

Debreceni Egyetem OEC, Fogorvostudományi Kar, Parodontológiai Tanszék*,
 Restauratív Fogászati Tanszék**, Debrecen

Az orális lichen planus: bizonyosságok és kétségek Irodalmi áttekintés

DR. TAR ILDIKÓ*, DR. MÁRTON ILDIKÓ**

Az orális lichen planus (OLP) a lichen szájnálkahártyán megjelenő formája, mely betegség diagnosztizálása nem könnyű feladat. A diagnózis felállításának nehézségét az okozza, hogy az OLP-nek ez ideig sem klinikai, sem szövettani szinten nincsenek egységesen elfogadott szakmai kritériumai. Az OLP etiopatogenezise a mai napig sem tisztázott. Az eddigi vizsgálatok elsősorban a betegségnek a lokális faktoroktól, köztük a rossz szájhigiénétől, a rossz fogazati állapottól és a dohányzástól való viszonylagos függetlenségére sikerült rávilágítani. A lokális faktorokkal történő összefüggés tanulmányozásán kívül a szisztémás, krónikus lefolyású betegség, köztük a diabetes és a HCV eredetű májbetegség, valamint az OLP együttes fennállásának eltérő populációkban való vizsgálata történt meg, amelyek ellentétes következtetések levonásához vezettek. A patológiai besorolás nehézségét az általánosan elfogadott diagnosztikus (klinikai, hisztológiai) kritériumok hiánya okozza. Az elváltozás hovatartozását azért is nehéz megállapítani, mert egyes szerzők prekancerózus lézióknak, míg mások prekancerózus állapotnak tartják a betegséget. Hasonlóan számos ellentmondással terhelt az etiológiai faktorok vizsgálatának kérdése, mivel a lichent kiváltó, illetve azt súlyosbító, valamint a malignizációt kiváltó faktorok nagy valószínűséggel nem azonosak. Ezzel az összefoglalással áttekintést szeretnénk nyújtani a szerzők a betegséggel kapcsolatos kérdésekről, és ismertetni szeretnénk a lehetséges válaszokat is.

Kulcsszavak: OLP, etiológia, patogenezis, szövettan, malignizáció

Bevezetés

A lichen planus krónikus lefolyású, nem fertőző mukokután betegség, amely elsősorban a középkorú nők megbetegedése, hétszer gyakoribb nőkben, mint férfiakban. Előfordulásának gyakorisága a különböző populációkban 0,3–2%-ra tehető [3, 10]. Az orális lichen planus (OLP) a lichen szájnálkahártyán megjelenő formája, mely betegség diagnosztizálása nem könnyű feladat. A diagnózis felállításának nehézségét az okozza, hogy az OLP-nek ez ideig sem klinikai, sem szövettani szinten nincsenek egységesen elfogadott szakmai kritériumai [37]. A klinikai diagnosztika terén további nehézséget okoz az orális lichenoid lézió (OLL) megkülönböztetése az OLP-től [41], amely kórforma klinikai megjelenésében alig mutat eltérést az OLL-től, és szövettani jellemzői is részlegesen teljesítik az OLP esetében megfogalmazott kritériumokat [36]. A klinikai megjelenés tekintetében a lézió lehet szimmetrikus vagy aszimmetrikus megjelenésű. A szövettani diagnózis felállításának tekintetében az elváltozást felépítő elemek, az egyes léziókban való eltérő előfordulása nehezíti meg a diagnosztikai kritériumok egységességét.

Az OLP etiopatogenezise a mai napig sem tisztá-

zott. Számos szerző abból a tényből kiindulva, hogy a kórforma előszeretettel fordul elő a szisztémás autoimmun megbetegedésekkel, autoimmun eredetű elváltozásnak tartja [51, 78]. Ennek a feltételezésnek azonban ellentmond, hogy eddig még nem sikerült olyan autoantitestet találni, ami az összes OLP szövettani mintában jelen lenne. Egyes szerzők még azt is lehetségesnek tartják, hogy az egyes OLP altípusok nem egységes etiológiai háttérűek, így patogenezisükben hasonló és eltérő faktorok is szerepet játszhatnak [42]. A betegség predisponáló faktorai esetében, a kontaktallergiás reakció kivételével, ok-okozati összefüggés keresése helyett, csak az együttes jelenlétet, vagy ennek hiányát próbálták igazolni. Az eddigi kutatások esetében nagyon jelentős hiányként említhető, hogy a szóba jöhető rizikófaktorok eliminálásával egybekötött prospektív vizsgálatok elvégzésére még egyetlen szerző sem vállalkozott. Az eddigi vizsgálatok elsősorban a betegségnek a lokális faktoroktól, köztük a rossz szájhigiénétől, a rossz fogazati állapottól és a dohányzástól való viszonylagos függetlenségre sikerült rávilágítani [38, 61]. A lokális faktorokkal történő összefüggés tanulmányozásán kívül a szisztémás, krónikus lefolyású betegség, köztük a diabetes és a HCV eredetű májbetegség és az OLP együttes fennállásának el-

térő populációkban való vizsgálata történt meg, amelyek ellentétes következtetések levonásához vezettek [25, 26].

A patológiai besorolás nehézségét az általánosan elfogadott diagnosztikus (klinikai, hisztológiai) kritériumok hiánya okozza. Az elváltozás hovatartozása megállapításának további nehézségét képezi az a körülmény, hogy egyes szerzők prekancerózus lézióknak, míg mások prekancerózus állapotnak tartják a betegséget [39, 43]. *Coelho és msai* egyenesen paraneopláziás jelenségként beszélnek róla [18]. Hasonlóan számos ellentmondással terhelt az etiológiai faktorok vizsgálatának kérdése, mivel a lichent kiváltó, illetve azt súlyosbító, valamint a malignizációt kiváltó faktorok nagy valószínűséggel nem azonosak.

Az OLP klinikai megjelenése

Irodalmi adatok szerint az esetek negyedében, míg mások szerint a felében, az OLP nem társul egyéb a bőrön vagy más nyálkahártyán megjelenő lichenes elváltozásokkal [10]. A szájüregi megjelenés leggyakrabban a bőr elváltozásával együtt fordul elő, mindkettő primer jelensége a papula. Ismertek még a hajas fejbőrön (lichen planopilaris: nem papulózus megjelenésű), a conjunctiván (conjunctivitis), a nyelöcső nyálkahártyáján (az OLP-vel hasonló megjelenésű) és a genitáliákon (lichen sclerosus: többnyire erózió megjelenésű) látható formák is [57]. Míg a bőrelváltozás papulái viszketőek, addig a szájnyálkahártya léziók, típusától függően, vagy panaszmentesek, vagy ellenkezőleg csípő, égő érzéssel, bizonyos esetekben fájdalommal kísérték. Az OLP leggyakoribb előfordulási helye (típustól függetlenül) a bucca hátsó része és a nyelvszél területe, szimmetrikus elhelyezkedéssel. Leggyakrabban a fehér, hálószerű, le nem törölhető szájnyálkahártya-elváltozás, a retikuláris formát észleljük. Ritkábban fordul elő az előbb említettek mellett, a papuláris, anuláris változat, egyes szerzők megemlítik még plakktípust is, amelyek különféle méretű és formájú fehér foltokként tűnnek elő a nyálkahártyán. A többi OLP típusok elsősorban vörös, atrófiás, erózió és bullózus részeket tartalmaznak, amelyek mindig a retikuláris elemekkel együtt fordulnak elő [2, 7].

Az OLP szövettani jellemzői

A Krutchkoff-kritériumok kidolgozásának eredeti gondolata az volt, hogy leírja a típusos OLP szövettani megjelenését és kizárja az önmagában is malignizációt kiváltó faktorokat, azzal a céllal, hogy a hosszú távú követéses vizsgálatokba csak ezek, az ún. tiszta esetek kerüljenek be. Ilyen módon remélték, hogy egyértelmű bizonyítékot lehet végre nyerni az elváltozás prekancerózus voltára vonatkozóan [37]. A típusos szövettani megjelenés jellemzői: a hám hyperortho-

vagy hyperparakeratózisa, az akantózis, avagy a hámkötőszöveti határfelület megnövekedése, exocytosis, vagy a hám bazális sejtjeinek elfolyósodása, illetve szalagszerű lymphocytas infiltráció a subepitheliális kötőszövetben. A lichen szövettani jellemzője lehet még az exocytózis következményeként létrejött eozinofil festődésű Civatte-testek megjelenése, továbbá az epithelium részleges leválása a lamina propria-ról [22]. A szövettani jellemzők és az irritációs faktorok ilyen pontos feltérképezése azért is rendkívüli jelentőségű, mivel a pontos diagnózis megállapítása mellett a patogenezis jobb megítéléséhez is elvezethet. A malignizációt önmagukban is kiváltó irritációs faktorkal rendelkező betegeket, mint a dohányzás és az alkoholizmus, az ilyen vizsgálatokból ki kellene zárni [37].

Ami az OLP autoimmun eredetét illeti, a kiváltó autoantitestet továbbra sem ismerjük. Ennek hiányában a direkt immunfluoreszcens festési technikák inkább a már tisztázott autoimmun alapú megbetegedések azonosítására használatosak, mint a lichen diagnózisának alátámasztására [24]. Egyes esetekben a lamina bazalis IgM elleni, más esetekben pedig IgG és IgA típusú antitesttel történő jelölése sikeres volt, mégis a lamina basalis az esetek döntő hányadában jelöletlen maradt [42].

Tekintettel arra, hogy az OLP-t tanulmányozó klinikai vizsgálatok jó része nem a Krutchkoff hisztológiai kritériumoknak eleget tevő elváltozásokat vizsgálja, az összehasonlítás lehetőségessége az eltérő bemenet miatt megkérdőjelezhető.

Az OLP és az OLL

Lovas és msai lichenoid reakciónak nevezték azokat az elváltozásokat, amelyek esetében a léziót kiváltó ok eliminálásával a kórforma gyógyulása elérhető [41]. *Lodi és msai* összefoglaló cikkükben más módon különböztetik meg az OLP-t az OLL-tól [40]. OLL-nak azokat a léziókat nevezik, melyek szövettanilag részlegesen teljesítik csak a Krutchkoff-féle kritériumokat. A dysplasia megjelenését a malignizálódás első lépéseként ítélik meg. Az unilaterálisan megjelenő lézió klinikai megjelenése ugyan hasonló, de patogenezisében eltérő, másféle, pl. graft-versus-host reakció szerepel. Ezeket a fenti léziókat, jelenlegi ismereteink alapján nem lehet 100%-os biztonsággal egymástól megkülönböztetni [83].

A lehetséges patogenetikai háttér felderítése

A patogenezis vizsgálata a betegekből vett biopsziás-, és vérminták felhasználásának segítségével történik. A perifériás immunszuppresszor funkció csökkenése a szisztémás autoimmunitás szerepére utal [69]. *Surgerman és msai* az anti-keratinocita autocitotoxikus T-sejtek szövettani mintákban való megjelenését írták

le, ahol lehetséges antigénnek, hasonlóan más szerzőkhöz, a hő-shock-proteint (HSP) tartják [70]. Ismert azonban, hogy a lézió keratinocitái is képesek HSP m-RNS expresszálni [74]. Arra a megállapításra, hogy az OLP kialakulása bizonyos antigének megjelenéséhez kötött, az elváltozás T-lymphocytáinak v β génjének csökkent expressziójából következtek, amely oligo-, vagy monoklonális aktivációra utal [85]. Sugerman és msai megállapítása szerint a betegség klinikai viselkedését elsősorban az elváltozásban megtalálható helper és szupresszor aktivitással bíró T-sejt klónok aránya határozza meg [73]. A fentiek mellett az OLP patogenezisében számos pro- és anti-inflammatórikus citokin termelődésének tulajdonítanak szerepet, köztük az IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α , TGF- β 1 [67]. Érdekes módon az IL-4 és az IL-10 termelődése nem a lézionális T sejtekhez kötött, ugyanakkor a betegek szérum citokin szintjeinek emelkedése volt kimutatható [72]. Carozzo és msai a TNF- α és INF- γ polimorfizmusát vizsgálva arra a következtetésre jutott, hogy a jelenség befolyással bír az OLP hajlamra [15].

Az eddigiekben említett mechanizmusok vezetnek a típusos klinikai kép kialakításához létrehozván az apoptózis és a sejt proliferáció eltérő szintű, és egymáshoz viszonyítva különféle arányban való megjelenését. Az exocytosis jelensége, vagyis a hám stratum basale sejteinek fokozott apoptózisa feltételezhetően a szomszédos környezetben elhelyezkedő aktivált CD8+ sejtek működésének következtében jön létre [35]. Az apoptózist létrehozó faktorok mellett azonban egy, a sejtek proliferációját előidéző hatás is jelen van. Ugyanezen CD8+ sejtek ugyanis makrofág migrációt gátló faktort (MIF) és RANTES faktort is termelnek [84]. Az már ismert tény, hogy a T-lymphocyták által termelt RANTES faktor képes a fokozott sejtproliferáció indukálására mind normál, mind pedig a tumoros sejtek esetében. A sejtek emelkedett osztódási rátája feltehetően válasz a subepithelialis T-lymphocyták által kiváltott, a bazális sejtrétegben bekövetkező degenerációra. A sejtproliferáció nem más, mint a hámfelület egységének megőrzésére irányuló jelenség. Abban az esetben azonban, amikor az apoptózis rátája meghaladja a proliferáció rátáját, a klinikai képben megjelenik az atrófia, majd ezt követően az erózió. Ellenkező esetben, amikor a proliferációs ráta meghaladja az apoptózis rátáját, a fehér OLP (retikuláris, papuláris, plakk) léziók alakulnak ki [11, 84].

A keratinocita apoptózis elindításának több feltételezett útja van. Az első lehetséges mód, a makrofágok által termelt TNF- α a hámsejtek felszínén található TNF- α R₁ receptorhoz történő kapcsolódása. A második feltételezés szerint a CD 95L T sejtfelületi receptor a hámsejt felszínének CD 95 receptorával összekapcsolódva szolgáltatja az apoptózis beindulásához szükséges szignált. A harmadik lehetőség szerint a T-sejtek által kiválasztott granzyme B a keratinociták felületén lévő pörusokon át a sejtbe jutva szolgáltatja a sejthalál történésének elindítását lehetővé tevő jelet [71].

Az OLP prediszponáló faktorai

Az OLP-t kiváltó, illetve esetenként exacerbációt előidéző faktorok között szerepelhetnek egyes gyógyszerek, fogászati gyakorlatban alkalmazott anyagok, melyek mind a galvanizmus, mind az allergia útján kiválthatják a betegséget, a belgyógyászati betegségek, a stressz, és nem utolsósorban a genetikai hajlam [15]. A krónikus stressz direkt szerepét az OLP kialakulásában nem sikerült megalapozni [64]. Azonban azt nem szabad elfelejteni, hogy a különféle betegségek létrejöttében direkt vagy indirekt módon mindig szerepet játszanak a betegek által nem tudatosan kezelt pszichés stresszt okozó környezeti tényezők, az pedig, hogy ez milyen betegség formájában manifesztálódik, az genetikai hajlam kérdése [68]. A feltételezeten hajlamosító hatású gyógyszerek között említik: a COX-2-gátlókat [6], antidiabetikumokat, arany sókat, penicillamint, antivirális szereket, vízajtókat [62], nem szteroid gyulladásgátlókat [30], maláriaellenes szereket [20] és angiotenzin konvertáz inhibitorokat [23].

A fogászati gyakorlatban alkalmazott anyagok közül típusosan a fémek – higany és nikkell – szerepelhetnek a leggyakrabban kiváltó tényezőként, esetenként pedig az akrilátok. Az említett anyagok etiológiai szerepének bizonyítása úgy tűnik nem elsősorban a „patch teszt”, vagyis epikután teszt segítségével történhet, hanem az adott anyag kontaktreakciót okozó hatását követően az eltávolítása utáni állapotjavulása [38]. Thornhill és msai általa végzett vizsgálatban az utóbb egyértelműen kontakt hyperszenzitivitási reakciónak bizonyuló léziók esetében is az esetek csak mintegy 70%-a mutatott pozitívítást a korábban elvégzett epikután teszt során [77]. Itt a fennmaradó esetekben felvetődik a galvanizmus mint lehetséges kiváltó faktor. Az OLP, beleértve a szájhigiéniét és a dentális státuszt, nem mutatott összefüggést egyéb lokális faktorokkal [61].

Nielsen és msainak vizsgálatai óta ismert az a tény, hogy a higany bizonyos körülmények között autoimmun válasz kiváltására képes [53]. Egérmodellben bebizonyították, hogy az autoimmun válasz megjelenése HLA haplotípushoz kötött, de létrejöttét a higany toxokinetikája jelentősen befolyásolja. Autoantitest típusosan csak egyes nukleáris fehérjék, köztük a fibrillarin ellen termelődnek. A jelenség megértését nehezíti az a körülmény, hogy számos olyan esetet figyeltek meg, amelyben az oki tényezőként gyanított anyagok eltávolításának hatására a léziók nem javultak, így nagy valószínűséggel egyéb etiológiai faktor/ok állnak a betegség hátterében.

Az OLP létrejöttét többféle belgyógyászati betegség fennállásával is összefüggésbe hozták, köztük a diabetes és a hepatitis-C vírus (HCV) által kiváltott hepatitis. A diabetes esetében legkorábban Grinspan és msai vetették fel a két kórkép közötti lehetséges összefüggést [28], melyet más tanulmány is megerősített [32, 56]. Borghelli és msainak vizsgálatai alapján

a diabeteszes betegekben túlnyomórészt az OLP atrófiás és eróziós (vörös) változatait észlelték [9]. Érdekes módon azonban a vizsgálatok nem tudtak közvetlen összefüggést kimutatni a betegségek fennállása között, és nem mutatkozott különbség az OLP-s betegek és az átlag populáció diabetes prevalenciájában sem [1, 5, 17, 29].

A májbetegségekkel való kapcsolat sem egyértelmű. Számos keresztmetszeti és eset-kontroll vizsgálatban vetették fel a HCV pozitív hepatitis és az OLP közötti összefüggést. Ezeket a tanulmányokat dél-európai és japán populációkban végezték [4, 14, 26, 47, 48, 49]. Más populációkban nem igazolódott ez a felvetés [21, 25, 33, 82]. A mediterrán populációkban végzett epidemiológiai vizsgálatokban összefüggés mutatkozik az OLP és a HCV hepatitis között, amelynek hátterében immunogenetikai okok állhatnak. E felvetés igazolására HCV pozitív és egyúttal OLP-ben is szenvedő olasz betegek HLA-DR6 allél gyakoriságát hasonlították az egészséges olasz, illetve OLP-ben szenvedő brit betegek HLA-DR6 előfordulási gyakoriságával. Carozzo és msainak eredményei azt mutatták, hogy az allél szignifikánsan gyakrabban fordult elő az olasz, HCV pozitív és OLP-ben szenvedő betegekben, mint az egészséges olasz és a vizsgált HCV pozitív és OLP-s brit betegpopulációban [13]. Az immunogenetikai háttér fontosságát támasztja alá az a tény, mely szerint Dél-Olaszországban, ahol a HCV lényegesen magasabb előfordulása, az OLP nem gyakoribb, mint más, a HCV által kevésbé érintett csoportokban, ahol pedig gyakoribbnak tűnik az OLP előfordulása [44]. Az OLP és a HCV közötti kapcsolatot erősíti az a tény, hogy a HCV bizonyos esetekben képes a lézionális nyálkahártyában is replikálódni, emellett HCV specifikus T-sejteket is sikerült kimutatni az OLP szövettani mintákból [34, 59]. A HCV pozitív hepatitis, a diabeteshez hasonlóan, elsősorban az OLP vörös formáival társulva fordul elő [5]. Amíg az immunrendszer érintettsége a hepatitis esetében csak feltételezhető, addig a diabetes esetében kimutatható a fagocitasejtek funkciózavara, valamint egyes citokinek, úgymint a TNF- α termelésének emelkedése. A kollagenázaktivitás fokozódása a gyulladások kifejezettebbé válását és észlelhetően a regeneráció csökkenését eredményezik. Vainio és msai és Sanli és msai esetkontroll vizsgálatot végeztek OLP-os betegekben azzal a céllal, hogy kimutassák, vajon a *Helicobacter pylori* fertőzés szerepet játszhat-e a betegség etiológiájában, illetve gyakoribb-e a peptikus fekély előfordulása. A *Helicobacter pylori* szerepét ugyan nem sikerült igazolni, de a gyomorfekély ezekben a betegekben gyakoribb előfordulású volt [65, 79]. Az egyes lehetséges etiológiai faktorok között a primer immundeficienciákhoz tartozó szelektív IgA hiány szerepét is vizsgálták. Ez a betegség gyakorta jár együtt recidív fertőzésekkel, allergiával és az autoimmunitás zavaival. Norhagen-Engström és msai Svédországban végzett vizsgálatai alapján szelektív IgA hiányos populációban magas számban ta-

láltak klinikailag lichennek imponáló elváltozásokat, amelyek diagnózisát azonban szövettani vizsgálattal nem erősítették meg [54]. Más szerzők IgA hiányos betegcsoportokban OLP léziókat nem tudtak kimutatni [60, 76].

A malignizáció kérdése

Az OLP-t több szerző prekancerózus lézióknak, vagy prekancerózus állapotnak tartja [39, 43, 81]. A WHO az OLP-t a prekancerózus állapotokhoz sorolja, vagyis „olyan generalizált állapotnak nevezi, amely a tumorok gyakoribb megjelenésével jár”. Számos retrospektív és prospektív vizsgálat foglalkozott ezzel a kérdéssel [39, 40, 80, 81]. A tanulmányok többségében azonban nem egységes szempontok alapján választották ki a vizsgált elváltozásokat, azaz nem feleltek meg a Krutchkoff-kritériumok által kívánt szigorú klinikai és szövettani jellemzőknek is, és nem zárták ki azokat a faktorokat sem, amelyek önmagukban is képesek tumorképződés elindítására. Van der Meij és msainak tanulmánya nemcsak hogy megfelel a Krutchkoff kritériumok által támasztott szigorú követelményeknek, hanem még átlagosan 2,6 évig tartó prospektív követést is alkalmazott [80]. Vizsgálataik során nem észleltek az OLP betegek esetében az átlag populáció mértékét meghaladó tumor incidenciát.

Az OLP klinikai és szövettani jellemzőivel teljesen azonos megjelenést mutat, az ún. paraneopláziás autoimmun szindróma lichenoid megjelenésű változata, amelynek megjelenését egyértelműen a tumorelleses antitestek keresztreakció eredményének tulajdonították [52]. Helm és msai azonban cikkükben öt olyan beteg esetét ismertették, akiknél a szájnyálkahártyán OLP lézió volt látható, amelyek a tumor elleni sikeres terápiát követően regrediáltak [31]. A vizsgálatok során azonban nem tudtak tumorelleses antitesteket kimutatni, így azt feltételezték, hogy a jelenség hátterében autoimmun folyamat helyett, feltehetően a tumor által előidézett citotoxikus reakció áll.

A malignizációra predisponáló faktorok

Számos tanulmányban vizsgálták a Humán Papillomavírus (HPV), az Epstein-Barr vírus (EB), Cytomegalovírus (CMV) és a Transfusion Transmitted Vírus (TTV) szerepét az OLP etiológiájában. A HPV genom jelenlétét az OLP-s léziókban több tanulmány is vizsgálta. A HPV jelenlét kimutathatósága jelentősen függ az alkalmazott vizsgálati módszer milyenségétől. Az észlelt gyakoriság eszerint 0–80% közé tehető [45, 55]. A leggyakoribb HPV-típusok a 11, 16 és 18 voltak [12]. Campisi és msai a HPV előfordulására predisponáló háttérváltozókat és lokális faktorokat is vizsgálták, köztük az életkort, a nemet, a dohányzást és az alkoholfogyasztást [12]. A HPV előfordulása csak a dohányzás-

sal mutatott szignifikáns összefüggést, amely azonban közismerten önmagában is hajlamosító tényező a malignizációra. A CMV és az EB előfordulásának vizsgálata az OLP-s léziókban azt mutatta, hogy ezek a vírusok ritkán találhatóak meg a lichenes elváltozásokban [19]. A TTV szerepét illetően a vírus a betegek szérumból és szövetszövetmintáiból is kimutatható volt, kimutathatósága azonban nem mutatott összefüggést sem a gyulladás jellegével, sem pedig mértékével [8, 63]. A TTV vizsgálata gége karcinómás betegekben azt mutatta, hogy a vírusnak nem annyira a malignizációban, mint inkább a tumor progresszióban van szerepe [75]. A többi vizsgált predisponáló tényező megegyezik más elváltozások malignizációs faktoraival. A rossz szájhygiéné, a dohányzás [50], az alkoholfogyasztás, kiemelten a tömény alkoholoké [58], az areka dió rágása, a diabetes társulása az OLP-s léziót is a malignizálódás irányába fordíthatja [16, 66]. A diabetes társulása és vele az immunrendszer működésének zavara, illetve az autoimmunitás zavarai kimutatottan hajlamosítanak a rosszindulatú daganatok kialakulására [27].

Következtetések

Az OLP diagnózisa máig nem tekinthető biztos diagnózisnak. Hiszen csak a korábbiakban leírt tényekre támaszkodhatunk, tehát nem tudjuk 100% biztonsággal kimondani azt, hogy az adott diagnosztizált lézió mind a patogenezis, mind a klinikai kép alapján OLP-nek tekinthető. Azonban mindenképpen fontos a diszplázia kizárása. A terápiában a különböző tüneti (egyéb-ként a placébótól nem igazán hatékonyabb) kezeléseken kívül, a malignizációra predisponáló lokális faktorkok, a lehetséges allergének és a háttérbetegségek lehetséges eliminációja mindenképpen ajánlott.

Az OLP etiológiájának, patogenezisének jobb megismerése lehetővé tehetné a betegség oki kezelését. A jelen cikk e fontos elváltozásról elérhető ismereteket igyekezett összefoglalni; az OLP időben történő felismerésének és minél hatékonyabb gyógyítása elősegítésének céljából. A szerzőknek nem volt célja a konkrét terápiás lehetőségek részletes ismertetése, hiszen a cikk kereteit ez nagymértékben meghaladta volna.

Irodalom

- ALBRECHT M, BÁNÓCZY J, DINYA E, TAMÁS G Jr: Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 364–366.
- ANDREASEN JO: Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25: 31–42.
- AXELL T, RUNDQVIST L: Oral lichen planus – a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15: 52–56.
- BAGAN JV, AGUIRRE JM, DEL OLMO JA, MILIÁN A, PEÑAROCCHA M, RODRIGUEZ JM és MSAI: Oral lichen planus and chronic liver disease: a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 337–342.
- BAGAN JV, DONAT JS, PEÑAROCCHA M, MILIÁN A, SANCHIS JM: Oral lichen planus and diabetes mellitus. A clinicopathological study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 1993; 36: 3–6.
- BAGAN JV, THONGPRASOM K, SCULLY C: Adverse oral reactions associated with the COX-2 inhibitor rofecoxib. *Oral Dis* 2004; 10: 401–403.
- BÁNÓCZY J, SUGÁR L: Longitudinal studies in oral leukoplakia. *J Oral Pathol* 1972; 1: 265–272.
- BEZ C, HALLETT R, CAROZZO M, LODI G, GANDOLFO S, CARASSI A: Lack of association between hepatotropic transfusion transmitted virus infection and oral lichen planus in British and Italian populations. *Br J Dermatol* 2001; 145: 990–993.
- BORGHELLI RF, PETTIANARI IL, CHUCHURRU JA, STIRPARO MA: Oral lichen planus in patients with diabetes. An epidemiologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 498–500.
- BOUQUOT JE, GORLIN E: Leukoplakia, lichen planus, and other keratoses in 23,616 white americans over the age of 35 years. *Oral Surg* 1986; 61: 373–381.
- BRANT JMC, VASCONSELOS AC, RODRIGUES LV: Role of apoptosis in erosive and reticular oral lichen planus exhibiting variable epithelial thickness. *Braz Dent J* 2008; 19: 179–185.
- CAMPISI G, GIOVANELLI L, ARICO P, LAMA A, DI LIBERTO C, AMMATUNA P, és MSAI: HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 705–711.
- CAROZZO M, BRANCETELLO F, DAMETTO E, ARDUINO P, PENTERO M, RENDINE S és MSAI: Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 204–208.
- CAROZZO M, GANDOLFO S, CARBONE M, COLOMBATTO P, BROCCOLETTI R, GARZINO-DEMO P és MSAI: Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 527–533.
- CAROZZO M, UBOLDI DE, CAPEI M, DAMETTO E, FASANO ME, ARDUINO P és MSAI: Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 87–94.
- CHEN C, CHIN-CHEN P, CHIH K, CHIH-PEI L: Risk of Oral Nonmalignant Lesions Associated with Human Papillomavirus Infection, Betel Quid Chewing, and Cigarette Smoking in Taiwan. *Arch Pathol Med* 2006; 130:57–61.
- CHRISTENSEN E, HOLMSTRUP P, WIBERG JF, NEUMAN-JENSEN B, PINDBORG JJ: Glucose tolerance in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol* 1977; 6: 143–151.
- COELHO S, REIS JP, TELLECHEA O, FIGUEREIDO A, BLACK M: Paraneoplastic pemphigus with clinical features of lichen planus associated with a low-grade B cell lymphoma. *Int J Dermatol* 2005; 44: 366–371.
- COX M, MAITLAND N, SCULLY C: Human herpes simplex-1 and papillomavirus type 16 homologous DNA sequences in normal potentially malignant and malignant oral mucosa. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993; 29B: 215–219.
- CUTLER TP: Lichen planus caused by pyrimethamine. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5: 253–256.
- 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: 207–214.
- EISENBERG E: Oral lichen planus: a benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 1278–1285.
- FIRTH NA, READE PC: Angiotensin converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 41–44.
- FIRTH NA, RICH AM, RADDEN BG, READE PC: Assessment of the value of immunofluorescence microscopy in the diagnosis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 295–297.
- FRIEDRICH RE, HEILAND M, EL-MOAWEN T, DOGAN A, VON SCHRENK T, LÖNING T: Oral lichen planus in patients with chronic liver diseases. *Infection* 2003; 6: 383–386.
- GISED (Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia): Lichen planus and liver diseases: a multicentre case-control study. *BMJ* 1990; 300: 227–230.

27. GRANDICS P: Cancer: a single disease with a multitude of manifestations? *J Carcinog* 2003; 2: 9. <http://www.carcinogenesis.com/content/2/1/9>
28. GRINSPAN D, DIAZ J, VILLAPOL LO, SCHNEIDERMAN J, BERDICHESKY R, PALÉSE D, FAERMAN J: Lichen ruber planus de la muqueuse buccale. Son association à un diabète. *Bull Soc Française de Dermatologie et de Syphiligraphie* 1966; 73: 898-899.
29. GUGGENHEIMER J, MOORE PA, ROSSIE K, MYERS D, MONGELUZZO MB, BLOCK HM ÉS MSAI: ORCHARD T: Insulin dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 563-569.
30. HAMBURGER J, POTTS AJ: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral lichenoid reactions. *Br Med J* 1983; 287: 1258.
31. HELM TN, CAMISA C, LIU AY, VALENZUELA R, BERGFELD WF: Lichen planus associated with neoplasia: a cell-mediated immune response to tumor antigens? *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 219-224.
32. HOWELL FV, RICK GM: Oral lichen planus and diabetes, a potential syndrome. *J Calif Dent Assoc* 1973; 1: 58-59.
33. INGAFU M, PORTER SR, SCULLY C, TEO CG: No evidence of HCV infection or liver disease in British patients of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 1998; 27: 65-66.
34. JUBERT C, PAWLOTSKY JM, POUGET F, ANDRE C, DEFORGES L, BRETAGNE S ÉS MSAI: Lichen planus and hepatitis C virus-related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 73-76.
35. JUNGELL P, KONTINEN YT, NORTAMO P, MALMSTRÖM M: Immunoelectron microscopic study of distribution of T cell subsets in oral lichen planus. *Scand J Dent Res* 1989; 97: 361-367.
36. KRUTCHKOFF DJ, EISENBERG E: Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg* 1985; 30: 308-315.
37. KRUTCHKOFF DJ, CUTLER L, LASKOWSKI S: Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol* 1978; 7: 1-7.
38. LAEJENDECKER R, DEKKER SK, BURGER PM, MULDER PGH, VAN JOOST T, NEUMANN MHA: Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1434-1438.
39. LARSSON A, WARFVINGE G: Malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol* 2003; 39: 630-631.
40. LODI G, SCULLY C, CAROZZO M, GRIFFITH M, SUGERMAN PB, THONGPRASOM K: Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 164-178.
41. LOVAS JGL, HARSÁNYI BB, EL GENEIDY AK: Oral lichenoid dysplasia: a clinicopathologic analysis. *Oral Surg* 1989; 63: 57-63.
42. LUKAC J, BROZOVIC S, VUCICEVIC-BORAS V, MRAVAK-STIPETIC M, MALENICA B, KUSIC Z: Serum autoantibodies to desmoglein 1 and 3 in patients with oral lichen planus. *Croat Med J* 2006; 47: 53-58.
43. MATTSOON U, JONTELL M, HOLMSTRUP P: In reply to the short communication „Malignant transformation of oral lichen planus” by A. Larsson and G. Warfvinge in *Oral Oncology* 39 (2003) 630-1. *Oral Oncol* 2004; 40: 649-650.
44. MIGNONA M, FEDELE S, LO RUSSO L, RUOPPO E, LO MUZIO L: Unexpected low incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area of southern Italy. *Gastroenterology* 2001; 121: 1528-1529.
45. MILLER CS, JOHNSTON BM: Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinomas: a meta-analysis 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 622-635.
46. MOSCATIELLO S, MANNINI R, MARCHESINI G: Diabetes and liver disease: an ominous association. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 63-70.
47. NAGAO Y, SATA M, FUKUZUMI K, RYU F, UENO T: High incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology* 2000; 119: 882-883.
48. NAGAO Y, SATA M, TANIKAWA K, ITOH K, KAMEYAMA T: Lichen planus and hepatitis C virus in northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 910-914.
49. NAGAO Y, TANAKA J, NAKANISHI T, MORIYA T, KATAYAMA K, KUMAGAY J ÉS MSAI: High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area. *Hepato Res* 2002; 22: 27-36.
50. NEUMANN-JENSEN BJ, PINDBORG JJ: Smoking habits of 611 patients with oral lichen planus. *Oral Surg* 1977; 43: 410-415.
51. NG PP, NG SK, CHANG HH: Pemphigus foliaceus and oral lichen planus in a patient with systemic lupus erythematosus and thymoma. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 181-184.
52. NGUYEN VT, NDOYE A, BASSLER KD, SHULTZ LD, SHIELDS MD, RUBEN BS ÉS MSAI: Classification, Clinical manifestations, and Immunopathological mechanisms of the Epithelial variant of Paraneoplastic Multi-organ Syndrome. *Arch Dermatol* 2001; 137: 193-206.
53. NIELSEN JB, HULTMAN P: Mercury-induced autoimmunity in mice. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 877-881.
54. NORHAGEN-ENGSTRÖM G, ENGSTRÖM PE, HAMMARSTRÖM L, SMITH CTE: Oral conditions in individuals with selective immunoglobulin A deficiencies and common variable immunodeficiency. *J Periodontol* 1992; 63: 984-989.
55. OSTWALD C, MÜLLER P, BARTEN M, RUTZACZ K, SONNENBURG M, MILDE-LANGOSCH K ÉS MSAI: Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa. *J Oral Pathol Med* 1991; 23: 220-225.
56. PETROU-AMERIKANOUCI, MARKOPOULOS AK, BELAZI M, KARAMITSOS D, PAPANAYOTOU P: Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis* 1998; 4: 37-40.
57. PETRUZZI M, DE BENEDETTIS M, CARRIERO C, GIARDINO C, PARISI G, SERPICO R: Oro-vaginal-vulvar lichen planus: report of two new cases. *Maturitas* 2005; 50: 140-150.
58. PETTI S, SCULLY C: Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non- to moderate-drinking adults: a matched case-control study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 521-527.
59. PILLI M, PENNA A, ZERBINI A, VESCOVI P, MANFREDI M, NEGRO F ÉS MSAI: Oral lichen planus pathogenesis: a role for the HCV-specific cellular immuneresponse. *Hepatology* 2002; 36: 1446-1452.
60. PORTER SR, SCULLY C: Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies involving IgA deficiency. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 117-119.
61. RAMÓN-FLUJÀ C, BAGÁN-SEBASTIÁN J, MILIÁN-MASANET M, SCULLY C: Periodontal status in patients with oral lichen planus: a study of 90 cases. *Oral Dis* 1999; 5: 303-306.
62. ROBERTSON WD, WRAY D: Ingestion of medications among patients with oral keratoses including oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 183-185.
63. RODRIGUEZ-ÍÑIGO E, ARRIETA JJ, CASQUIERO M, BARTOLOMEO J, LOPEZ-ALCOROCHO JM, ORTIZ-MOVILLA N ÉS MSAI: TT virus detection in oral lichen planus lesions. *J Med Virol* 2001; 64: 183-189.
64. ROJO-MORENO JL, BAGÁN JV, ROJO-MORENO JS, DONAT JS, MILIÁN MA, JIMÉNEZ Y: Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 6: 687-691.
65. SANLI H, CETINKAYA H, TÜRSÜN Ü, KAYA M, KUZU I, GÜRLER A: Upper gastrointestinal findings in oral lichen planus. *Turk J Gastro* 2002; 13: 31-34.
66. SARASWATHI TR, RANGANATHAN K, SHANMUGAM S, SOWMIYA R, NARASIMHAN PD, GUNNESELAN R: Prevalence of oral lesions in relation to habits: Cross-sectional study in South India. *Indian J Dent Res* 2006; 17: 121-125.
67. SIMARK-MATTSOON C, BERGENHOLTZ G, JONTELL M, JONTELL M, EKLUND G, SEYMOUR GJ ÉS MSAI: Distribution of interleukin-2, -4, -10, tumor necrosis factor- β and transforming growth factor- β mRNAs in oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 1999; 44: 499-507.
68. SOTO-ARAYA M, ROJAS-ALCAYAGA G, ESGUEP A: Association between psychological disorders and presence of oral lichen planus, burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral* 2004; 9: 1-7.
69. SUGERMAN PB, ROLLASON PA, SAVAGE NW, SEYMOUR GJ: Suppressor cell function in oral lichen planus. *J Dent Res* 1992; 71: 1916-1919.
70. SUGERMAN PB, SATTERWHITE K, BIGBY M: Autocytotoxic T cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 449-456.
71. SUGERMAN PB, SAVAGE NW: Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Aust Dent* 2002; 47: 290-297.
72. SUGERMAN PB, SAVAGE NW, SEYMOUR GJ, WALSH LJ: Is there a role

for tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in oral lichen planus? *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 219–224.

73. SUGERMAN PB, SAVAGE NW, SEYMOUR GJ: Phenotype and suppressor activity of T lymphocyte clones extracted from lesions of oral lichen planus. *Br J Dermatol* 1994; 131: 319–324.

74. SUGERMAN PB, SAVAGE NW, XU LJ, WALSH LJ, SEYMOUR GJ: Heat shock protein in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 1–8.

75. SZLADEK G, JUHÁSZ A, KARDOS G, SZÓKE K, MAJOR T, SZIKLAI I és MSÁI: High co-prevalence of genogroup 1 TT virus and human papillomavirus is associated with poor clinical outcome of laryngeal carcinoma. *J Clin Pathol* 2005; 58: 402–405.

76. TAR I, KISS C, MARÓDI L, MÁRTON I: Oral and dental conditions of children with selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 33–36.

77. THORNHILL MH, PEMBERTON MN, SIMMONS RK, THEAKER ED: Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 291–299.

78. TREMAINE R, ADAM JE, ORIZAGA M: Morphea coexisting with lichen sclerosus et atrophicus. *Int J Dermatol* 1990; 29:486–489.

79. VAINIO E, HUOVINEN S, LIUTU M, UKSILA J, LEINO R: Peptic ulcer and *Helicobacter pylori* in patients with lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 427–429.

80. VAN DER MEIJ EH, MAST H, VAN DER WAAL: The possible premalignant character of oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol* 2007; 43: 238–239.

81. VAN DER MEIJ EH, SCHEPMAN KP, VAN DER WAAL I: The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003a; 96: 164–171.

82. VAN DER MEIJ EH, VAN DER WAAL I: Hepatitis C virus infection and oral lichen planus : a report from the Netherlands. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 255–258.

83. 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 of modifications. *J Oral Pathol Med* 2003b; 32: 507–512.

84. ZHAO ZZ, SUGERMAN PB, WALSH LJ, SAVAGE NW: Expression of RANTES and CCR1 in oral lichen planus and association with mast cell migration. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 158–162.

85. ZHOU XJ, SAVAGE NW, SUGERMAN PB, WALSH LJ, ALDRED MJ, SEYMOUR GJ: TCR $\nu\beta$ gene expression in lesional T lymphocyte cell lines in oral lichen planus. *Oral Dis* 1996; 2: 295–298.

DR. TAR I, DR. MÁRTON I:

The oral lichen planus: doubts and evidence

Oral lichen planus (OLP) is the oral mucosal form of the lichen ruber planus disease. Its diagnostics is not an easy task. Difficulties exist in diagnosing OLP because there are no fully accepted criteria (neither clinical, nor histological) of the disease. Its etiopathogenesis is also not fully understood. Previous studies concentrated on local factors of the disease such as bad oral hygiene, bad dental condition, and smoking. These studies established that OLP is relatively independent from these factors. Besides local factors, chronic systemic diseases like diabetes and hepatitis of HCV origin were examined. Studies on the parallel occurrence of the OLP with systemic diseases in different populations led to contradictory results. This might strengthen the fact that etiological factors causing the OLP, or worsening the OLP, or playing a role in malignant changes are not the same. Our review would like to provide possible answers to questions concerning OLP.

Key words: OLP, etiology, pathology, histology, malignancy