

Tratamiento de Liquen Plano Oral erosivo resistente al corticoide tópico y sistémico con PRGF-Endoret. A propósito de un caso

Treatment of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with PRGF-Endoret: a case report

El liquen plano oral es una enfermedad mucocutánea y crónica habitualmente tratada con corticoides.

Este tratamiento no siempre es efectivo por lo que en ocasiones para pacientes refractarios al tratamiento deben ser utilizados otros fármacos con múltiples efectos secundarios. En este artículo presentamos una nueva técnica de tratamiento para los pacientes con liquen plano oral erosivo refractario al tratamiento convencional, basada en la infiltración con PRGF.

◆ Contacto
Eduardo Anitua
eduardo@fundacioneduardoanitua.org

Introducción

El liquen plano oral es una enfermedad mucocutánea inflamatoria crónica que afecta generalmente a la piel y la mucosa oral^{1,2}. Fue descrito por primera vez por Erasmus Wilson en 1869 y es la patología no infecciosa más frecuente de la cavidad oral reportándose una prevalencia del 2% de la población adulta^{3,4}, aunque se han reportado casos en adultos jóvenes y niños^{5,7}.

La etiología de la enfermedad es desconocida, mientras que en la patogénesis del liquen plano oral (LPO) se encuentran implicados fenómenos autoinmunes mediados por linfocitos CD⁸ + acumulados generalmente en la capa basal del epitelio⁸⁻¹⁰.

Se han descrito una serie de factores que podrían influir en el inicio, perpetuación o empeoramiento de las lesiones de liquen plano, que clásicamente cursan en brotes con períodos de remisión o latencia. Estos factores pueden agruparse en: factores locales (mecánicos, protésicos, metales en contacto con la mucosa oral), factores químicos (tabaco y alcohol), fármacos (antimaláricos, antihipertensivos, anti-inflamatorios no esteroideos, diuréticos...), y enfermedades sistémicas (ansiedad, diabetes, hipertensión), así como cier-

ta relación con algunos virus como el virus de la hepatitis C y el virus del papiloma humano^{10,16}.

En la cavidad oral, clásicamente se han descrito seis formas clínicas de presentación del LP: formas blancas (reticular, papular y en placa) y formas rojas (erosivo, atrófico-eritematoso y bulloso)¹⁷⁻²¹.

El tratamiento de elección para el LPO son los corticoides tópicos debido a su capacidad para modular la respuesta inflamatoria y frenar la respuesta inmune, además de su fácil manejo por parte de los profesionales que habitualmente tratan esta patología^{8,22}. Dentro de este grupo farmacológico, existen diferentes opciones en cuanto al tipo de corticoide (acetónido de triamcinolona, acetónido de fluamcinolona, propionato de clobetasol y betametasona principalmente), al modo de formularlo (orabase, solución acuosa y ungüento oleoso), a la pauta diaria a emplear y al tiempo de mantenimiento del corticoide²³⁻²⁸.

En este artículo mostramos un tratamiento alternativo para los casos de LPO erosivos refractarios al tratamiento convencional con corticoides basado en el empleo de infiltraciones con RGF-Endoret en las lesiones erosivas refractarias, tal como hemos mostrado en una reciente publicación en la revista "American Journal of Clinical Dermatology".

Materiales y métodos

Para el tratamiento de las lesiones de LPO refractarias al tratamiento convencional con corticoides se realizaron infiltraciones en las lesiones activas con PRGF-Endoret al mismo tiempo que se retiraron los fármacos que no habían surtido efecto en esta primera línea de tratamiento.

Antes de iniciar las infiltraciones se le pide al paciente que indique su nivel de dolor en una escala analógico-visual de 1 a 10 siendo 10 el dolor más

intenso que pueda imaginar. Este dato se registra y posteriormente en las visitas de control será de nuevo determinado. Se realiza también una fotografía basal de la lesión para establecer un punto de inicio y poder realizar comparativas posteriores de evolución.

Para el proceso de obtención del PRGF-Endoret se utilizó el kit proporcionado por BTI Biotechnology Institute SL que incluye (figura 1):

- Centrífuga PRGF System IV®, Biotechnology Institute, BTI, Vitoria, España
- Tubos de extracción Endoret (PRGF)®.
- Tubos de fraccionamiento Endoret (PRGF)®
- Aparato para transferir plasma (Plasma Transfer Device, PTD)
- Kit de extracción sanguínea.

Antes de cada infiltración se realiza la extracción de sangre periférica a cada paciente mediante venopunción, para lo que utilizará el kit de extracción. La sangre se extraerá directamente a los tubos de extracción Endoret (PRGF)® que contiene citrato sódico al 3,8% como anticoagulante. El Endoret (PRGF)® se obtuvo posteriormente tras centrifugado a temperatura ambiente a 580 g durante 8 minutos. Una vez centrifugados los tubos de extracción se observan diferentes capas: Serie roja, serie blanca y plasma. El plasma se separa en dos fracciones (F1 y F2) (figura 2) mediante un proceso meticuloso con el objeto de no crear turbulencias en las distintas fracciones. Estas fracciones se depositarán en los tubos de fraccionamiento plasmático de interior estéril. La primera capa superior (F1) obtenida contiene un número de plaquetas por unidad de volumen similar al contenido en sangre periférica y no se utiliza para la técnica de infiltración por lo que una vez recolectada será desechada. La segunda fracción (F2) es la que se corresponde con el mayor número de plaquetas y es en la que deberemos tener mayor cuidado con el fin de evitar turbulencias y no extraer hematíes ni leucocitos. La F2 incluye los 2 ml de plasma justo encima de la serie blanca o "Buffy coat". Esta fracción será la que infiltraremos en las lesiones de LPO activas.

Justo en el momento en que va a ser infiltrado el PRGF-Endoret será activado. La activación se realiza mediante la adición de 20 L de activador PRGF® (cloruro cálcico al 10%) por ml. de plasma recogido. Una vez activado se inyecta en la lesión activa mediante una aguja hipodérmica 31G x 1/6 y una jeringa luer-lock de 2 ml.

Las infiltraciones se realizan sin anestesia con el fin de que el PRGF-Endoret difunda correctamente por el tejido subcutáneo sin la presencia de vasoconstrictor. Se realizan 4 punciones para cada lesión ulcerosa, dividiendo la lesión en 4 puntos: Superior, Inferior, Derecha e Izquierda. Se infiltra el PRGF-Endoret hasta ver una ligera isquemia en el tejido circundante. En ese momento se para la infiltración y se realiza en el siguiente punto de inyección.

En cada visita semanal tras la infiltración se realizan fotografías y se pregunta de nuevo por el dolor en la escala analógico-visual de 1 a 10.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de liquen plano oral mediante clínica e histología, siguiendo los criterios de la OMS propuestos en 1978 y modificados por Van der Meij y Van der Waal en el año 2003. Desde su diagnóstico en el año 2004 la paciente ha tenido numerosas recaídas (una media de 3-4 brotes al año) que han precisado tratamiento con corticoide tópico y en ocasiones sistémico.

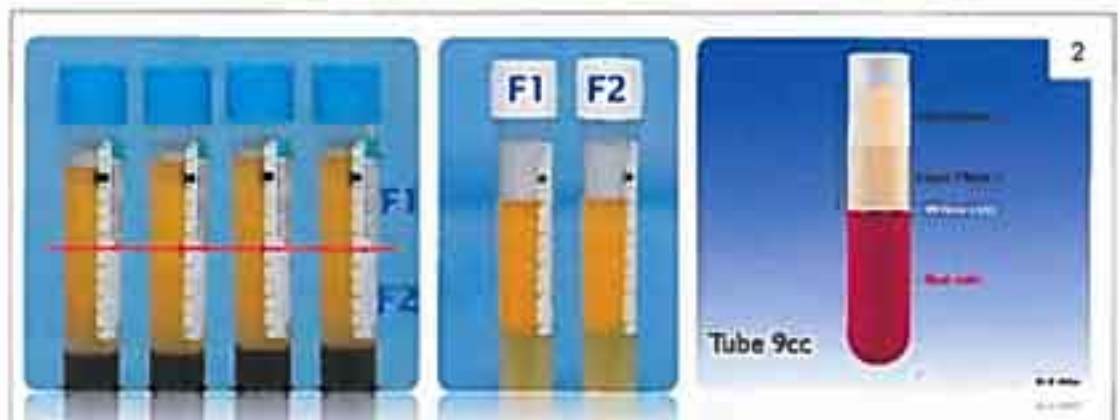
En esta ocasión la paciente ha presentado un brote por el cual ha precisado tratamiento realizado con 15 días de acetónido de triamcinolona 0,5% + Nistatina 100.000 UI por mililitro en solución acuosa (30 días) (2 veces al día). Una vez termi-

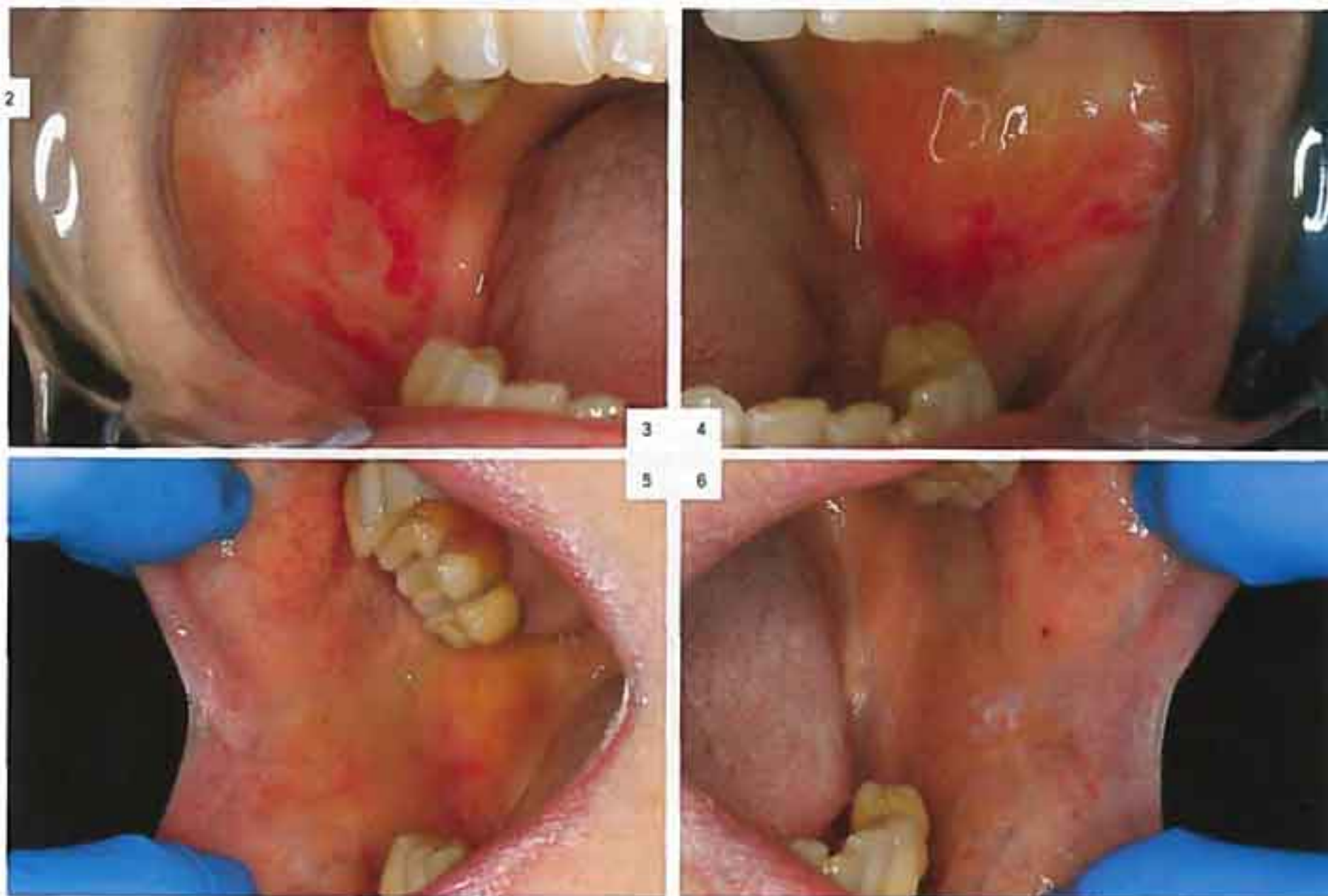


Dr. Eduardo Anitua
MD, DDS, PhD, Eduardo Anitua Foundation, Vitoria, Spain.

Figura 1. Centrífuga y componentes para la extracción de sangre y procesado de la misma.

Figura 2. Tubos una vez centrifugados y una vez separadas las fracciones tal como se especifican en el esquema de la derecha.





Figuras 3 y 4. Imágenes tras el tratamiento inicial con corticoides.

Figuras 5 y 6. Imágenes tras 7 días de la infiltración de las lesiones con PRGF-Endoret.

nado el tratamiento las lesiones seguían activas por lo que se opta por un segundo tratamiento con corticoide tópico a mayor concentración: 15 días más de acetónido de triamcinolona 1% + Nistatina 100.000 UI por mililitro en solución acuosa 2 veces al día) y finalmente, al no desaparecer las lesiones se pauta un ciclo de corticoides vía oral (prednisona 1mg/Kg/día) con descenso escalonado durante 30 días.

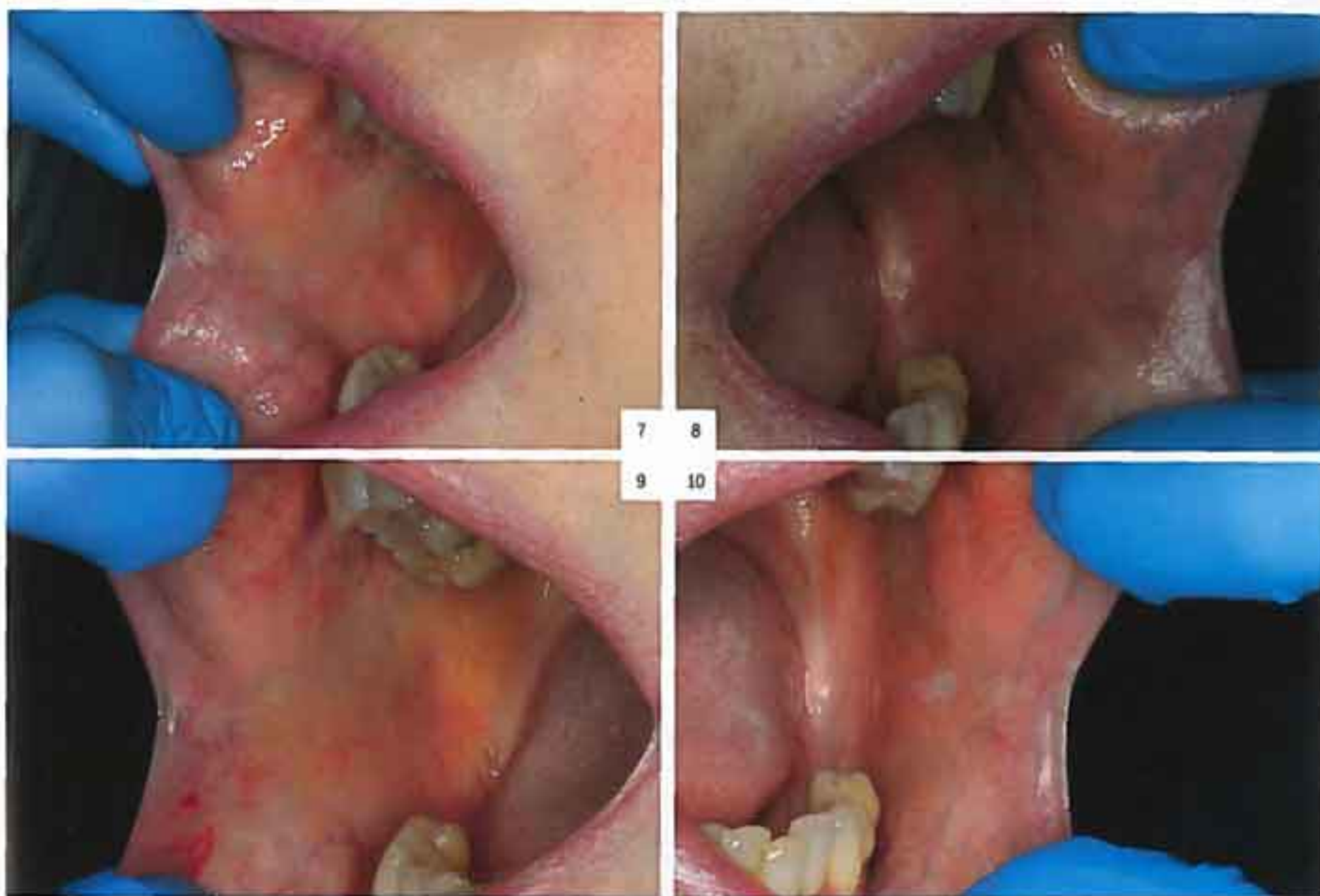
Tras el tratamiento anteriormente descrito la paciente sigue presentando lesiones erosivas que le producen dolor (9 en la escala analógica visual) y le impiden comer y la realización de actividades convencionales como comer y hablar. (Figuras 3 y 4).

En este punto se decide la suspensión del tratamiento con corticoides y la infiltración de PRGF-Endoret de las lesiones con el protocolo anteriormente descrito, previa obtención del consentimiento informado por parte del paciente. Una vez realizadas las infiltraciones se cita a la

paciente en una semana. En esta revisión a los 7 días puede verse una resolución completa de las lesiones y un aspecto de la mucosa oral en la zona donde se encontraban las lesiones activas completamente diferente, como puede verse en las figuras 5 y 6. Además, el dolor en la escala analógica visual ha disminuido de 9 a 1, siendo ahora la realización de tareas comunes posible para esta paciente.

Se cita a la paciente para revisión al mes, dejándola sin tratamiento farmacológico. Las imágenes de la revisión en este punto se muestran en las figuras 7 y 8. A los tres meses, la paciente continúa asintomática, por lo que se pauta una revisión al año de la primera infiltración (8 meses después) avisándole de que si existiesen nuevos síntomas debe acudir al centro.

En todo el período hasta completar el año desde la primera infiltración la paciente se ha mantenido sin lesiones, acudiendo a esta revisión sin ellas y relatándonos que se encuentra sin dolor



o molestia alguna, pudiendo realizar una vida "normal". En la exploración constatamos que la mucosa se encuentra en buenas condiciones, no existiendo lesiones que precisen tratamiento, hecho importante si tenemos en cuenta que la paciente durante los dos años previos había tenido 3-4 brotes al año que precisaron tratamientos prolongados con corticoides (figuras 9 y 10).

Discusión y conclusiones

El tratamiento de elección para el LPO se basa en los corticoides tópicos¹⁻³. Los estudios que comparan la eficacia de unos corticoides con otros obtienen resultados dispares y no existe una recomendación clara sobre qué tipo de corticoide es más efectivo que otro ni ninguna guía de práctica clínica que asesore sobre dosis de tratamiento y tiempo de mantenimiento del fármaco^{26,27}.

Al margen de los corticoides, otros agentes inmunomoduladores se han empleado para el tratamiento tópico del LPO. Los más utilizados son la

ciclosporina, el tacrólimus, el pimecrólimus y los retinoides¹⁰. La ciclosporina se utiliza principalmente en solución oral (50-1500 mg/día) o en orabase (26-48 mg/día) aunque no ha demostrado presentar un efecto mayor que el corticoide siendo sus efectos secundarios mayores^{10,31-34}.

El tacrólimus es un agente inmunosupresor 100 veces más potente que la ciclosporina¹⁰ empleado para el tratamiento de patología autoinmune cutánea habitualmente. Su uso para el tratamiento de LPO se realiza en concentración entre 0,03-0,1%¹⁰. El principal inconveniente de su uso es su paso sistémico, que se ha demostrado cuando se utiliza de forma tópica para el tratamiento del LPO con los consiguientes efectos secundarios a nivel del sistema inmune que esto supone³⁵. Los estudios que utilizan pimecrólimus de forma tópica para el tratamiento del LPO son menos numerosos que para el tacrólimus y se ha reportado en ellos un menor número de efectos secundarios debido principalmente a un

Figuras 7 y 8. Tras un mes de la infiltración sin otro tratamiento, las lesiones siguen en remisión.

Figuras 9 y 10. Fotografías en la revisión al año de la primera infiltración. La mucosa se mantiene sin lesiones y la paciente asintomática.

menor paso sistémico^{10,36,37}. La efectividad frente al LPO parece ser similar a la de otros inmunosupresores y la concentración utilizada de forma tópica es del 1%^{36,37}. Otro problema importante que parece contraindicar el uso de tacrólimus y pimecrólimus tópicos para el LPO es su posible asociación con el incremento del desarrollo de tumores (especialmente carcinoma de células escamosas y linfomas) que ha sido descrito en pacientes que utilizaban estos productos de forma tópica para casos graves de psoriasis, generándose una alerta de la FDA al respecto¹⁰. En la cavidad oral se ha descrito algún caso aislado de malignización de LPO hacia carcinoma oral de células escamosas con el uso de tacrólimus aunque la asociación no se encuentra claramente documentada³⁸.

Los retinoides tópicos son una alternativa empleada solos o en conjunción con otros tratamientos. El fármaco más empleado de este grupo es la isotretinoína, existiendo diferentes estudios con distintas concentraciones (0,6mg/kg dos días a la semana³⁹, 0,1% dos veces al día⁴⁰, 0,18% una vez al día⁴¹). Existen diferentes estudios en los que se ha demostrado su eficacia para el tratamiento del LPO atrófico-erosivo aunque no se ha comparado frente a corticoides. Los principales efectos adversos son la afectación hepática medida por la elevación de las transaminasas, aunque son poco frecuentes³⁹.

Finalmente, para los casos refractarios a los tratamientos convencionales se han descrito diferentes opciones como la talidomida^{42,43}, láser excimer 308 nm. UVB^{44,45}, agentes biológicos como el efalizumab⁴⁶ o la azatioprina⁴⁷, fotoquimioterapia extracorpórea⁴⁸, Dapsona⁴⁹, mofetil micofenolato⁵⁰ e hidrocloroquinona⁵¹.

Todos los tratamientos para los casos más refractarios consiguen cierto grado de remisión aunque los fármacos empleados en ocasiones generan gran cantidad de efectos secundarios y no

existen series de casos amplias que demuestren que uno de los tratamientos consiga una eficacia demostrable.

El uso de plasma rico en factores de crecimiento ha demostrado en otro tipo de patología ulcerosa como el pénfigo favorecer la regeneración del tejido afectado a través de factores de crecimiento como el factor de crecimiento plaquetario (PDF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF-BETA), el factor de crecimiento epitelial (ECGF), la fibronectina y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)²⁸.

Una de las principales ventajas del empleo de PRGF-Endoret para el tratamiento de estas lesiones es la ausencia de efectos secundarios ya que en ninguno de los casos del estudio se han encontrado efectos adversos de su aplicación. La infiltración de PRGF-Endoret consigue además controlar el dolor desde la primera infiltración disminuyéndolo de forma considerable.

Los resultados obtenidos parecen apuntar a que este tipo de tratamiento podría ser una alternativa válida a las lesiones más recidivantes y refractarias al tratamiento convencional pudiendo realizarse cuando las lesiones aparecen y no son controlables mediante el tratamiento empleado de forma rutinaria.

En cuanto a la eliminación de los tratamientos convencionales en el momento de la infiltración con PRGF-Endoret no existen estudios al respecto que avalen o descarten la suspensión. En nuestro caso, hemos optado por retirar el tratamiento para poder evaluar de forma más efectiva el resultado obtenido por el PRGF-Endoret sin coexistir con otros tratamientos que puedan enmascarar la evolución⁵².

No obstante, más estudios deberían realizarse utilizando este mismo protocolo para poder ampliar los resultados obtenidos en este, y de ese modo demostrar la eficacia del PRGF-Endoret^{53,54} como tratamiento regenerador para estas lesiones.

Resumen

Introducción: El liquen plano oral es una enfermedad mucocutánea y crónica habitualmente tratada con corticoides. Este tratamiento no siempre es efectivo por lo que en ocasiones para pacientes refractarios al tratamiento deben ser utilizados otros fármacos con múltiples efectos secundarios. **Material y métodos:** presentamos una nueva técnica de tratamiento para los pacientes con liquen plano oral erosivo refractario al tratamiento convencional basada en la infiltración con PRGF-Endoret. Presentamos la técnica y un caso clínico en el que ha sido utilizado este procedimiento. Se evalúa la curación mediante imágenes clínicas y el dolor mediante la escala analógica visual EAV. **Resultados:** La disminución del dolor en la escala analógica visual fue de 9 a 1 con una única infiltración. La resolución de las lesiones fue completa. **Conclusión:** La infiltración con PRGF-Endoret en este caso ha demostrado ser una alternativa válida para el tratamiento de liquen plano erosivo refractario al tratamiento convencional.

Summary

Abstract: OLP is commonly treated with steroids. However, this treatment are not always effective. In these cases other treatments with multiple side effects were realized. **Material and methods:** One patient with ulcerative-erosive OLP, and refractory to steroid therapies were included in the study. Pain was assessed by a visual analogical score (VAS) and the clinical evolution was documented with photographs. **Results:** The decrease of pain in the visual analog scale was 9 to 1 with a single infiltration. The resolution of the lesions was complete. **Conclusion:** This case report to suggest the effectiveness of plasma rich in growth factors (in the management of atrophic-erosive lesions of oral lichen planus that are refractory to steroids therapy).

Bibliografía

- Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart P, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;(Suppl. S25): e1-12.
- Mc Cartan B.E., Healy C.M. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med* 2008;37: 447-453.
- Scully C, El-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985;14: 431-458.
- Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus- a review. *J Oral Pathol Med* 2010;39: 729-34.
- George S, John SA, Anandraj S, Issac JS, Harris A, Reshmi J. Childhood Oral Lichen Planus: Report of Two Cases. *J Dent (Tehran)*. 2015 May;12(5):374-8.
- Chandna P, Adlakha VK, Singal G, Sharma R. Pediatric oral lichen planus: review and case report. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(4):292-6.
- Pandhi D, Singal A, Bhattacharya SN. Lichen planus in childhood: a series of 316 patients. *Pediatr Dermatol*. 2014 Jan-Feb;31(1):59-67.
- Lavanya N, Jayanthi P, Umadevi KR, Ranganathan K. Oral lichen planus: an update on pathogenesis and treatment 2011;15:127-132.
- Sanjeev G, Chaudhari ND, Gupta A, Talanikar HV. Lichen planus- an update *Int J Pharm Biomed Sci* 2013;4:59-65.
- Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol* 2009;58:519-37.
- Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res*. 2016 Jun 27. [Epub ahead of print] Review.
- Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Jul;122:72-80.
- De Carlí JP, Linden MS, da Silva SO, Trentin MS, Matos Fde S, Paranhos LR. Hepatitis C and Oral Lichen Planus: Evaluation of their Correlation and Risk Factors in a Longitudinal Clinical Study. *J Contemp Dent Pract*. 2016 Jan;17:27-31.
- Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J*. 2016 Sep;61:282-7.
- Ma J, Zhang J, Zhang Y, Lv T, Liu J. The Magnitude of the Association between Human Papillomavirus and Oral Lichen Planus: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Aug 29;11:e0161339.
- Sahebjamiee M, Sand L, Karimi S, Biettolahi JM, Jabalameli F, Jalouli J. Prevalence of human papillomavirus in oral lichen planus in an Iranian cohort. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2015 May-Aug;19:170-4.
- Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1968;25:31-42.
- Pindborg JJ, Reichert PA, Smith CJ, van der Waal I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. 1997. 2nd ed, Springer, New York, 30.
- Fazel N. Cutaneous lichen planus: A systematic review of treatments. *J Dermatolog Treat*. 2015 Jun;26(3):280-3.
- Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal*. 2014;30:1-22.
- Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and Management. *J Can Dent Assoc* 2002; 68:494-9.
- Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Oral lichen planus: the clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:165-71.
- Thongprasom Kittipong D. Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *J Oral Sci* 2008;50:377-385.
- Suresh SS, Chokshi K, Desai S, Malu R, Chokshi A. Medical Management of Oral Lichen Planus: A Systematic Review. *J Clin Diagn Res*. 2016 Epub 2016 Feb 1.
- Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD008092. doi: 10.1002/14651858.CD008092.pub2.
- Lodi G, Carrozzo M, Furness S, Thongprasom K. Interventions for treating oral lichen planus: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2012 May;166(5):938-47.
- Thongprasom K, Carrozzo M, Furness S, Lodi G. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 5;(7):CD001168. doi: 10.1002/14651858.CD001168.pub2.
- EL-Komy MH, Hassan AS, Abdel Raheem HM, Doss SS, EL-Kallouby M. Platelet-rich plasma for resistant oral erosions of pemphigus vulgaris: A pilot study. *Wound Repair Regen*. 2015 Nov-Dec;23(6):953-5.
- Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology*. 1978;46: 518-39.
- Van der Meij EH, Van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2003; 32: 502-12.
- López-Jornet P, Martínez-Beneyto Y, Nicolás AV, García VJ. Professional attitudes toward oral lichen planus: need for national and international guidelines. *J Eval Clin Pract*. 2009 Jun;15(3):541-2.
- Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Engl J Med* 1990;23:290-4.
- Voute AB, Schulten EA, Langendijk PN, Nieboer C, van derWalle I. Cyclosporin A in an adhesive base for treatment of recalcitrant oral lichen planus. An open trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1994; 78:437-41.
- Itin P, Surber C, Buchner S. Lack of effect after local treatment with a new ciclosporina formulation in recalcitrant erosive oral lichen planus. *Dermatology* 1992;185:262-5.
- Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:35-41.
- Swift JC, Rees TD, Plemons JM, Hallmon WW, Wright JC. The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus. *J periodontol* 2005;76:627-35.
- Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood. *Arch Dermatol* 2007;143:472-6.
- Becker JC, Houben R, Vetter CS, Bröker E. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer* 2006;6:7-13.
- Sjöberg K, Hersle K, Mobergen H, Thilander H. Severe oral lichen planus remissions and maintenance with vitamin A analogues. *J Oral Pathol* 1983;12:473-477.
- Giustina TA, Stewart JC, Ellis C, Regezi JA et al. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. A double blind study. *Arch Dermatol* 1986;122:534-536.
- Scaradina GA, Messina P, Carini F, Maresi E. A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the Management of lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:67-71.
- Camisa C, Popovsky JL. Effective treatment of oral erosive lichen planus with thalidomide. *Arch Dermatol* 2000;136:1442-1443.
- Macario-Barrel A, Balguerie X, Joly P. Treatment of erosive oral lichen planus with thalidomide. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:1109-1112.
- Kollner K, Wimmershoff H, Landthaler M, Hohenleutner U. Treatment of oral lichen planus with the 308-nm UVB excimer laser-early preliminary results in eight patients. *Lasers Surg Med* 2003;33:158-160.
- Passeron T, Zakaria W, Ostovari N, Mantoux F, et al. Treatment of erosive oral lichen planus by the 308 nm excimer laser. *Lasers Surg Med* 2004;34:205.
- Cheng A, Nabb C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol* 2006;142:680-682.
- Lear JT, English JS. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:56-57.
- Guyot AD, Farhi D, Ingeen-Huesz-Oro S, Bussei A, et al. Treatment of refractory erosive lichen planus with extracorporeal chemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol* 2007;156:553-556.
- Beck HI, Brandrup F. Treatment of erosive lichen planus with dapsone. *Acta Derm Venereol* 1986;66:366-367.
- Nousari HC, Goyal S, Anhalt GJ. Successful treatment of resistant hypertrophic and bullous lichen planus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 1999;135:1420-1421.
- De Arlita D, Gonzalo A, Pimentel J, Rovira I. Isolated lichen planus of the lip successfully treated with chloroquine. *Dermatology* 1997;195:284-285.