

Orálne lichenoidné lézie – retrospektívna štúdia 58 slovenských pacientov Oral Lichenoid Lesions – a Retrospective Study of 58 Slovak Patients

Gengelová, P.¹, Fetisovová, Ž.², Péčová, T.², Pappová, T.², Štilla, J.¹, Jurkemik, J.¹, Janicková, M.¹,
Malachovský, I.¹, Rozic, L.¹, Smatanová, M.¹, Adamicová, K.³, Stateľová, D.¹

¹Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: statelova@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Orálny lichen planus (ďalej OLP) a orálne lichenoidné reakcie (ďalej OLR) majú veľmi podobný klinický a histopatologický obraz, ale rozdielnu etiológiu a liečbu.

Retrospektívne sme zhodnotili 58 pacientov s orálnymi léziami vyšetrenými za posledných 5 rokov. U pacientov sme sledovali pohlavie a vek pacientov, anamnestické dáta vo vzťahu ku klinike ochorenia a imunohistologickú analýzu biopsií z lézií. V niektorých prípadoch boli zrealizované epikutánne testy – rutinná a dentálna sada (Trolab).

Pomer muži/ženy bol 1:3,14. Priemerný vek prvých prejavov ochorenia sa pohyboval v rozmedzí štvrtej a šiestej dekády života pacientov. Histopatologický obraz v 63,8 % potvrdil orálne lichenoidné lézie lichenoidnej stomatitídy, v 13,79 % typický orálny lichen planus, v 5,17 % leukoplakiu, v 3,45 % nešpecifickú eozinofilnú stomatitídu a nešpecifickú stomatitídu. V 10,34 % prípadov patológ nerozpoznal patognomické prvky. Priama imunofluorescencia (ďalej PIF) bola pozitívna v 81,03 % prípadov. V 63 % boli lézie lokalizované bilaterálne bez súčasnej kutánnej manifestácie lichen planus. V dvoch prípadoch OLR boli v histologickom obraze dysplastické zmeny, v jednom prípade s progresiou do karcinómu „in situ“.

Exaktná diagnostika orálnych lichenoidných lézií si vyžaduje imunohistologickú analýzu a detailné klinické vyšetrenie. Mechanická iritácia a potencionálna kontaktná alebo lieková alergická reakcia musia byť vyšetreniami vylúčené ešte pred zahájením kortikosteroidnej liečby pre možnosť skreslenia výsledkov vyšetrení. Galvanická iritácia nie vždy nereflektuje na kontakt s prítomnosťou provokujúcej dentálnej náhrady. Symetrická lokalizácia lézií nie je definitívnym symptómom, ktorý by mohol pomôcť pri rozlíšení OLP a OLR.

Kľúčové slová: orálny lichen planus, orálna lichenoidná reakcia, galvanická iritácia

Abstract

Oral lichen planus (OLP) and oral lichenoid reactions (OLR) have very similar clinical and histopathological features but different etiology and the final therapy.

A retrospective study reviewed 58 patients with oral lichenoid lesions in a 5 year-period. The data including gender, age, medical history, local treatment were registered, and followed by clinical examination and immuno-histological analysis. In disputable cases cutaneous patch testing was realized.

The male to female ratio was 1:3.14. The mean age of manifestation was observed in the fourth to the sixth decade of life. The histopathological analysis confirmed in 63.8 % oral lichenoid lesions of lichenoid stomatitis, in 13.79 % typical oral lichen planus, in 5.17 % leukoplakia, in 3.45 % nonspecific eosinophilic stomatitis and nonspecific stomatitis. In 10.34 % cases the pathologist could not recognize pathognomic features. Direct immunofluorescence (DIF) was positive in 81.03 % cases. In 63 % cases the lesions were localised bilaterally without concomitant cutaneous lichen planus. Two OLR lesions were histopathologically with dysplastic changes, and in one case with progression into the cancer „in situ“.

Exact diagnostics of oral lichenoid lesions requires an immunohistological analysis and detailed clinical examination. In order to avoid possible misrepresentation of the examinations results, mechanic irritation and potential contact or drug allergy have to be excluded before corticosteroid therapy begins. Galvanic irritation does not fully reflect the presence of provoking proximate dental restoration contact. A symmetric distribution of lesions is not a definitive symptom, which could help to distinguish OLP and OLR.

Key words: oral lichen planus, oral lichenoid reaction, retrospective study, galvanic irritation

Úvod

Súčasná narastajúca incidencia výskytu orálnych lichenoidných lézií stále spôsobuje veľa problémov pri stanovení ich správnej diagnózy. Orálny lichen planus a orálne lichenoidné reakcie majú veľmi podobnú klinickú symptomatológiu a histopatologický obraz, ale rozdielnu etiológiu a liečbu.

Orálny lichen planus (OLP) je chronické autoimunitné ochorenie postihujúce bazálne keratinocyty sliznice ústnej dutiny s prevalenciou výskytu 0,5 až 2,0 % [1]. Klasická histopatológia je patognomická a zobrazuje hyperparakeratózu so zhrubnutím stratum granulosum s vakuolárnou degeneráciou bazálnych keratinocytov a s plášťovite usporiadanou lymfocytárnou infiltráciou subepidermálnej vrstvy s tvorbou Civátových teliesok [2]. Priama imunofluorescencia (PIF) zobrazuje pozitívitu imunoglobulínov triedy M alebo A, cytoïdných „like“ teliesok, alebo nešpecifické pruhovité depozitá fibrinogénu alebo C-3 zložky komplementu pozdĺž bazálnej membrány [3]. OLP je potenciálne malígne ochorenie s rizikom malígnej transformácie v menej ako 0,5 % prípadov [4]. Orálne lichenoidné reakcie (OLR) môžu byť rozdelené na kontaktné a liekové alergické lichenoidné reakcie okrem „graft versus host disease (GVHD)“ a infekcie HCV (C vírusovej hepatitídy). Etiologicky ide o T bunkami sprostredkovanú neskorú hypersenzitívnu reakciu navodenú liekmi alebo rozličnými kontaktnými iritanciami, ako sú dentálne materiály, parfémy, príchuť, konzervancia alebo určité zložky potravín. Imunohistologický obraz zobrazuje iba malé rozdiely od imunohistologického obrazu OLP. Epikutánne testy alebo lymfocytotransformačný test (LTT) môžu pomôcť pri detekcii vyvolávajúceho alergénu. Pacienti s OLR majú vyššie riziko malígnej transformácie (2,1 %) v porovnaní s pacientami s OLP [5].

Materiál a metódi

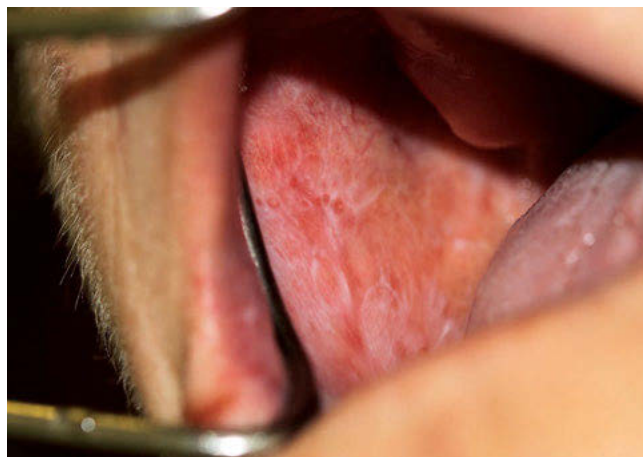
Vykonaná bola retrospektívna štúdia 58 pacientov s orálnymi lichenoidnými léziami liečenými na našich pracoviskách v rokoch 2010 – 2014. Sledovali sa údaje ako pohlavie, vek, anamnestické údaje vo vzťahu k orálnym lichenoidným léziám, lokálna liečba. Odborné vyšetrenie lézií sa zameralo na klinický variant lézií, ich lokalizáciu, prítomnosť mechanickej a galvanickej iritácie (patologické hodnoty nad 100mV), zdravotné problémy pacienta a malígnej transformácie. Biopsie lézií za účelom histologického vyšetrenia boli predovšetkým odoberané z bukálnej sliznice z línie rozhrania lézie a nepostihnutej sliznice a boli vyšetrené farbením hematoxylín-eozínom a priamou imunofluorescenciou na dôkaz prítomnosti imunoglobulínov, komplementu a fibrinogénu. V niektorých problematických prípadoch boli pacienti vyšetrení aj epikutánnymi testami

– rutinná, dentálna sada, ako aj parfémy a konzervancia (Trolab). Údaje boli štatisticky spracované použitím „Pearson product-moment“ korelácie a Chi-kvadrátovým testom. Rozdiely $P < 0,05$ boli klasifikované ako signifikantné.

Výsledky

Zo súboru 58 pacientov s lichenoidnými orálnymi léziami bolo 44 žien a 14 mužov (pomer ženy/muži – 3,1/1,0) vo veku 33 – 78 rokov u žien a 26 – 70 rokov u mužov. Približne všetci pacienti (96,6 %) boli nefajčiari. Viac ako polovica pacientov (53,5 %) dostávala systémovo lieky (53,45 %) pre arteriálnu hypertenziu a diabetes mellitus, a mali subjektívne pocity pálenia a bolesti ústnej sliznice (62,07 %).

Diagnóza OLP bola histologicky potvrdená u 8 zo súboru 58 pacientov (13,79 %), v 6 prípadoch (10,34 %) bol výsledok nepriekazný. Pozitívna PIF bola v 4 (6,9 %) prípadoch, ostatné dva prípady boli nejasné. Nakoľko kontaktná lichenoidná reakcia bola lokalizovaná unilaterálne, predpokladali sme, že vznikla na základe kontaktu s dentálnymi náhradami. Priama imunofluorescencia zobrazila v 72,73 % prítomnosť lineárnych depozitov fibrinogénu pozdĺž bazálnej membrány v 18,18 %, prítomnosť C-4 zložky komplementu, C-3 zložky komplementu, imunoglobulínov M a G s pozitivitou v 9,09 % prípadov a s negativitou priamej imunofluorescencie tiež v 9,09 % prípadov. Bilaterálna lokalizácia OLP lézií bola u 63,64 % pacientov. Bukálna sliznica bola postihnutá u všetkých pacientov, v jednom prípade aj s postihnutím jazyka (Obr. 1). Erozívna forma OLP bola u 55 % a retikulárna u 45 % pacientov. Mechanická iritácia bola prítomná v 63,64 % prípadov a pozitívne galvanické prúdy s amalgámovou výplňou zubov u 18,18 % pacientov, u všetkých pacientov bez súčasných prejavov kutánného lichenu. Dvaja pacienti však mali v minulosti extraorálne prejavy lichenu.



Obr. 1 • Retikulárna forma orálneho lichen planus

Z celkového počtu 58 prípadov bolo 37 histologicky diagnostikovaných ako OLR a 5,26 % lézií vykazovali dysplastické zmeny. Priama imunofluorescencia predovšetkým zobrazovala pozitivitu lineárnych depozít fibrinogénu (78,95 %), C-4 zložka komplementu, ako aj imunoglobulíny M a G boli pozitívne v 10,53 % a negatívne v 21,05 % prípadov. V 63,16 % prípadov boli lézie bilaterálne. Bukálna sliznica bola postihnutá v 73,68 %, jazyk v 31,58 %, vestibulárna mukóza v 10,53 %, gingívy v 10,53 %, pery v 7,89 % a alveolárna sliznica v 2,63 % prípadov. Klinicky dominovala retikulárna forma lézií (73,68 %). Ako mechanická iritácia boli lézie klasifikované u 52,63 % pacientov. Pozitívne galvanické prúdy boli registrované v 34,21 % prípadov, u ktorých bol pozorovaný veľmi tesný kontakt s dentálnymi náhradami (Obr. 2). V 2 prípadoch bola diagnostikovaná potravinová alergia, vznik lézií vo vzťahu k systémovo podávaným liekom bol diagnostikovaný v 5,26 % prípadov, u 4 pacientov spúšťajúci faktor lézií ostal nejasný. Leukoplakia bola histologicky diagnostikovaná v 7 (5,17 %) prípadoch z 58 pacientov, nešpecifická eozinofilná stomatitída v 3,45 % a nešpecifická stomatitída v 3,45 % prípadov. Vo všetkých prípadoch PIF zobrazila pozitívne depozitá fibrinogénu pozdĺž bazálnej membrány. Lézie boli lokalizované bilaterálne na bukálnej sliznici, v jednom prípade na tvrdom podnebí.



Obr. 2 • Kontaktná orálna lichenoidná reakcia na dentálne materiály

Diskusia

Orálne lichenoidné lézie sú stále diagnostickou výzvou pre klinických lekárov aj patológov. Aj napriek použitiu moderných histologických a imunohistochemických metód, nie je možné jednoznačne rozlíšiť orálny lichen planus a orálnu lichenoidnú reakciu.

Cieľom tejto retrospektívnej štúdie 58 pacientov za obdobie posledných 5 rokov je zhodnotiť využitie aktuálnych klinických diagnostických kritérií a porovnať ich so súčasnými najmodernejšími poznatkami výskumu v tejto oblasti [6, 7, 8].

V súlade s predpokladom boli pacientky ženského pohlavia postihnuté predovšetkým v rozmedzí štvrtej až šiestej dekády života. V porovnaní so ženami lézie u mužov sa tvorili skôr (Tabuľka č. 1).

Histopatologická analýza jednoznačne potvrdila diagnózu ochorení v 89, 66 % prípadov. V 10,34 % prípadov histopatologická analýza nerozpoznala patognomické črty ochorení. Priama imunofluorescencia pomohla špecifikovať tieto zmeny v 6,9 % prípadov. Vo všeobecnosti bola priama imunofluorescencia pozitívna v 81,03 % prípadov, dominoval nález depozít fibrinogénu pozdĺž bazálnej membrány (OLP v 72,73 % a OLR v 78,95 %). Podľa očakávania fluorescenčné nálezy boli približne identické u pacientov a OLP aj OLR, snáď častejšie boli prítomné rozstrapkané depozitá u pacientov s OLP [9, 10]. Diskutované (nejasné) nálezy ostali na interpretáciu patológom (Obr. 3, 4).

Napriek neprítomnosti lichenoidnej infiltrácie v prípadoch nešpecifickej stomatitídy a leukoplakie bol ten istý spúšťací faktor identifikovaný pri orálnych lichenoidných reakciách. Ložiská leukoplakie vymizli po eliminácii ostrých hrotov očných zubov a amalgámových výplní. Prítomnosť eozinofilov upozornila na potravinovú a liekovú alergiu ako príčinu vzniku lézií. Epikutánne testy potvrdili v prípadoch nešpecifickej stomatitídy silnú kontaktnú hypersenzitívnu reakciu neskorého typu na dentálne kovy.

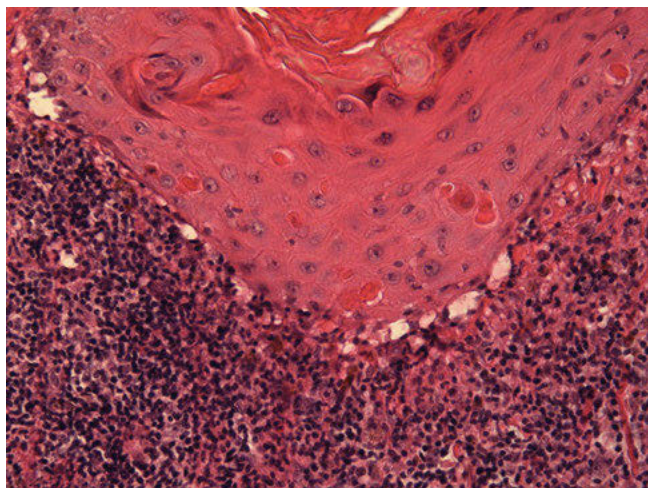
Lokalizácia lézií bola v 63,64 % OLP a 63,16 % OLR obojstranná, čo poprelo všeobecne akceptované pravidlo symetrickej distribúcie lézií u OLP a asymetrickej distribúcie OLR lézií postihujúcich sliznice. Prejavy liekovej či potravinovej alergie alebo alergie na príchute sa manifestujú v celých ústach. Mechanická iritácia spôsobená ostrými hrotmi očných zubov obyčajne vzniká bilaterálne v mieste *linea alba*. Pacienti v strednom veku majú často mnohopočetné zubné výplne alebo rozsiahle zubné náhrady, čo môže ovplyvniť obidve strany ústnej dutiny a navodiť vznik slizničných lézií. Symetrická lokalizácia lézií OLP môže byť považovaná za jedno z diagnostických kritérií iba po dôkladnom klinickom vyšetrení pacientov.

Galvanická iritácia neodráža prítomnosť kontaktu s proximálnou dentálnou náhradou, špeciálne u pacientov s OLR, u ktorých dominoval systémový spúšťací faktor (OLP 18, 18 % a OLR 57,89 %). Indikuje stupeň korózie a môže len pomôcť odhadnúť pravdepodobnosť lichenoidnej kontaktnej reakcie. U žiadneho pacienta nebol súčasne prítomný aj kutánný lichen planus, čo potvrdzuje van der Waalsovu teóriu o izolovanom OLP [11].

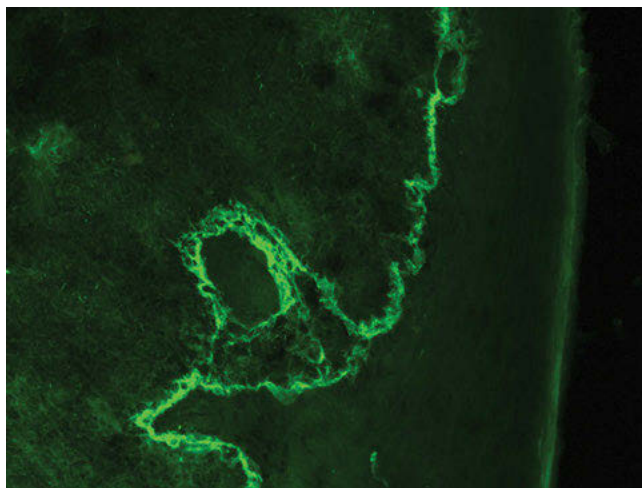
Tabuľka č. 1 • Demografické, klinické a imunohistologické charakteristiky OLP a OLR („Pearson's r is 0,95, at the 95,0 % confidence level“)

	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Muži N (%)	4 (36,36)	9 (23,68)	0,4
Ženy N (%)	7 (63,64)	29 (76,32)	
Priemerný vek – muži	44,5	52,22	0,28
Priemerný vek – ženy	64,29	55,28	
Priama imunofluorescencia N (%)			
	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Depozitá fibrinogénu	8 (72,73)	30 (78,95)	0,034
C-3,C-4, IgG alebo IgM pozitivita	5 (45,45)	4 (10,53)	
Negativita	1 (9,09)	8 (21,05)	
Symetria lézií N (%)			
	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Unilaterálna	4 (36,36)	14 (36,84)	0,97
Bilaterálna	7 (63,64)	24 (63,16)	
Lokalizácia lézií N (%)			
	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Bukálna mukóza	11 (100)	28 (73,68)	0,12
Jazyk	1 (9,09)	12 (31,58)	
Gingíva	0	4 (10,53)	
Vestibulárna sliznica	0	4 (10,53)	
Pery	0	3 (7,89)	
Alveolárna mukóza	0	1 (2,63)	
Klinický typ lézie N (%)			
	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Retikulárna	5 (45,45)	28 (73,68)	0,43
Erozívna	6 (54,55)	10 (26,32)	
Ložisková	1 (9,09)	10 (26,32)	
Erythematózná	0	6 (15,79)	
Bulózna	0	1 (2,63)	
Iritácia N (%)			
	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Mechanická	7 (63,64)	20 (52,63)	0,85
Galvanická	2 (18,18)	13 (34,21)	
Kontakt po dentálnych materiáloch	2 (18,18)	22 (57,89)	

Predpokladáme, že riziko malígnej transformácie orálnych lichenoidných lézií je vysoké, čo potvrdzuje aj náš súbor prezentovaných pacientov. Histologicky sme potvrdili v dvoch prípadoch pacientov s OLR dysplastické zmeny, u jedného pacienta s odstupom 5 rokov s progresiou do karcinómu „*in situ*“.



Obr. 3 • V histologickom obraze biopsie lichen ruber farbené hematoxylin-eozínom zobrazené cytoide telieska



Obr. 4 • Priama imunofluorescencia v biopptickej vzorke tkaniva z lézie liche ruber – fibrinoidné depozitá lineárne situované pozdĺž celej dĺžky bazálnej membrány lézie

Záver

Orálne lichenoidné lézie sú nezriedka podcenené a mylne interpretované ako orálny lichen planus. Histologická a imunohistologická analýza si vyžaduje

detailné klinické vyšetrenie predovšetkým v nejasných prípadoch. Vylúčená musí byť mechanická iritácia a kontaktná a lieková alergická reakcia pred zahájením kortikosteroidnej liečby, kedy je klinický obraz ochorenia ešte neskreslený.

Literatúra

- Schlosser, B.J.: Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther* 2010;23: 251 – 267.
- Arora, S.K., Chhabra, S., Saikia, U. et al.: Lichen Planus: A Clinical and Immuno-Histological Analysis. *Indian J Dermatol* 2014;59(3): 257 – 261.
- Ismail, S.B., Kumar, S.K.S., Zain, R.B.: Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007;49(2): 89 – 106.
- 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): 310 – 314.
- Van der Meij, E.H., 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: 742 – 748.
- Carbone, M., Arduino, P.G., Carrozzo, M. et al.: Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis* 2009;15(3): 235 – 243.
- Budimir, V., Richter, I., Andabak-Rogulj, A. et al.: Oral lichen planus - retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19(3): 255 – 260.
- Xue, J.L., Fan, M.W., Wang, S.Z. et al.: A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med* 2005;34: 467 – 472.
- Kamath, V.V., Setlur, K., Yerlagudha K.: Oral Lichenoid Lesions – A Review and Update. *Indian J Dermatol* 2015;60(1): 102.
- Raghu, A.R., Nirmala, N.R., Sreekumaran, N.: Direct immunofluorescence in oral lichen planus and oral lichenoid reactions. *Quintessence Int* 2002;33(3): 234 – 239.
- Aminzadeh, A., Jahanshahi, G., Ahmadi, M.: A retrospective comparative study on clinico-pathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Dent Res J* 2013;10(2): 168 – 172.