine. En: White DG. *Proceedings of an International Conference on cyclosporine A*. Elsevier Biomedical Press. Amsterdam, 1981.
- 67 Kahan BD (ed). First International Congress on Cyclosporine. *Transplant Proc* 1983;**15**(Suppl 1 y 2):2207-3188.
- 68 Allison MC, Pounder RE. Cyclosporine for Crohn's disease. *Lancet* 1984;i:902.
- 69 Gupta S, Keshavarzian A, Hodgson HJF. Cyclosporin in ulcerative colitis. *Lancet* 1984;ii:1277.
- 70 Routhier G, Epstein O, Janossy G. Effects of cyclosporine A on suppressor and inducer T lymphocytes in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1980;ii:1223.
- 71 Mertin J, Knight SC, Rugde P. Double-blind, controlled trial of immunosuppression in treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1980;ii:949.

- 72 Mueller W, Herrmann B. Cyclosporine A for psoriasis. *New Engl J Med* 1979;**301**:555.
- 73 Thivolet J, Barthelmy H, Rigot-Muller G. Effects of cyclosporine on bullous pemphigoid and pemphigus. *Lancet* 1985;ii:334.
- 74 Jensen JR, Thestrup-Pedersen K, Zachariae H, Sogaard H. Cyclosporin A therapy for mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1987;**123**:160.
- 75 Isenberg DA, Snaith ML, Morrow WJ. Cyclosporine A for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Immunopharmacol* 1981;**3**:163.
- 76 Biren CA, Barr RJ. Dermatologic applications of cyclosporine. *Arch Dermatol* 1986;**122**:1028-1032.
- 77 Pigatto PD, Montalbano MM, Cirillo R, y cols. Low concentration of topical cyclosporin A for severe alopecia areata. *Ann It Derm Clin Sper* 1988;**42**:20-25.
- 78 Higgins EM, Munro CS, Friedmann PS, Marks JM. Cyclosporin A in the treatment of lichen planus. *Arch Dermatol* 1989;**125**:1436.
- 79 Pigatto PD, Chiappino G, Bigardi A, Mozzanica N, Finzi AF. Cyclosporin A for treatment of severe lichen planus. *Brit J Dermatol* 1990;**122**:121-123.
- 80 Ho VC, Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff RJ, Voorhees JJ. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1990;**22**:64-68.
- 81 Hermann RC, Taylor RS, Ellis CN, y cols. Topical cyclosporin A for psoriasis: *in vitro* skin penetration and clinical study. *Skin Pharmacol* 1988;**1**:246-249.
- 82 Griffiths CEM, Powles AV, Baker BS, y cols. Topical cyclosporin and psoriasis. *Lancet* 1987;i:806.
- 83 Bousema MT, Tank B, Heule F, y cols. Placebo-controlled study of psoriasis patients treated topically with a 10% cyclosporine gel. *J Am Acad Dermatol* 1990;**22**:126-127.
- 84 Gibaldi M, Kanig JL. Absorption of drugs through the oral mucosa. *J Oral Ther* 1965;**1**:440-450.
- 85 Francès C, Boisnic S, Etiennes S, Szpirglas H. Effect of the local application of cyclosporine A on chronic erosive lichen planus of the oral cavity. *Dermatologia* 1988;**177**:194.
- 86 Balato N, De Rosa S, Bordone F, Ayala F, Santoianni P. Lichen erosivo: Trattamento con ciclosporina A per uso topico. *Ann Ital Derm Clin Sper* 1989;**43**:141-144.
- 87 Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CEM, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *New Engl J Med* 1990;**323**:290-294.
- 88 Baadsgaard O, Fisher GJ, Voorhees JJ, Cooper KD. Interactions of epidermal cells and T cells in inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 1990;**23**:1312-1317.
- 89 Handschumacher RE, Harding MW, Rice J, y cols. Cyclophilin: a specific cytosolic bonding protein for cyclosporine A. *Science* 1984;**266**:544-547.
- 90 Takahashi N, Hayano T, Suzuki M. Peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase is the cyclosporin A binding protein cyclophilin. *Nature* 1989;**337**:473-475.
- 91 Fischer G, Wittmann-Liebold B, Lang K, y cols. Cyclophilin and peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase are probably identical proteins. *Nature* 1989;**337**:476-478.
- 92 Fairley JA. Intracellular targets of cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1990;**23**:1329-1331.
- 93 Emmel EA, Verweij CL, Durand DB, y cols. Cyclosporin A specifically inhibits function of nuclear proteins involved in T cell activation. *Science* 1989;**246**:1617-1620.
- 94 Granelli-Piperno A, Keane M, Steinmann RM. Evidence that cyclosporine inhibits cell-mediated immunity primarily at the level of the T lymphocyte rather than the accessory cell. *Transplantation* 1988;**46**:535-605.
- 95 Thompson CB, Lindsten T, Ledbetter JA, y cols. CD28 activation pathway regulates the production of multiple T-cell-derived lymphokines/cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;**86**:1333-1337.
- 96 Kronbach T, Fischer V, Meyer VA. Cyclosporine metabolism in human liver: identification of a cytochrome P.450III gene family as the major cyclosporine-metabolizing enzyme explains interactions of cyclosporine with other drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1988;**43**:630-635.
- 97 Wenger RM. Structures of cyclosporine and its metabolites. *Transplantation Proceedings* 1990;**22**:1104-1108.
- 98 Watkins PB. The role of cytochromes P-450 in cyclosporine metabolism. *J Am Acad Dermatol* 1990;**23**:1301-1311.