

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 10/03/2022



**UNESP - Universidade Estadual Paulista**  
**“Júlio de Mesquita Filho”**  
**Faculdade de Odontologia de Araraquara**



**Túlio Morandin Ferrisse**

**Caracterização imuno-histoquímica do infiltrado inflamatório associado ao  
líquen plano oral e lesões liquenóides orais**

**Araraquara**

**2020**



**UNESP - Universidade Estadual Paulista**  
**“Júlio de Mesquita Filho”**  
**Faculdade de Odontologia de Araraquara**



**Túlio Morandin Ferrisse**

**Caracterização imuno-histoquímica do infiltrado inflamatório associado ao  
líquen plano oral e lesões líquenóides orais**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em nome do programa de Ciências Odontológicas, na área de Diagnóstico e Cirurgia

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elaine Maria Sgavioli  
Massucato**

**Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andreia Bufalino**

**Araraquara**

**2020**

Ferrisse, Túlio Morandin

Caracterização imuno-histoquímica do infiltrado inflamatório associado ao líquen plano oral e lesões liquenoides orais / Túlio Morandin Ferrisse.- Araraquara: [s.n.], 2020

105 f.; 30 cm.

Tese (Doutorado em Ciências Odontológicas) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Elaine Maria Savioli Massucato

Coorientadora: Profa. Dra. Andreia Bufalino

1. Líquen plano
  2. Células de Langherans
  3. Linfócitos
  4. Macrófagos
- I. Título

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marley C. Chiusoli Montagnoli, CRB-8/5646

Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação

## **DADOS CURRICULARES**

### **Túlio Morandin Ferrisse**

NASCIMENTO: 01/01/1990 Catanduva/SP - Brasil

FILIAÇÃO: João Ferrisse Júnior e Rosana Morandin Ferrisse

2016/2020: Doutorado em andamento em Ciências Odontológicas na área de concentração Diagnóstico e Cirurgia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP

2014/2016: Mestrado em Ciências Odontológicas na área de concentração Diagnóstico e Cirurgia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP.

2014/2016. Especialista em Estomatologia pela Faculdade de Odontologia e Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic - Campinas

2014/2016. Especialista em Radiologia Odontológica e Imaginologia pela Faculdade de Odontologia e Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic - Campinas

2009/2013. Graduado em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP.

## *Aos Bons Amigos*

Por toda ajuda, orientação e proteção durante esta longa jornada.

## *Aos meus pais e irmão*

À minha mãe Rosana, ao meu pai João e ao meu irmão Iago, que foram de suma importância para minha manutenção e incentivo durante o curso de doutorado.

## *A minha namorada*

Analú, que durante o curso de doutorado me acompanhou em todos os momentos, desde alegres até infelizes. Durante essa jornada, demonstrou leveza, simplicidade, atenção, carinho, pureza e amor que foram essenciais, para hoje poder concluir essa fase importante de minha vida.

## *Aos meus familiares*

A toda família Ferrisse e Morandin, meu muito obrigado por sempre caminharem ao meu lado.

Aos meus sogros João e Marli, obrigado por toda atenção e ajuda.

A todos vocês, que sempre acreditaram em mim quando eu fraquejei, dedico especialmente esse trabalho com todo o meu amor.

## AGRADECIMENTOS

À minha querida orientadora, **Profª Drª Elaine Maria Sgavioli Massucato**, agradeço por todo carinho e confiança depositada em mim para a realização deste trabalho. Sábria professora é em você que me inspiro muitas vezes para atuar como estomatologista.

À minha querida co-orientadora, **Profª Drª Andreia Bufalino**, também agradeço por todo o carinho e confiança em mim depositada para realizar o curso de doutorado. Agradeço por todos os momentos passados.

Ao **Prof. Dr Jorge Esquiche León**, agradeço a sua imensa ajuda para a realização do trabalho e a toda confiança em mim depositada, sem a sua ajuda esse trabalho não poderia ser realizado. Agradeço ainda a todo o conhecimento passado a mim durante todo curso de doutorado.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, **Cristiano e Alexandre**, pelo excelente trabalho, atenção e eficiência em atender.

Aos funcionários do departamento de diagnóstico e cirurgia; **Claudinha, Suleima, Isa, Pri, Toninha e Telma**, muito obrigado por toda ajudam e amizade.

A toda equipe do **Prof. Dr. Jorge Esquiche León** por toda ajuda.

Às professoras de estomatologia **Profª Drª Mirian Aparecida Onofre e Profª Drª Cláudia Maria Navarro** por toda ajuda e companheirismo.

Aos professores da pós-graduação da Faculdade de Odontologia do Campus de Araraquara – UNESP, pelos ensinamentos durante o decorrer o curso em especial a **Profª Drª Livia Nordi Dovigo e Profª Drª Juliana A. Duarte Bonini Campos.**

A todos os meus amigos e amigas, que de maneiras diversas me ajudaram para a realização do presente trabalho.

Agradeço aos irmãos menores (Princesa e Pepe) por toda alegria e amor ensinado.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, nas pessoas da Diretora **Profª Drª Elaine Maria Sgavioli Massucato** e do vice-diretor **Prof. Dr. Edson Alves de Campos** por proporcionar a realização desta pesquisa e pelos anos de graduação, pós-graduação e crescimento profissional.

À CAPES, pois o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo auxílio nos nomes de Andreia Bufalino (2017/01438-0) e Jorge Esquiche León (2016/11419-0).



Os discípulos perguntaram a Jesus:

Diga-nos: com o que se parece o Reino dos Céus?

Ele lhes disse:

É como a semente de mostarda – a menor dentre todas as sementes, mas, quando cai em terra fértil, dá origem a uma grande árvore, que se torna abrigo para todos os pássaros do céu.\*

---

\* OSHO. A Semente de Mostarda. São Paulo: Editora Icone; 1975.

Ferrisse TM. Caracterização imuno-histoquímica do infiltrado inflamatório associado ao líquen plano oral e lesões liquenóides orais [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

## RESUMO

Este trabalho está dividido em 3 publicações cujos objetivos foram caracterizar o processo inflamatório de líquen plano oral e lesão liquenóide oral por meio da imuno-histoquímica em três grupos celulares a) células de Langherans, b) linfócitos e c) macrófagos. **Introdução:** células dendríticas (DCs) são células importantes na resposta imune inata com participação especial em eventos imunológicos na cavidade oral. Entre elas, as células de Langerhans (CLs) estão sendo associadas à patogênese do líquen plano oral (LPO) e das lesões liquenóides orais (LLO). Essas células juntas com os linfócitos e macrófagos são capazes de coordenar grande parte das respostas imunológicas. No entanto devido a presença de CLs, linfócitos e macrófagos em lesões reativas e traumáticas na cavidade oral, o real envolvimento dessas células na patogênese do LPO e do LLO deve ser melhor compreendido.

**Objetivo:** avaliar e comparar a densidade das CLs, linfócitos e macrófagos no LPO, LLO e na hiperplasia fibrosa inflamatória (HFI).

**Metodologia:** 14 casos de LPO, 14 casos de LLO e 14 casos de HFI foram selecionadas para análise de imuno-histoquímica com os seguintes anticorpos S100, CD1a, CD207, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 e CD163. A densidade celular foi calculada nas regiões intraepiteliais e subepiteliais. O grupo HFI foi subdividido de acordo com a presença de processo inflamatório liquenóide (HFIL) e com a ausência desse processo inflamatório (HFINL) para as análises de CLs e linfócitos. Para as análises estatísticas foi utilizado o software IBM SPSS 20.0.

**Resultados:** uma grande densidade de células S100 foi encontrada seguida de densidades similares de CD1a e CD207 localizadas no epitélio e no tecido conjuntivo. Houve diferença estatística entre células CD207 entre os grupos LLO e LPO ( $p=0,015$ ) e entre células CD1a ( $p=0,024$ ) e células CD207 ( $p=0,015$ ) entre as regiões intraepiteliais e subepiteliais de todos os grupos. Para os linfócitos uma grande densidade de células CD4 foi encontrado no LPO e uma baixa densidade de células CD20 nos grupos LLO e LPO quando comparados ao grupo HFIL. Para os macrófagos, LPO foi o grupo que mais apresentou marcação positiva para CD68.

**Conclusão:** apesar da diferença estatística das células CD207 entre LLO e LPO, o resultado do presente trabalho pode ser mais bem explicado pela diferença existente entre epitélio e tecido conjuntivo entre todos os grupos. Células CD4 associadas com baixa densidade de CD20 podem sugerir como essas células participam da formação do processo inflamatório liquenóide. O LPO destaca-se pela grande presença de células CD68.

**Palavras chave:** Líquen plano. Células de Langherans. Linfócitos. Macrófagos.

Ferrisse TM. Immunohistochemical characterization of the inflammatory infiltrate associated with oral lichen planus and oral lichenoid lesions [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

## **ABSTRACT**

This work is divided into 3 publications whose objectives were to characterize the inflammatory process of oral lichen planus and oral lichenoid lesion through immunohistochemistry in three cell groups a) Langerhans cells, b) lymphocytes and c) macrophages. **Introduction:** Dendritic cells (DCs) are important cells of the innate immune system with essential participation in immunological events in oral cavity. Among them, the Langerhans cells (LCs) have been associated with oral lichen planus (OLP) and oral lichenoid lesions (OLL) pathogenesis. Together with the lymphocytes and macrophages, these cells are able to coordinate a large part of the immune response. However, due to presence of LCs, lymphocytes and macrophages in reactive and traumatic lesions in oral cavity, the real involvement of these cells in LPO and LLO pathogenesis should be better understood.

**Objective:** To evaluate and compare the density of LCs, lymphocytes and macrophages in oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL) and oral inflammatory fibrous hyperplasia (OIFH).

**Methodology:** 14 cases of OLP, 14 cases of OLL and 14 cases of OIFH, were selected by immunohistochemical analysis for S100, CD1a, CD207, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 and CD163. Cell densities were calculated in the intraepithelial and sub epithelial areas. The OIFH group was subdivided according to the presence (OIFHL n=14) and absence (OIFHNL n=14) of lichenoid inflammatory infiltrate in analyses involving the LCs and lymphocytes. The statistical analyses were performed by IBM SPSS Statistics 20.0

**Results:** a great deal of S100 + cells, followed by similar quantities of CD1a+ and CD207+ cells located at intraepithelial and sub epithelial areas were observed in all groups. There is statistical difference between CD207+ cells OLL against OLP ( $p=0.015$ ) and among intraepithelial and sub epithelial areas to CD1a ( $p=0.024$ ) and CD207 ( $p=0.015$ ) to all groups. For the lymphocytes a large density of CD4 cells were observed in OLP and a low density of CD20 were found when compared OLL and OLP to the control group OIFHL. To macrophages the OLP was the group that presented more CD68+ cells.

**Conclusion:** despite of statistical difference in CD207+ cells in OLL and OLP, lichenoid diseases and reactive/traumatic lesions with lichenoid infiltrate (OIFHL) have a similar density of LCs. CD4 cell density associated with the low cell density of CD20 may suggest how these cells participate in the lichenoid inflammatory process. The LPO stands out for the great presence of CD68 cells. The role of these cells in the pathogenesis of the lesions needs to be better clarified

**Keywords:** Lichen planus. Langerhans cell. Lymphocytes. Macrophages.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 PROPOSIÇÃO .....</b>	<b>22</b>
<b>3 PUBLICAÇÕES .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Publicação 1 .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 Publicação 2 .....</b>	<b>49</b>
<b>3.3 Publicação 3.....</b>	<b>75</b>
<b>4 CONCLUSÃO .....</b>	<b>99</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>100</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As lesões liquenoides orais (LLOs) e o líquen plano oral (LPO) compreendem um grupo de doenças imunomediadas que clinicamente e histologicamente são semelhantes, mas com etiologia, tratamento e prognóstico distintos<sup>1</sup>. Atualmente os critérios histopatológicos para o diagnóstico de LPO utilizados na prática clínica, são os indicados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, do inglês *World Health Organization*)<sup>2</sup>. No entanto, estes critérios não permitem a distinção entre as lesões de LPO e LLOs. Por esta razão, o termo LLO tem sido coletivamente utilizado como referência a ambas as patologias. Contudo, as LLOs usualmente possuem etiologia identificável, o que permite sua divisão em quatro tipos distintos, incluindo: (a) lesão liquenoide de contato ao amálgama, (b) lesão liquenoides a medicamentos, (c) doença do enxerto-*versus*-hospedeiro (GVHD – do inglês *graft-versus-host disease*), e (d) as lesões que têm um aspecto líquen plano-like, mas que falta um ou mais aspectos clínicos e histopatológicos característicos do LPO clássico. Por isso, os termos “reação liquenoide oral” e “estomatite liquenoide de contato”, são igualmente utilizados como referência as LLOs. Outro ponto importante de distinção entre LPO e LLOs, consiste na localização das LLOs que frequentemente ocorrem em regiões orais que são incomuns no LPO. Um exemplo é o desenvolvimento de LLOs no palato de pacientes com diagnóstico de GVHD. Desta forma, uma avaliação cuidadosa da história clínica e dos possíveis fatores etiológicos é fundamental para o estabelecimento do diagnóstico diferencial entre LLOs e LPO. Adicionalmente, a realização de biópsia deve ser considerada não apenas como medida de distinção entre LLOs e LPO, mas também para avaliar a presença de displasia epitelial ou mesmo carcinoma de células escamosas, quando os achados clínicos se aproximam daqueles observados em eritroleucoplasias<sup>1,3</sup>.

Para auxiliar na distinção entre o LPO e LLOs e melhor entender a patogênese dessas condições, vários autores veem estudando a frequência e a densidade de certos grupos celulares distintos em ambas as condições. As células dendríticas apresentam grande papel na imunologia da cavidade bucal, sendo responsáveis pela apresentação antigênica aos linfócitos juntamente com os macrófagos<sup>4</sup>. A natureza e a severidade da resposta inflamatória mediada por células tipicamente T depende de qual receptor de células dendríticas reconhece o antígeno, assim como o tipo de estímulo recebido<sup>5</sup>. Desta forma, nos parece de

suma importância avaliar a densidade de células dendríticas e linfócitos T em LPO e LLOs. No entanto nenhum trabalho na literatura científica avaliou a densidade do processo inflamatório de LPO e LLO com grupo controle que não seja de mucosa normal ou uma doença não imunomediada.

O líquen plano (LP) foi descrito pela primeira vez em 1869, como uma doença sistêmica crônica de natureza imunomediada e que comumente envolve a cavidade bucal, mas pode envolver outros sítios, como a pele, mucosa vaginal e vulvar, glândula do pênis, couro cabeludo e unhas<sup>6</sup>. A prevalência na população varia de 0,5% - 2,2%, principalmente entre a faixa etária de 30-60 anos, sendo as mulheres o gênero mais acometido. O LP quando envolve a mucosa oral normalmente se apresenta como lesões múltiplas, frequentemente bilaterais com distribuição simétrica. A apresentação clínica mais comum do LPO é a forma reticular, a qual é descrita como placa branco-acizentada em forma de linhas ou estrias, chamadas de estrias de Wickham<sup>7</sup>. Contudo, o LPO pode se apresentar com várias morfologias como reticular, papilar, tipo placa, atrófico/erosivo ou ulcerado e bolhoso<sup>8</sup>. Os sítios bucais mais comumente envolvidos são a mucosa jugal, dorso de língua, gengiva (gengivite descamativa), mucosa labial e vermelhão do lábio inferior<sup>9,10</sup>. Devido à grande variedade clínica do LPO, o diagnóstico diferencial deve incluir as LLOs, leucoplasia, leucoplasia verrucosa proliferativa, eritroleucoplasia, lúpus eritematoso, doenças vesículas bolhosas como o pênfigo vulgar, penfigóide e estomatite ulcerativa crônica<sup>6</sup>. Os aspectos microscópicos encontrados em amostras de LPO são relativamente característicos e incluem a presença de um epitélio em forma de “dentes de serra”, atrofia epitelial, acantose, degeneração hidrópica das células da camada basal, disceratose e infiltrado inflamatório em padrão “band-like” com predomínio de linfócitos tipo T na lâmina própria<sup>11,12</sup>. Portanto, o diagnóstico de LPO é feito usualmente pela combinação das características clínicas e histopatológicas das lesões<sup>6,7</sup>. Além disto, a análise histopatológica de lesões sugestivas de LPO é fundamental para a exclusão de condições malignas clinicamente semelhantes ao LPO, especialmente nas formas erosivas ou ulceradas<sup>6</sup>. Todavia, os achados histopatológicos de lesões sugestivas de LPO algumas vezes são imprecisos, em aproximadamente metade dos casos há uma pobre correlação clinicopatológica, o que dificulta a confirmação do diagnóstico final<sup>11-13</sup>.

A etiologia do LP ainda é incerta, mas parece estar relacionada a uma resposta imunomediada que altera a fisiologia dos queratinócitos na camada basal

do epitélio, tornando-os suscetíveis às respostas imunológicas mediadas por células<sup>14</sup>. Conseqüentemente, ocorre a ativação de linfócitos CD4+ e CD8+ e a produção de citocinas como, interleucina-2 (IL-2), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral (TNF) que promovem a apoptose dos queratinócitos<sup>15,16</sup>. Contudo, os fatores que desencadeiam todo este processo ainda continuam desconhecidos. Alguns estudos buscaram avaliar fatores como infecções virais e desordens psicológicas, como por exemplo, depressão, ansiedade e estresse com o possível desenvolvimento de LPO e exacerbação das lesões do mesmo, mas os resultados parecem conflitantes<sup>17-19</sup>. Foi demonstrada que a expressão de proteínas de choque térmico (HSP – do inglês *heat shock protein*) encontra-se aumentadas em paciente com LPO, porém outros fatores como as mudanças de temperatura, vários agentes externos, medicações, vírus e nutrientes, podem também alterar a expressão destas proteínas, o que torna difícil afirmar esta correlação<sup>20-22</sup>.

O tratamento do LPO é baseado no alívio dos sintomas preconizando-se o uso tópico ou sistêmico de drogas imunossupressoras combinadas com drogas antimicrobianas e acompanhamento cuidadoso e rigoroso<sup>23-26</sup>. O uso de corticoesteróides sistêmicos é reservado para situações de falha da terapia tópica, sucessivas recidivas e espalhamento das lesões para sítios extra-bucais como a pele, região genital, couro cabeludo e esôfago<sup>6</sup>.

As lesões liquenóides orais (LLO) pertencem ao grupo de doenças de hipersensibilidade, e, portanto, suas manifestações clínicas assemelham-se a como áreas de placa e estrias brancas assintomáticas e erosões/ulcerações eritematosas com áreas focais de estrias brancas sintomáticas<sup>1,7,27</sup>.

Quatro tipos de LLOs são descritas atualmente na literatura: lesão liquenoide de contato (sendo a restauração de amálgama a causa mais comum), lesão liquenoide a medicamentos (as lesões podem ocorrer em mucosa bucal associada ou não à lesão cutânea), GVHD e as LLOs líquen plano-like, como a estomatite ulcerativa crônica (EUC)<sup>1,7,12,28</sup>.

Histopatologicamente a LLO é caracterizada por uma degeneração da camada basal do epitélio estratificado intimamente associada a um infiltrado de células T no tecido conjuntivo subjacente, sendo esta, a provável patogênese desta condição<sup>29-32</sup>. Outros achados histopatológicos descritos são o infiltrado inflamatório misto profundo espalhado na lâmina própria, áreas focais de paraqueratose,

interrupção focal da camada granular, corpos citoides e número aumentado de mastócitos nas áreas de degeneração da membrana basal<sup>1</sup>.

O diagnóstico diferencial das LLOs deve envolver praticamente todas as lesões imunomediadas que apresentam repercussão bucal, incluindo o penfigóide das membranas mucosas, doença linear IgA, pênfigo vulgar, eritema multiforme, estomatite ulcerativa crônica e o líquen plano<sup>33</sup>. Portanto, o diagnóstico dessas lesões depende de uma associação dos achados clínicos e histopatológicos, baseado em uma anamnese bem conduzida<sup>7,34</sup>. Além disto, como estas lesões apresentam amplo espectro clínico, são de natureza imunomediada e muitas vezes os seus achados histopatológicos são inespecíficos, a imunofluorescência direta é requerida para o estabelecimento do diagnóstico definitivo<sup>35,36</sup>.

A precisão do diagnóstico diferencial entre as LLOs é fundamental para a realização do tratamento adequado, pois esse é dependente do fator etiológico relacionado. Por exemplo, nos casos de lesão liquenoide ao amálgama o tratamento indicado é o polimento ou substituição do amálgama por outro material restaurador. Por outro lado, nos casos de lesão liquenoide a medicamentos, a substituição do medicamento causador das lesões seria o melhor tratamento, embora, em algumas situações é observada a permanência das lesões, mesmo após a suspensão do fármaco. Em outras situações, como na GVHD, o uso de corticoesteróides ou, imunomoduladores, são os tratamentos preferidos<sup>1,7</sup>. Adicionalmente, alguns estudos mostraram que as LLOs apresentam um potencial para a transformação maligna em carcinoma de células escamosas, sendo, portanto, o seu diagnóstico e tratamento fundamentais na prevenção do câncer bucal<sup>12,37</sup>. No entanto, mais estudos são necessários para o esclarecimento dessa hipótese.

As lesões liquenoides de contato caracterizam-se clinicamente como áreas de placas ou pápulas brancas associadas a áreas erosivas ou ulceradas que podem afetar qualquer sítio na cavidade bucal<sup>18,38</sup>. Estas lesões são frequentemente unilaterais e de aspecto não simétrico, sendo observada uma relação topográfica do agente causador com o tecido bucal afetado<sup>18,38,39</sup>. Os sítios bucais mais comuns de acometimento das LLOs de contato incluem a mucosa jugal, lateral de língua, seguido de gengiva, palato duro e assoalho bucal<sup>39</sup>. Os materiais odontológicos representam a quase totalidade de agentes causadores da LLO por contato, os quais são capazes de alterar a antigenicidade dos queratinócitos da camada basal que passam a ser reconhecidos como antígenos pelas células do sistema



imunológico<sup>21,40</sup>. O amálgama é o material odontológico mais frequentemente associado ao aparecimento das LLOs de contato, no entanto, o ouro, paládio, níquel, cromo e cobalto, utilizados na reabilitação oral, também podem estar relacionados. As lesões bucais que se desenvolvem neste grupo de lesões, geralmente é uma consequência da hipersensibilidade a um dos componentes presentes nestes materiais odontológicos, como o mercúrio, cobre ou zinco<sup>40-43</sup>.

Os estudos mostram que a lesão liquenoide ao amálgama é resultante de uma reação de hipersensibilidade do tipo IV e o desenvolvimento desta reação pode ocorrer após meses ou anos do contato com o material irritante<sup>44,45</sup>. Contrariamente aos outros tipos de hipersensibilidade que levam a produção de auto-anticorpos, nas LLOs a reação caracteriza-se por uma resposta imunológica mediada por células<sup>39</sup>. A patofisiologia da reação de hipersensibilidade tipo IV é complexa e envolve linfócitos CD8+ citotóxicas e CD4+ auxiliares que reconhecem o antígeno em qualquer um dos sistemas do complexo de histocompatibilidade. Macrófagos presentes do meio ambiente secretam Interleucinas que estimulam ainda mais a proliferação de linfócitos CD4+, estimulando a síntese de outras Interleucinas que mediam a resposta imune<sup>39</sup>.

Os estudos mostram que a substituição das restaurações de amálgama dentário em pacientes com LLOs por resina composta pode levar a resolução parcial ou completa da condição clínica<sup>46</sup>. No entanto, biópsia incisiva deve ser realizada para auxiliar no diagnóstico diferencial destas lesões e excluir a possibilidade de displasia associada<sup>47,48</sup>. Testes de sensibilidade cutâneos podem auxiliar no diagnóstico de pacientes que possuem hipersensibilidade a algum material, porém os estudos apresentam resultados conflitantes<sup>49</sup>. Provavelmente, isto é decorrente da falha no diagnóstico diferencial entre o LPO e outras LLOs<sup>42,50</sup>.

Diversos medicamentos são capazes de induzir uma reação liquenóide de hipersensibilidade na cavidade bucal que clinicamente e histologicamente são indistinguíveis do LPO. As lesões envolvendo a pele manifestam-se clinicamente como pápulas ou placas queratóticas, pruriginosas, com ausência de estrias de Wickham e frequentemente estão localizadas no tronco e nas extremidades<sup>51</sup>. Na literatura, duas classes de medicamentos são frequentemente associadas ao desenvolvimento de lesões liquenóides a medicamentos, incluindo, os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) e agentes anti-hipertensivos como os beta-bloqueadores, inibidores de ECA e diuréticos<sup>20</sup>. Contudo, outros grupos de

medicamentos parecem estar relacionados com o desenvolvimento de LLOs, dentre os quais podemos citar os hipoglicemiantes, antifúngicos, anticonvulsivantes e drogas imunomoduladoras<sup>32,52</sup>. Foi proposto que a patogênese da lesão liquenóide a medicamentos está associada à presença de polimorfismos nas enzimas do citocromo P450, tornando os pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento da doença<sup>53,54</sup>. O diagnóstico desta condição é baseado na avaliação dos medicamentos utilizados pelo paciente, aparência clínica das lesões e achados histopatológicos<sup>8,42</sup>. Portanto, o diagnóstico final desta condição é difícil e a melhor conduta terapêutica é a substituição da medicação causadora das lesões. No entanto, a remissão completa das lesões geralmente é lenta ou não ocorre.

A doença de enxerto *versus* hospedeiro (GVHD) pode ser definida como uma reação imunomediada que ocorre em pacientes que receberam transplante de medula óssea alogênica (TMO)<sup>55</sup>. A fisiopatologia da GVHD envolve uma reação imunológica entre os linfócitos T imunocompetentes do doador que reconhecem e atacam antígenos de histocompatibilidade oriundos de tecidos do hospedeiro<sup>55,56</sup>. Neste contexto a GVHD é uma das principais complicações em pacientes que se submetem ao TMO alogênico<sup>57,58</sup>. Clinicamente a GVHD pode ser dividida em formas agudas, que ocorrem entre 50-70% dos casos de todos os pacientes com TMO alogênico, e formas crônicas, que representam um total de 30-50% dos casos<sup>59</sup>. A forma aguda da doença é potencialmente fatal e desenvolvem-se nos primeiros 100 dias após o TMO alogênico, tipicamente afetando a pele (exantema), trato gastrointestinal (dor abdominal, diarreia) e fígado (icterícia)<sup>60</sup>. A forma crônica da GVHD é uma síndrome multiorgânica, com características clínicas semelhantes às das doenças imunomediadas e do colágeno, como lesões que envolvem usualmente a cavidade bucal<sup>61</sup>. Essa última apresentação, pode se desenvolver após 3 anos do transplante e normalmente é precedido da forma aguda<sup>60,61</sup>. As lesões bucais são similares a lesões observadas em doenças imunomediadas como o LPO, LLOs e lúpus eritematoso. Estas lesões bucais caracterizam-se por placas hiperqueratóticas, restrição da abertura bucal, conseqüentemente gengivites, mucosites, eritemas e dor<sup>62</sup>. Existem relatos de que alguns fatores possam contribuir para o aumento do risco do desenvolvimento da GVHD crônica, incluindo a idade avançada, doador do sexo feminino para um receptor masculino e transplante de células do sangue periférico<sup>63</sup>. Histologicamente as amostras de tecido bucal caracterizam-se por células epiteliais disceratóticas, apoptose e infiltrado inflamatório

líquenóide abaixo da camada basal, formado por células CD3+, CD68+ e linfócitos T<sup>64,65</sup>. O tratamento desta condição envolve principalmente o uso de corticoesteróides e imunomoduladores tópicos, como por exemplo, dexametasona, prednisona, triancinolona, clobetasol, e tacrolimus. Outras modalidades de tratamento como terapia fotodinâmica e a talidomida podem ser utilizadas para acelerar o reparo tecidual<sup>56,65</sup>.

Células dendríticas são células apresentadoras de antígeno (APC) que fazem a captura, o processo e a apresentação do antígeno para os linfócitos preferencialmente virgens, iniciando e regulando desta forma, a resposta imune adaptativa<sup>66</sup>. Apesar de haver várias formas de classificar as células dendríticas, evidências atuais, preferem assim fazê-lo associando sua origem ontogênica com os receptores celulares expressos na membrana plasmática<sup>67</sup>. Desta forma, há 3 tipos de células dendríticas, a saber: células derivadas de monócitos, células dendríticas convencionais e células dendríticas plasmacitóides. Células dendríticas residentes do epitélio oral, também denominadas por células de Langerhans (CL), são na sua maioria formadas por células dendríticas convencionais e expressam na sua superfície celular receptores CD1a, mais especificamente CD207 e menos especificamente o S100<sup>67-69</sup>. Estudos de ultraestrutura da mucosa oral indicam que as CL apresentam entre 5 a 9 dendritos localizados horizontalmente em relação ao epitélio oral cobrindo até 25% da área do mesmo epitélio<sup>70</sup>. Apesar de CL também estarem presentes em outros sítios como o a derme, na parede da artéria aorta, linfonodo e timo, essas CL apresentam preferência por epitélio escamoso estratificado, em que, sua densidade celular é em média de 160-550 células/mm<sup>2</sup>. Em mucosa não queratinizada, como o palato mole, ventre de língua, lábios e assoalho bucal encontramos CL em maior quantidade<sup>71</sup>. Estudos veem mostrando o potencial envolvimento de CL na participação de doenças bucais, tais como a gengivite, periodontite, reação de hipersensibilidade ao contato, candidíase crônica hiperplásica, líquen plano, leucoplasia, doença do exerto *versus* hospedeiro, lesões herpéticas e o carcinoma de células escamosas<sup>72</sup>.

Os linfócitos residentes da mucosa oral apresentam papel de destaque na imunidade e tolerância imunológica local. Devido a isso, a deficiência ou alguma alteração nesses linfócitos, principalmente os linfócitos T, está associado a grande quantidade de doenças. No entanto, o fenótipo e a exata função dos linfócitos na mucosa oral ainda permanecem um tema pouco estudado<sup>73</sup>. CL como mencionado

acima são APC, portanto, uma vez que capturem e processem o antígeno, migram para os folículos linfoides, locais onde se localizam os linfócitos T. Após a apresentação do antígeno ao linfócito T virgem, o mesmo começa sua maturação, tornando-o ativado e capaz de combater o antígeno<sup>74</sup>. A associação entre o antígeno e a vários tipos de citocinas produzidas por células dendríticas, macrófagos e outros linfócitos é responsável pela diferenciação e subdivisão dos linfócitos T virgens. Assim, a interleucina -12 (IL-12) é responsável pela diferenciação em Th1, IL-4 pelo Th2, TGF- $\beta$  pelos linfócitos Treg, TGF- $\beta$  + IL-6 pelo Th17, TGF- $\beta$  + IL-4 pelo Th9, IL-6 pelo Th22 e IL-6 + IL-21+ interação com células B pelo Tfh<sup>75-77</sup>. Linfócitos Th1 e Th2 apresentam receptores de superfície celular CD4, assim como os linfócitos Treg (78), Th17 (79), Th9, Th22 (76) e o Tfh<sup>76,77</sup>. Na mucosa oral, há outro Imunofenótipo de linfócitos que apresentam na sua superfície receptores CD8 e são denominados linfócitos intra-epiteliais<sup>74</sup>. Especificamente, o subtipo Th2 produz IL-4 e IL13, essas interleucinas são capazes de induzir e ativar os linfócitos de tipo B a produzirem anticorpos, iniciando uma resposta imunológica humoral. Linfócitos B apresentam na sua superfície celular receptor CD20<sup>80</sup>. Como mencionado acima, linfócitos participam também das mesmas doenças que as CL, e não poderia ser diferente, tendo em vista que suas funções são dependentes uma das outras<sup>73</sup>.

Assim como as células dendríticas, os macrófagos apresentam também a função de célula apresentadora de antígeno, além de atuar como fagócito. Portanto, esses tipos celulares atuam tanto na resposta imunológica inata quanto na resposta imune adaptativa<sup>81</sup>. Macrófagos são células grandes presentes em todos os tecidos com grande capacidade plástica e dinâmica. Assim, quando ativados, essas células modificam sua morfologia e expressão de proteínas rapidamente<sup>82</sup>. Estudos recentes nos mostram que os macrófagos podem apresentar duas origens, sendo a necessidade de uma fase intermediária em monócito o fato que as distingue<sup>83</sup>. Funcionalmente, os macrófagos podem ser divididos em dois grandes grupos, a saber; pro-inflamatórios (M1) e anti-inflamatórios (M2). Ainda os M2 podem ser subdivididos em mais 4 classes, a saber; M2a, M2b, M2c e M2d<sup>84</sup>.

Uma vez que os monócitos sejam estimulados por IFN-gama e LPS ocorrem a diferenciação em M1, sendo responsável pela produção principalmente de TNF, IL- $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23, CCL-5 e CCL-8. Já o monócito sendo estimulado por IL-4 e IL-13, ocorre à diferenciação em M2a produzindo principalmente TGF- $\beta$  e arginase. Quando exposto em contato com complexos imunes, LPSe IL-1 o monócito se

diferencia em M2b e produz principalmente IL-10 e inibidores de IL-12. Já quando exposto a glucocorticóides, TGF- $\beta$ , IL-10 e CCL-13 o monócito torna-se capaz de se diferenciar em M2c e produzir principalmente IL-10 e TGF- $\beta$ . Finalmente, quando estimulado por IL-6 e adenosina A, o monócito é capaz de se diferenciar em M2d e produzir principalmente IL-10, TGF- $\beta$  e VEGF, ou seja, apresentando uma capacidade pró-angiogênica<sup>84</sup>. Consequentemente, o equilíbrio entre macrófagos M1 e M2 contribui para o desenvolvimento e manutenção de doenças, especialmente as doenças autoimunes<sup>84,85</sup>. Como novamente mencionado acima, linfócitos participam também das mesmas doenças que as CL assim como os macrófagos, e não poderia ser diferente, tendo em vista que suas funções são dependentes uma das outras<sup>85</sup>.

## **4 CONCLUSÃO**

As diferenças dos biomarcadores encontrados entre os diferentes grupos aliado ao estudo detalhado de como cada tipo de biomarcador está correlacionado com a dependência de cada biomarcador para cada tipo de doença, é uma estratégia fundamental para o melhor entendimento das doenças estudadas. Estudos adicionais que apresentem como objetivo o estudo das funções das presentes células devem ser realizados encorajados.

## REFERÊNCIAS\*

1. van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14(7): e310-4.
2. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978; 46(4): 518-39.
3. van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible pre-malignant 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.
4. Gueiros LA, Gondak R, Jorge Júnior J, Coletta RD, Carvalho Ade A, Leão JC, de Almeida OP, Vargas PA. Increased number of Langerhans cells in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012; 113(5): 661-6.
5. Macri C, Pang ES, Patton T, O'Keeffe M. Dendritic cell subsets. *Semin Cell Dev Biol*. 2018 Dec; 84: 11-21.
6. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 46 (1): 15-21.
7. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart P, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 103(Suppl): S25.e1–12.
8. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med* 2008; 37(8): 447– 53.
9. Silverman JR. S, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: a persistence, remission and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985; 60 (1): 30-4.
10. 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.
11. van der Meij EH, Reibel J, Slootweg PJ, van der Wal JE, Jong WF, Van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 1999; 28 (6): 274-7.
12. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlations in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions modifications. *J Oral Pathol Med*. 2003; 32 (9): 507-12.

---

\* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

13. Mravak-Stipetić M, Lončar-Brzak B, Bakale-Hodak I, Sabol I, Seiwerth S, Majstorović M et al. Clinicopathologic correlation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a preliminary study. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 746874.
14. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol*. 2013; 58(9): 1057-69.
15. Villarroel Dorrego M, Correnti M, Delagdo R, Tapia FJ. Oral lichen planus: immunohistology of mucosal lesions. *J Oral Pathol Med*. 2002; 31(7): 410-4.
16. Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci*. 2007; 49(2): 89-106.
17. 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 2. Management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 100 (2): 164–78.
18. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Bebea V. Lichen planus patients and stressful events. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22(4): 437-41.
19. Girardi C, Luz C, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Nunes MLT, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol*. 2011; 56(9): 864-8.
20. Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LG, Bigby M. Oral lichen planus. *Clin Dermatol*. 2000; 18 (5): 533-9.
21. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002; 13 (4): 350-65.
22. Pearl LH, Prodromou C. Structure and mechanism of Hsp90 molecular chaperone machinery. *Annu Rev Biochem*. 2006; 75: 271-94.
23. Buajeel W, Poburksa C, Kraivaphan P. Efficacy of fluocinolone acetonide gel in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 89 (1): 42-5.
24. Lo Muzio L, dela Valle A, Mignogno MD, Pannone G, Bucci P, Bucci E, et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med*. 2001; 30 (10): 611-7.
25. Schifter M, Yeoh S-C, Coleman H, Georgiou A. Oral mucosal diseases: the inflammatory dermatoses. *Aust Dent J*. 2010; 55(1suppl): 23-38.
26. Sciubba JJ. Autoimmune oral mucosal diseases: clinic, etiologic, diagnostic and treatment considerations. *Dental Clin N Am*. 2011; 55 (1): 89-103.
27. De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. *Dent Clin N Am*. 2014; 58 (2): 299-313.
28. Prucktrakul C, Youngnak-Piboonratanakit P, Kanjanabuch P, Prueksrisakul T, Thongprasom K. Oral lichenoid lesions and serum antinuclear antibodies in Thai patients. *J Oral Pathol Med*. 2015; 44(6): 468-74.



29. Sontheimer RD, Cilliam JN. Immunologically mediated epidermal cell injury. Springer Semin Immunopathol. 1981; 4 (1): 1-15.
30. Weedon D. The lichenoid tissue reaction. Int J Dermatol. 1982; 21 (4): 203-6.
31. Shiohara T, Moriya N, Nagashima M. Induction and control of lichenoid tissue reactions. Springer Semin Immunopathol. 1992; 13 (3-4): 369-85.
32. Shiohara T, Moriya N. Epidermal T cells: their functional role and disease relevance for dermatologists. J Invest Dermatol. 1997; 109 (3): 271-5.
33. Mustafa MB, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. Autoimmun Rev. 2015; 14(10): 930-51.
34. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. Dermatol Ther. 2010; 23 (3): 251-67.
35. Suresh L, Neiders ME. Definitive and differential diagnosis of desquamative gingivitis through direct immunofluorescence studies. J Periodontol. 2012; 83(10): 1270-8.
36. Tapia JL, Neiders ME, Suresh L. Indications and procedures for direct immunofluorescence biopsies of the oral mucosa. Quintessence Int. 2015; 46(3):247-53. Oral Radiol Endod. 2003; 95 (3): 291-9.
37. 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.
38. Millard HD, Mason DK, editors. Perspectives on 1998 World Workshop in Oral Medicine. Ann Arbor, MI: University of Michigan; 2000. p. 57-61
39. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam- A review. J Biomed Biotechnol. 2012; 2012: 589569.
40. McGiven B, Pemberton M, Theaker ED, Buchanan JA, Thornhill MH. Delayed and immediated hypersensitivity reactions associated with used of amalgam. Br Dent J. 2000; 188 (2): 73-6.
41. Moller H. Dental gold alloys and contact allergy. Contact Dermatitis. 2002; 47 (2): 63-6.
42. Thornhill MH, Sankar V, Xu XJ, Barrett AW, High AS, Odell EW. The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 2006; 35 (4): 233-40.
43. Laeijendecker R, Deckker SK, Burger PM, Mulder PG, Van Joost T, Neumann MH. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. Arch Dermatol. 2004; 104 (12): 1434-8.
44. Jolly M, Moule AJ, Bryant RW, Freeman S. Amalgam-related chronic ulceration of oral mucosa. Br Dent J. 1986; 160 (12): 434-7.
45. Cawson RA, Odell EW. Cawson's essentials of oral medicine and pathology. London: Churchil Livingeston; 2008.
46. Issa Y, Brunton PA, Glenny AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003; 98 (5): 553-65.

47. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37 (3): 127-33.
48. Melrose RJ. Failure to diagnose pathology: an avoidable complication in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2011; 23 (3): 465-73.
49. Laine J, Happonen RP, Vainio O, Kalimo K. In vitro lymphocyte proliferation test in the diagnosis of oral mucosal hypersensitivity reactions to dental amalgam. *J Oral Pathol Med.* 1997; 26 (8): 362-6.
50. Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007; 15 (2): 333-9.
51. Fessa C, Lim P, Kossard S, Richards S, Penas PF. Lichen planus-like drug eruptions due to beta-blockers: a case report and literature review. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13 (6): 417-21.
52. Artico G, Bruno IS, Seo J, Hirota SK, Acay R, Migliare DA. Lichenoid reaction to carbamazepine in the oral mucosa: a case report. *An Bras Dermatol.* 2011; 86 (4 Suppl 1): S152-5.
53. Kragelund C, Hansen C, Reibel J, Nauntofte B, Brosen K, Pedersen AM, et al. Polymorphic drug metabolizing CYP-enzymes-a pathogenic factor in oral lichen planus? *J Oral Pathol Med.* 2009; 38 (1): 63-71.
54. Kragelund C, Hansen C, Reibel J, Nauntofte B, Brosen K, Jensen SB, et al. Can the genotype or phenotype of two polymorphic drug metabolizing cytochrome P450-enzymes identify oral lichenoid drug eruptions. *J Oral Pathol Med.* 2010; 39 (6): 497-505.
55. Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Jiménez Y, Sarrión MG, Poveda-Roda R. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *J Clin Exp Dent.* 2015; 7(1): e138-45.
56. Kuten-Shorrer M, Woo SB, Treister NS. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am.* 2014; 58 (2): 351-68.
57. Jaglowski SM, Devine SM. Graft-versus-host disease: why have we not made more progress? *Curr Opin Hematol.* 2014; 21 (2): 141-7.
58. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012; 158 (1): 46-61.
59. Elad S, Zeevi I, Or R, Resnick IB, Dray L, Shapira MY. Validation of the National Institutes of Health (NIH) scale for oral chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16 (1): 62-9.
60. Demarosi F, Lodi G, Carrassi A, Soligo D, Sardella A. Oral malignancies following HSCT: graft versus host disease and other risk factors. *Oral Oncol.* 2005; 41 (9): 865-77.
61. Treister NS, Cook EF Jr, Antin J, Lee SJ, Soiffer R, Woo SB. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14 (1): 110-5.

62. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11 (12): 945-56.
63. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011; 117 (11): 3214-9.
64. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12 (1): 31-47.
65. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Investig*. 2011; 15 (2): 127-39.
66. Wynn TA. Basophils trump dendritic cells as APCs for T(H)2 responses. *Nat Immunol*. 2009; 10(7): 679-81.
67. Schraml BU, Reis e Sousa C. Defining dendritic cells. *Curr Opin Immunol*. 2015; 32: 13-20.
68. Iwasaki A. Mucosal dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2007; 25: 381-418.
69. Anjana R, Joseph L, Suresh R. Immunohistochemical localization of CD1a and S100 in gingival tissues of healthy and chronic periodontitis subjects. *Oral Dis*. 2012; 18(8): 778-85.
70. Yu RC, Morris JF, Pritchard J, Chu TC. Defective alloantigen-presenting capacity of 'Langerhans cell histiocytosis cells'. *Arch Dis Child*. 1992; 67(11): 1370-2.
71. Daniels TE. Human mucosal Langerhans cells: postmortem identification of regional variations in oral mucosa. *J Invest Dermatol*. 1984; 82(1): 21-4.
72. Upadhyay J, Upadhyay RB, Agrawal P, Jaitley S, Shekhar R. Langerhans cells and their role in oral mucosal diseases. *N Am J Med Sci*. 2013; 5(9): 505-14.
73. Wu RQ, Zhang DF, Tu E, Chen QM, Chen W. The mucosal immune system in the oral cavity-an orchestra of T cell diversity. *Int J Oral Sci*. 2014; 6(3): 125-32.
74. van Wijk F, Cheroutre H. Intestinal T cells: facing the mucosal immune dilemma with synergy and diversity. *Semin Immunol*. 2009; 21(3): 130-8.
75. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996; 383(6603): 787-93.
76. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science*. 2010; 327(5969): 1098-102.
77. Ma CS, Deenick EK, Batten M, Tangye SG. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. *J Exp Med*. 2012; 209(7): 1241-53.

78. Chen W, Konkel JE. TGF-beta and 'adaptive' Foxp3(+) regulatory T cells. *J Mol Cell Biol.* 2010; 2(1): 30-6.
79. Josefowicz SZ, Rudensky A. Control of regulatory T cell lineage commitment and maintenance. *Immunity.* 2009; 30(5): 616-25.
80. Anderson MK. Changing course by lymphocyte lineage redirection. *Nat Immunol.* 2013; 14(3): 199-201.
81. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity.* 2014; 41(1): 21-35.
82. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013; 496(7446) :445-55.
83. Hume DA. The many alternative faces of macrophage activation. *Front Immunol.* 2015; 6: 370.
84. Di Benedetto P, Ruscitti P, Vadasz Z, Toubi E, Giacomelli R. Macrophages with regulatory functions, a possible new therapeutic perspective in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2019; 18(10): 102369.
85. Merry R, Belfield L, McArdle P, McLennan A, Crean S, Foey A. Oral health and pathology: a macrophage account. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 50(1): 2-7.