

ASOCIACIÓN DE LIQUEN PLANO BUCAL CON VIRUS DE HEPATITIS C EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN VENEZOLANA

Recibido para arbitraje: 23/05/2006

Aceptado para publicación: 19/06/2006

- **Luna M.:** Estudiante postgraduado de la Maestría de Medicina Estomatológica
- **De Guglielmo Zoraida:** Investigador del Instituto de Oncología y Hematología, Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
- **Garassini M.:** Médico Gastroenterólogo. Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Caracas.
- **Perrone M.:** Profesor Titular, Jefe de Laboratorio de Microbiología Instituto de Investigaciones Odontológicas Raúl Vincentelli, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela
- **Correnti M.:** Profesor Agregado, Jefe del Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Oncología y Hematología, Ministerio de Salud, Jefe del Centro de Biotecnología aplicada a la Odontología, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela.

Resumen

El liquen plano es una enfermedad mucocutánea inflamatoria crónica que frecuentemente involucra la mucosa bucal. Recientes estudios han confirmado una asociación significativa entre el liquen plano bucal (LPB) y enfermedad hepática, en particular con la infección por Virus de la Hepatitis C (VHC). El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación del LPB en pacientes con infección por VHC. Se evaluaron 67 pacientes infectados por VHC detectados por anticuerpos anti-VHC mediante ensayo inmunoabsorbente ELISA (tercera generación), confirmado por transcriptasa reversa- reacción en cadena de la polimerasa (TR-RCP) VHC-ARN. Solo uno de los 67 pacientes positivos para VHC fue clínica e histológicamente positivo para LPB. En este trabajo concluimos que aunque se han reportado casos donde existe una asociación entre liquen plano bucal e infección por VHC, la asociación entre estas dos enfermedades no se observó en la población venezolana, debido posiblemente a que el origen geográfico y hábitos de los pacientes podría jugar un rol importante en la prevalencia de la infección por este virus y sus manifestaciones extrahepáticas, en pacientes con LPB.

Palabras clave: Virus de Hepatitis C, Liquen Plano Bucal

Abstract

Lichen planus is a chronic inflammatory mucocutaneous disease that frequently involves the oral mucosa. Recent studies have confirmed a significant association between oral lichen planus (OLP) and liver diseases, in particular with Hepatitis C virus (HCV) infection. The aim of this study was to evaluate the association of OLP in patients with HCV infection. We evaluated 67 patients with HCV infection detected for anti-HCV by immunosorbent assay ELISA (third generation) confirmed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) HCV-RNA Only one of 67 HCV positive patients was clinically and histologically positive for OLP. We concluded that although cases of oral lichen planus associated with hepatitis C virus (HCV) infection have been described, the association between the two diseases has not been established in the Venezuelan population, because the geographic origin of patients could play an important role in HCV prevalence in patients with OLP.

Key Words: Hepatitis C virus, oral lichen planus

INTRODUCCION

Virus de la Hepatitis C (VHC) es considerado el principal agente etiológico de la hepatitis postransfusional y hepatitis no A no B, con una prevalencia global estimada cerca del 3%. (1-3). Aproximadamente del 60 al 80% de los individuos expuestos podrían desarrollar una infección crónica y hepatitis, y cerca del 20% de estos, pueden eventualmente progresar a cirrosis y daño hepático.

La infección crónica está asociada con un alto riesgo de carcinoma hepatocelular primario así como manifestaciones extrahepáticas. (4) Ha sido también relacionada con enfermedades autoinmunes con manifestaciones bucales como liquen plano y Síndrome de Sjogren. (5,6).

El liquen plano es una enfermedad mucocutánea inflamatoria que frecuentemente involucra la mucosa bucal. La enfermedad afecta del 0,5 al 2% de la población, con una predilección por el género femenino y una edad media comprendida entre la cuarta a quinta década de la vida. (7)

Algunos reportes han enfatizado una posible asociación entre liquen plano y enfermedad crónica hepática (8-15), especialmente cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica activa. De esta forma, en Japón ha sido reportada una frecuencia incrementada de (LPB) asociado a la infección por VHC. (16,17).

La ocurrencia simultánea de liquen plano con VHC fue reportada por primera vez por Mokni y co (1991), (18) y la misma ha sido determinada mediante estudios epidemiológicos. En áreas donde la infección por VHC es altamente prevalente como en el Sur de Europa y norte de Japón, entre 12 y 62% de pacientes con LPB, pueden tener infección por VHC (18-22), en contraste con Inglaterra, Holanda y Escocia, donde la infección por VHC en pacientes con LPB no ha sido encontrada (23-25).

La patogénesis de esta asociación no está clara, pero la misma puede deberse a citotoxicidad mediada por células. Al respecto, un estudio reciente sugirió la posibilidad de que VHC ejerza una acción indirecta mediante posiblemente, la inducción de citoquinas y linfoquinas. (26)

Más recientemente Lodi (2006), (27) realiza una revisión de la data existente, desde 1966 hasta 2003, incluyendo prevalencia de VHC en pacientes con LPB, reportando una prevalencia de VHC del 0 al 62% en individuos con LPB. El autor refiere que no se pueden realizar firmes conclusiones debido a la variabilidad y naturaleza de los diferentes estudios realizados.

Al hacer la revisión de la literatura es posible observar una gran discrepancia en los resultados reportados, lo cual podría deberse a diferencias en la prevalencia de la infección por VHC, a los diferentes métodos seleccionados para estos estudios, o a factores epidemiológicos desconocidos.

Por lo anteriormente expuesto el presente trabajo tiene como objetivo evaluar la asociación del LPB con la infección por VHC en un grupo de pacientes venezolanos afectados con esta patología.

MATERIALES Y METODOS

Pacientes:

En el presente estudio fueron incluidos 67 pacientes, provenientes de la consulta de Hepatología del Servicio de Gastroenterología del Ambulatorio Docente del Hospital Clínico Universitario de Caracas (HUC), todos con diagnóstico positivo para VHC, detectados por anticuerpos anti-VHC mediante ensayo inmunoabsorbente ELISA (tercera generación), confirmado por transcriptasa reversa-reacción en cadena de la polimerasa (TR-RCP) VHC-ARN.

De cada uno de los pacientes fue obtenido el consentimiento informado previo al inicio de la investigación.

Una cuidadosa historia clínica incluyendo antecedentes, hábitos y un minucioso examen clínico bucal, le fue realizada a todos los sujetos participantes en este estudio.

Dentro de los factores que se evaluaron en cada paciente estuvieron: edad, sexo, posible ruta de infección, antecedentes familiares, tatuajes, alcoholismo, consumo de drogas, hábitos sexuales, exámenes realizados, tratamiento, acceso a cuidado bucal, examen extra e intrabucal básico y condición clínica periodontal, además de identificar el método por el que se había realizado el diagnóstico de la infección y la carga, genotipo, exámenes como ecosonogramas y biopsias, así como si estaban sometidos a algún tipo de tratamiento.

Basados en la Escala Visual Básica (EVB) de Khurshudian (28), se realizó una modificación que se denominó escala de valoración de la condición bucal, para estos pacientes, que se clasificó en tres grupos:

Buena: Se consideró la condición bucal buena, cuando se observó: Ausencia clínica de sangrado, inflamación de las encías e irritantes locales tipo cálculo y detritos alimenticios, caries dental, uso o no de prótesis (fija o removible) en buen estado.

Regular: Se consideró la condición bucal regular, cuando se observó: inflamación de las encías leve, irritantes locales tipo cálculo y detritos alimenticios moderados, ausencia de caries dental, uso o no de prótesis (fija o removible), sin que causaran lesión, y ausencia clínica de caries.

Mala: Se consideró la condición bucal mala, cuando se observó: inflamación de las encías de moderada a severa, irritantes locales tipo cálculo y detritos alimenticios de moderados a abundantes, presencia clínica de caries dental y cámaras pulpaes expuestas al medio, uso o no de prótesis (fija o removible) en mal estado.

Se realizó un examen bucal en donde se observó la condición clínica bucal y la presencia o no de patologías bucales. El liquen plano fue diagnosticado siguiendo los criterios de Scully y col (29).

Criterios de Exclusión: Mujeres embarazadas, pacientes infectados con VIH-SIDA, VHB, VHA, Hepatitis Autoinmunes u otras enfermedades infecciosas.

Análisis estadísticos

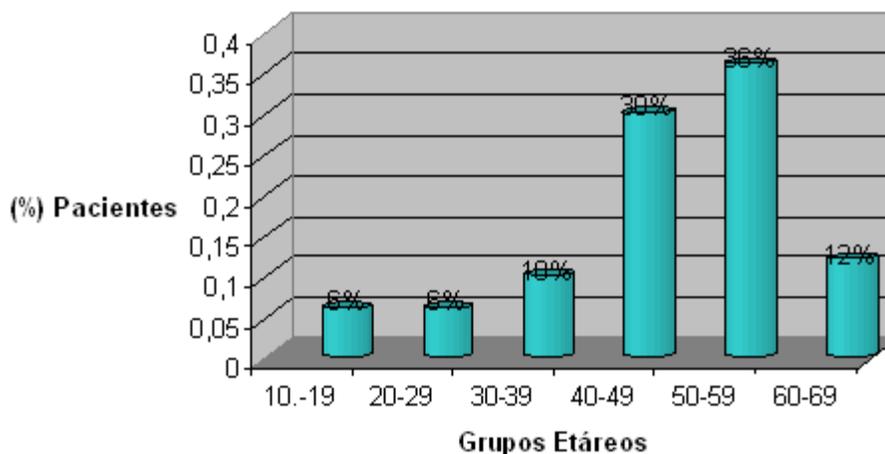
Las variables se analizaron a través de estadísticos descriptivos simples, análisis de frecuencias, tablas de contingencias y pruebas Chi-cuadrado de Pearson. Para todas las pruebas se escogió un nivel de significación del 5%. Para el procesamiento de los datos se aplicó el paquete estadístico SPSS versión 10.0.

RESULTADOS

Se estudió una población de 67 pacientes VHC positivos, provenientes de la consulta de Hepatología del Hospital Universitario, Caracas, entre el año 2002 y 2004, de los cuales 60% (40/67) eran del género masculino y 40% (27/67) femenino, presentando una relación 2:1.

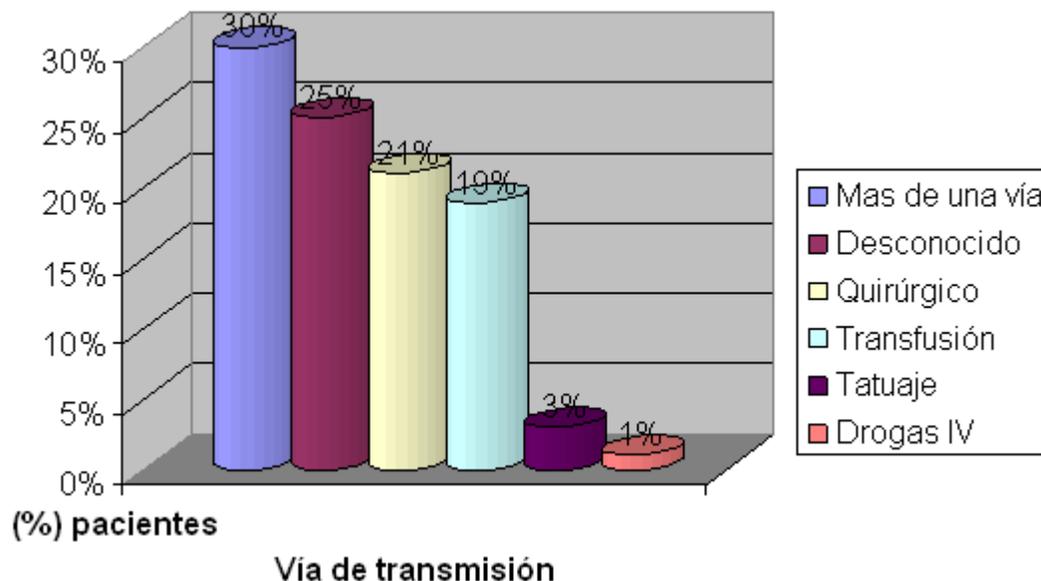
En el Gráfico 1 se puede observar que el mayor número de pacientes infectados se ubicó en los rangos de edades comprendidas entre 40-49 (30%) y 50-59 con un 36%. El grupo de pacientes evaluados presentó un rango de edad entre 10 años y 67 años siendo la edad promedio 46.6 ± 13.6 .

Gráfico 1
Distribución de los pacientes infectados con Virus de Hepatitis C por edad. HUC, Caracas, 2002-2004



En cuanto a la posible vía de transmisión de la infección de VHC, 21% (14/67) refirieron haberse contagiado posterior a tratamientos quirúrgicos; 19% (13/67) lo atribuyeron a transfusiones sanguíneas, 30% (20/67) lo adquirieron por más de una vía, el 25% (17/67) no conoce la ruta de infección, 3% (2/67) por tatuajes o maquillaje permanente y 1% (1/67) por uso de sustancias psicotrópicas intravenosas (Gráfico 2).

Gráfico 2
Vía de transmisión de los pacientes infectados de Virus de Hepatitis C. HUC, Caracas, 2002-2004



Con respecto a los hábitos de los pacientes incluidos en el estudio, el 19% (13/67) refirió tener hábitos de consumo de alcohol, 16% (11/67) manifestó haber tenido relaciones sexuales con múltiples parejas y el 3% (2/67) usaban sustancias psicotrópicas inhaladas. Ninguno manifestó haber mantenido relaciones sexuales con pa

Con respecto a los hábitos de los pacientes incluidos en este estudio, el 19% (13/17) refirió tener hábitos de consumo de alcohol, 16% (11/67) manifestó haber tenido relaciones sexuales con múltiples parejas y el 3% (2/67), usaban sustancias psicotrópicas inhaladas. Ninguno manifestó haber tenido relaciones sexuales con parejas de su mismo sexo.

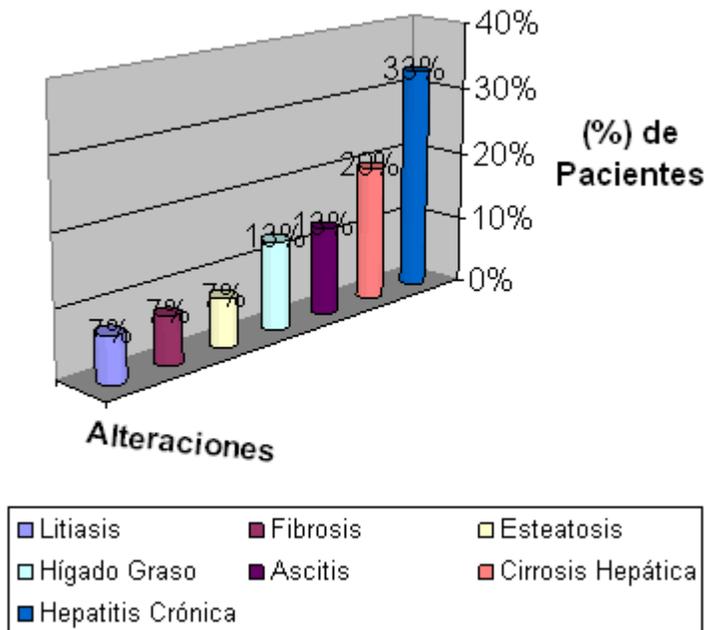
Referente a la presencia de infección por VHC en el núcleo familiar el 7%(5/67) manifestó que algún miembro de la familia era portador del virus, de los cuales el 80% (4/5) refirió tener un hermano infectado y el 20% (1/5) la esposa (Tabla 1).

Tabla 1
Presencia de infección por Virus de Hepatitis C en el núcleo familiar de los pacientes. HUC. Caracas, 2002-2004

Parentesco	Pacientes	%
Hermano	(4/5)	80%
Cónyuge	(1/5)	20%
Total	(5/67)	7%

Al evaluar los resultados de los exámenes complementarios de ecosonografía y biopsia por punción, se observó que el 22% (15/67) presentó algún tipo de alteración hepática, de estos el 33% (5/15) tenían Hepatitis crónica, el 20% (3/15) presentaron cirrosis hepáticas, 13% (2/15) mostraron hígado graso, un porcentaje similar (7%) de pacientes presentaron ascitis, esteatosis, y fibrosis representado en un 7%(1/15). En el 63% (42/67) restante no se observó enfermedad hepática (Gráfico 3)

Gráfico 3
Presencia de alteración o enfermedad hepática en los pacientes infectados con virus de Hepatitis C. HUC. Caracas, 2002-2004



En relación con la condición sistémica se observó que el 4% (3/67) eran hemofílicos, el 9% (6/67) tenían insuficiencia renal, uno era diabético, uno presentó púrpura trombocitopénica y el otro trombocitopenia.

Al examen clínico los pacientes evaluados presentaron entidades con las siguiente impresión diagnóstica: 3% (2/67) con leucoplasia, además se presentó un solo caso (1/67) cada una de las siguientes lesiones: un paciente con Estomatitis Aftosa Recurrente (EAR), uno presentó Fibroma Traumático, Nevus, Candidiasis Pseudomembranosa y un solo caso de LPB, el cual fue confirmado histológicamente.

DISCUSIÓN

La hepatitis es una inflamación del hígado que puede ser causada por alcohol, bacterias, drogas, traumas y virus, entre ellos VHC, el cual pertenece a la familia Flaviviridae, siendo un virus pequeño con genoma ARN monocatenario; es hepatotrópico y linfotrópico, se replica directamente en el hepatocito (30), con una extraordinaria variabilidad genética que posiblemente le permite escapar de la respuesta inmunológica del hospedero. Se conocen varios genotipos de este virus (30,31)

Las rutas de infección de este virus son principalmente por vía parenteral (30). Otros autores sugieren que existen otras maneras de contagio como accidentes laborales, transfusiones sanguíneas, hemodiálisis y compartir jeringas; esta última está en relación con el hábito de consumo de drogas intravenosas 32-36. Igualmente, se han referido otros fluidos como portadores del virus, planteando la posibilidad de que la saliva sea una importante vía de contaminación por sus características y contenido (37). Por último, otros estudios sugieren que el contacto sexual y las relaciones sexuales con múltiples parejas pueden ser otra vía de contagio (35,38). La transmisión vertical parece poco probable (29).

Clínicamente el paciente infectado con VHC puede presentar síntomas gastrointestinales y constitucionales, aunque en algunos casos puede cursar inadvertida (39,40). En el 80% de los casos la enfermedad se hace crónica y se relaciona con cirrosis hepática y cáncer hepático. (40)

VHC puede estar relacionado con otras entidades extrahepáticas como Crioglobulinemia Mixta, Glomérulonefritis Membrano proliferativa, Porfiria Cutánea Tardía, Enfermedad Tiroidea Autoinmune, Síndrome Proliferativo, Síndrome de Sjögren, Linfoma No Hodgkin, Diabetes Mellitus y Liquen Plano, siendo esta última la más estudiada en relación con la cavidad bucal. (20,41-44)

La aparición de enfermedades hepáticas y extra-hepáticas por VHC ha estimulado la investigación en este campo del conocimiento, ya que se estima que el 3% de la población mundial, como lo registra la Organización Mundial de la Salud, está contaminada con el VHC; de allí la importancia que se le asigna a los estudios que buscan establecer los diversos factores asociados con esta enfermedad infecto-contagiosa.

La investigación en relación con las vías de transmisión y las rutas de contagio de la infección por VHC, se ha incrementado

desde la década de los años noventa, debido a los avances en técnicas de biología molecular. Sin embargo, los reportes conducen a afirmar que los resultados obtenidos hasta el presente no son categóricos en cuanto a las vías y mecanismos de transmisión, permaneciendo controversiales aún los relativos a las rutas de contagio.

Por otra parte, las investigaciones existentes, confirman que la RCP constituye el método más utilizado y específico para detectar, VHC en la saliva de pacientes infectados, permitiendo determinar el grado de asociación del VHC con la condición bucal y con la posible presencia de patologías bucales, así como su relación con hábitos de adicción, conductas sexuales y otros factores. (45)

En este estudio se realizó un análisis de las características de la población, conformada por un grupo de 67 pacientes infectados con VHC, que fueron evaluados en la consulta de Hepatología del Servicio de Gastroenterología, del Ambulatorio Docente del HUC.

Estos resultados concuerdan con los reportados en otras investigaciones (32,34,35,36,46), sin embargo, difieren de los reportados por otros autores (46), con respecto a la transmisión por tratamientos quirúrgicos, ya que los mismos no encontraron relación entre la adquisición del VHC y cirugía efectuada a los pacientes.

Llama la atención que sólo uno de los pacientes admitió haber usado drogas intravenosas y haber compartido jeringas, en tanto que otros reportes 39,45 refieren que una alta proporción de sujetos a quienes se les detectó anticuerpos anti- VHC, expresó haber usado drogas intravenosas, además de compartir jeringas. Probablemente la discrepancia de los resultados de este estudio, en el que se puede inferir que los hábitos de adicción a las drogas no se relacionan con la infección de Virus Hepatitis C, en comparación con los realizados fuera de Venezuela, obedezca a prejuicios para decir la verdad o al libre expendio de las jeringas en las farmacias.

Los resultados de este trabajo en cuanto al género coinciden con los reportados por otros autores (46), quienes no encontraron relación estadísticamente significativa entre el VHC y el género de los pacientes evaluados, es decir, esta infección se presentó por igual entre hombres y mujeres, aunque en el grupo estudiado se observó un mayor porcentaje de hombres con Hepatitis C.

Con respecto a el grupo etáreo, los pacientes presentaron un rango de edad entre 10 y 67 años; el promedio de edad fue de 46 años. Como puede observarse, el rango de edad de los pacientes fue bastante heterogéneo, destacándose que 5 tenían edades comprendidas entre 10 y 20 años, lo cual evidencia que adquirieron la enfermedad a temprana edad.

Sin embargo, Rapicetta y col (46) encontraron en su estudio de 1.484 muestras de suero provenientes de pacientes infectados con VHC, que el rango de edad en donde se agrupó una alta proporción de sujetos fue entre 50-59 años, reflejando una contaminación de los pacientes en edades más avanzadas.

El promedio de edad de los pacientes infectados (46 años) puede ser relacionado con el hecho de que el porcentaje que refirió transfusiones sanguíneas, las recibió en la década de los 80, época en la cual no existían estuches serológicos de alta sensibilidad para detectar el virus (29).

La mayoría de los trabajos revisados para apoyar teóricamente esta investigación no enfatizan la edad de los sujetos como una variable importante para establecer los rangos en donde predominan las infecciones por VHC, asunto que pudiera ser útil para orientar las acciones de prevención contra la infección.

En referencia a los hábitos y la conducta sexual de la población estudiada, el 19% refirió tener hábito de consumir alcohol. A este respecto, Rapicetta y col, 46 no consiguieron asociación entre VHC y este tipo de adicción .

Otros autores 35, 38 han sugerido que el contacto sexual y las relaciones homosexuales podrían estar involucrados en el proceso de contagio. En el presente estudio se reflejó que las conductas sexuales tienen poca asociación como vía de transmisión de esta enfermedad.

En lo concerniente a las manifestaciones sistémicas o extra-hepáticas asociadas a los pacientes VHC positivos, se encontró que el 9% padecía de insuficiencia renal, el 4% eran hemofílicos debido a que estos pacientes están permanentemente expuestos a requerir transfusiones sanguíneas y diálisis estos procedimientos exponen a los pacientes a la infección con VHC; por consiguiente, es importante que se profundice en estudios que consideren estas variables.

Recientemente un número de estudios han sugerido una fuerte asociación entre la infección del VHC y la presencia de LPB, 20, 26 . Por ejemplo se ha reportado una aumentada prevalencia de infección por este virus en grupos de italianos con lesiones de Liquefación Plana, cuando se comparó con la población normal local, sugiriendo que estos dos desórdenes van estrechamente relacionados, además los autores mencionan a la conexión que existe con el alelo del complejo mayor histocompatibilidad (HLA-DR6), presente en pacientes que padecen las dos patologías en Italia.

Esta característica genética probablemente predispone a la mencionada asociación, lo que podría explicar la razón por la cuál en la población de nuestro estudio, no se observó dicha manifestación en cavidad bucal relacionada con el VHC.

Probablemente las características genéticas y los factores geográficos promueven su aparición y distribución. Resultados similares han sido reportados en Brasil, donde no se demostró una asociación entre LPB y pacientes brasileños infectados por VHC (47).

En el presente estudio un bajo porcentaje, el 8%, de los pacientes presentaron lesiones bucales, lo que podría indicar que la infección por Virus de Hepatitis C no predispone al desarrollo de estas entidades en nuestra población.

Sin embargo, un estudio realizado por Henderson y col (39) en el Reino Unido, reportó un número de anomalías de la mucosa bucal observadas en pacientes, entre los cuales encontraron Queratosis Friccional, Candidiasis Hiperplásica, Queilitis Angular, pigmentación de la mucosa bucal, Petequias Hemorrágicas, Estomatitis Aftosa Recurrente, inflamación de la salida del conducto de la glándula sublingual. Estos autores encontraron que el 20% de la población evaluada presentó LPB.

Algunas de las anomalías de la cavidad bucal observadas en este trabajo coinciden con las reportadas por Henderson y col 39. Tomando en cuenta que existe un escaso número de estudios que apoyen la relación entre VHC y diversas lesiones bucales, se hace necesario incrementar las investigaciones específicas con respecto a las lesiones en las instituciones dispensadoras de salud bucal.

La vía de transmisión del VHC establecida, es la diseminación percutánea, incluyendo transfusiones sanguíneas, sin embargo un gran número de casos no tienen una ruta discernible de exposición parenteral. De hecho existen estudios que muestran que aproximadamente el 50% de los casos desconocen exposición parenteral (41). La presencia del virus en fluidos del cuerpo y la transmisión por contacto sexual han sido bien documentados en Hepatitis B, mientras que sigue siendo incierto para el Virus C, debido a que las evidencias para la transmisión sexual de la Hepatitis C provienen de los estudios epidemiológicos realizados en las parejas sexuales de los pacientes con Hepatitis B.

En los casos de adquisición no parenteral de la infección del VHC, se hace necesario plantear otras rutas de diseminación del virus distintas a la vía de transmisión sexual.

En Latinoamérica y concretamente en Venezuela, cabe señalar la escasez de estudios dirigidos a la detección del VHC en cavidad bucal, razón por la cual es importante iniciar una línea de investigación en nuestro país con la finalidad de evaluar la presencia del VHC en cavidad bucal, además de aportar datos que fortalezcan las bases biológicas para establecer a la saliva como una posible ruta de infección, así como de todos aquellos aspectos que puedan relacionarse con la enfermedad, vías de transmisión y las implicaciones que esto acarrearía en el campo de la atención odontológica.

En el presente trabajo concluimos que aunque se han reportado casos donde existe una asociación entre LPB e infección por VHC, la relación entre estas dos enfermedades no se logró establecer en la población venezolana, debido posiblemente a que el origen geográfico de los pacientes podría jugar un rol importante en esta prevalencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Choo QL, Kuo G, Ralston R y col. Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:1294-1298.
2. Kuo G, Choo QL, Alter HJ. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A, non B hepatitis. Science 1989; 362-364.
3. National Institutes of Health. Consensus development conference panel statement. Management of hepatitis C. Hepatology 1997; 26(Suppl 1):S2-S10. Choo, 1989; Kuo y col, 1989; National).
4. DiBisceglie AM. Hepatitis C. Lancet 1998; 351: 351-355.
5. Lodi G, Porter SR. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a short review. Oral Dis 1997; 3: 77-81.
6. Mariette X, Zerlib M; Jaccard A, Scheumetzler C, Danon F, Clauvel JP. Hepatitis C virus and Sjögren syndrome. Arthritis Rheum 1993; 36: 280-281.
7. Scully C, El-Korm M. Lichen planus. A review and update on pathogenesis. J Oral Pathol 1985; 14:431-458.
8. Ayala F; Balato N, Trafaglia A et al. Oral erosive lichen planus and chronic liver disease. J Ann

- Acad Dermatol 1986; 14: 139-40.
9. Sanchez-Perez J, De Castro M, Buezo G, Fernandez-Herrera J, Borquez M, Garcia-Diez A. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1996; 715-719.
 10. Cottoni F, Solinas A, Piga MR et al. Lichen planus, chronic liver diseases and immunologic involvement. *Arch Dermatol Res* 1988; S55-60.
 11. Rebora A, Robert E, Rongioletti F. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. *J Dermatol Sci* 1992; 4:38-41.
 12. Jubert C, Pawlotsky J, Pouget F, Andre C, De Forges L, Bretagne S, Mavier J, Duval J, Revuz J, Dhumeaux D, Bagot M. Lichen Planus and Fepatitis C Virus related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 73-76.
 13. Lodi G, Carrozo M, Hallet R, D' Amico E, Piatelli A, Teo CG, Gandolfo S, Carbone M, Porter SR. *J Oral Pathol Med* 1997; 8:381-384.
 14. Chuang T, Stile L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 46:202-5267.
 15. Lodi G, Carrozo M, Harris K, Piatelli A, Teo C, Gandolfo S, Scully C, Porter S. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: no influence from hepatitis G virus coinfection. *J Oral Pathol Med* 2000; 29:39-42.
 16. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, Itoh K, Kameyana T . Lichen planus and hepatitis C virus in the Northern Kyusyu region of Japan. *Euro J Clin Invest* 1995; 25: 910-914
 17. Hamano H, Uoshima K, Miao WP et al. Investigation of metal allergy to constituent elements of intraoral restoration materials, *J Stomatol Soc Jpn* 1998; 65:93-99.
 18. Mokni M, Rybojad M, Puppin D Jr et al. Lichen planus and hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 792.
 19. Bagan JV, Aguirre JM, Del Olmo JA. Oral lichen planus and chronic liver disease: a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 1984; 78: 337-342.
 20. Carozzo, M. Oral health in patients with hepatitis C virus infection: an underestimated problem?. *Oral Diseases*. 2001; 7:267-27019. -Bass N, Van Dyke R. Enfermedades del Hígado y del Sistema Biliar. En: Cecil. Compendio de Medicina Interna. 2ª. Edición en español. México: Interamericana McGraw-Hill. 1991; pp.352-384
 21. Sakurai J, Asahina I, Maruoka Y, Higasshinakagawa M, Toda H, Enomoto S. Ocurrance and/or exacerbationof oral lichjen planus during interferon therapy for chronic hepatitis C type. A report of five cases *J Jpn Oral Muco Membr* 1997; 3; 49-54.
 22. Mignona MD, Muzio LL, Favia G, Mignigna RE, Carbone R, Bucci E. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 575-578.
 23. Ingafou M, Porter SR, Teo GG. No evidence of HCV infection or liver diseases in British patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27: 65-66
 24. Roy KM, Dickson EM, Staines KS, Bagg J. Hepatitis C virus and oral lichen planus/lichenoid reactions: lack of evidence. For an association. *Clin Lab* 2000; 46:251-254
 25. van der Meij EH, van der Wall I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus : a report from

- the Netherlands. *J Oral Pathol Med* 2000; 29:255-258.
26. Femiano F, Scully C. Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 1; Suppl 10.
 27. Lodi G. Hepatitis C virus and lichen planus. *Evid Based Dent*. 2006; 7:18.
 28. Khurshudian A. A pilot estudy to test the efficacy of oral administration interferon-a lozenges to patients with Sjögren Syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral End*. 2003; 95: 38-44.
 29. Scully C, Beyli M, Ferreio MC et al. Update on oral lichen planus: ethiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biology*. 1998; 9:86-122.
 30. Maroto Vela MC, Bernal Zamora MC, y Quirós Roldán E. Virus de la hepatitis. En: Liébana Ureña J. *Microbiología Oral*. McGraw - Hill Interamericana. 2000; pp. 329-347.
 31. Arrieta J, Rodríguez-Iñigo E, Ortiz-Movilla N, Bartolomé J, Pardo M, Manzarbeitia F, Oliva H, Mariscal D, Carreño V. In Situ Detection of Hepatitis C Virus RNA in Salivary Glands. *American Journal of Pathology*. 2001; 158: 259-264.
 32. Fried MW, Shindo M, Fong TL, Fox PC, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM: Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1992; 102: 1306-1308.
 33. Young KC, Chang TT, Liou TC, Wu HL. Detection of Hepatitis C Virus RNA in peripheral Blood Mononuclear Cells and in Saliva. *Journal of Medical Virology*: 1993; 41: 55-60.
 34. Maticic M, Poljac M, Kramar B, Seme K, Brinovec V, Meglic-Volkar J, Zakotnik B, Skaleric U. Detection of Hepatitis C virus RNA From Gingival Crevicular Fluid and Its Relation to Virus Presence in Saliva. *J Periodontol*. 2001; 72:11-16.
 35. Klein R S, Freeman K, Taylor P E, Stevens C E. Occupational risk for hepatitis C virus infection among New York City dentist. *The Lancet*. 1991; 338: 1539-42.
 36. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, Lin JT, Chen DS. Hepatitis C Virus RNA in Saliva of Patients with Posttransfusion Hepatitis and Low Efficiency of Transmission Among Spouses. *Journal of Medical Virology*. 1992; 36:28-31.
 37. Takamatsu K, Koyanagi Y, Okita K, Yamamoto N. Hepatitis C virus RNA in saliva. *The Lancet*. 1990; 336:1515.
 38. Alter MJ. Epidemiology of Hepatitis C. *Hepatology*. 1997, Sep. 26 (sup11): 62s-65s.
 39. Henderson L, Muir M, Mills PR, Spence E, Fox R, McCrudden EAB, Bagg J. Oral health of patients with hepatitis C virus infection a pilot study. *Oral Diseases*. 2001; 7:271-275.
 40. EASL. International Consensus Conference of Hepatitis C. París, 26-28 Feb. *Journal of Hepatology*.1999; 30: 956-961.
 41. Liou TC, Chang TT, Young KC, Lin XZ, Lin CY, Wu HL: Detection of HCV RNA in Saliva, Urine, Seminal Fluid and Ascites. *Journal of Medical Virology*. 1992; 37:197-202.
 42. Chen M, Yun ZB, Sällberg M, Schavarcz R, Bergquist I, Berglund HB, Sönnnerborg A. Detection of Hepatitis C Virus RNA in the Cell Fraction of Saliva Before and After Oral Surgery. *Journal of Medical Virology*. 1995; 43:223-226.
 43. Eversole L R. Cavidad bucal y dientes. En: Robbins S, Kumar V. *Patología Humana*. 4ª Edición en

español. México: Mc Graw-Hill. Interamericana. 1987; pp. 501-513.

44. Komiyama K, Moro I, Mastuda Y, Morshed S, Nishioka M, Hayashi N, Shikata T. HCV in saliva of chronic hepatitis patients having dental treatment. *The Lancet*. 1991; 338: 572-573.
45. Van Doornum GJJ, Lodder A, Buimer M, Van Ameijden EJC, Bruisten S. Evaluation of Hepatitis C Antibody Testing in Saliva Specimens Collected by Two Different Systems in Comparison with HCV Antibody and HCV RNA in Serum. *Journal of Medical Virology*. 2001; 64: 13-20.
46. Rapicetta M, Attili A, Mele A, De Santis A, Chionne P, Cristiano K, Spada E, Giuliani E, Carli L, Goffredo F, Capocaccia L. Prevalence of Hepatitis C Virus Antibodies and Hepatitis C Virus - RNA in an Urban Population. *Journal of Medical Virology*. 1992; 37: 87-92.
47. Cunha KS, Manso AC, Cardoso AS, Paixao JB, Coelho HS, Torres SR. Prevalence of oral lichen planus in Brazilian patients with HCV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 3: 330-333.