

Patohistološki i morfometrijski parametri u procjeni oralnog lichen rubera

Histopathologic and Morphometric Parameters in the Assessment of Oral Lichen Ruber

Marinka Mravak-Stipetić
Ana Cekić-Arambašin
Ahmed Pirkić*

Zavod za bolesti usta
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
* Zavod za kliničku patologiju
»Prof. dr. Ljudevit Jurak«
Kliničke bolnice
»Sestara milosrdnica«
Stomatološkog fakulteta
u Zagrebu

Sažetak

Kod 30 ispitanika s OLR uzeti su biopsijski uzorci s oralne sluznice u svrhu određivanja histopatoloških obilježja.

Uzorci su obrađeni klasičnom histološkom preparatornom tehnikom.

Studija je pokazala karakteristične promjene za OLR: hiperparakeratozu kod 53,3% ispitanika uz pojačan nalaz keratohijalinih granula kod 23,3%, akantozu epitela kod 50% uz nalaz papilomatoze kod 66,6%, vakuolarnu degeneraciju citoplazme bazalnih stanica kod 50%, te infiltraciju limfocitima u lamini propriji kod 60% i povećan nalaz makrofaga subbazalno u 40% uzoraka.

Na temelju prisutnih histopatoloških obilježja predloženi su detaljniji histopatološki kriteriji za oralni lichen ruber koji mogu biti od dijagnostičke vrijednosti u histološkoj evaluaciji oralnih lezija klinički sličnih oralnom lichen ruberu.

Ključne riječi: oralni lichen ruber, patohistološki nalaz

Acta Stomatol. Croat.
1992; 26: 175–180

IZVORNI
ZNANSTVENI RAD

Primljeno: 3. siječnja 1992.

Uvod

Oralni lichen ruber planus (OLR) poremećaj je koji stomatolozi često susreću u svojoj praksi. Bolest se nalazi kod 0,5–2% populacije s većom predilekcijom u žena prosječne dobi između 40 i 50 godina života (1,2).

Kliničke karakteristike bolesti omogućavaju njezino prepoznavanje (2,3,4). Ipak, moguće je zamijeniti oralni lichen ruber s lihenoidnom reakcijom oralne sluznice ili leukoplakijom (5,6). Zato je neophodno u postavljanju dijagnoze ove bolesti primijeniti metode histološke pregledbe uzoraka oralne sluznice koja se na-

meće kao obvezatni dijagnostički postupak. Histološki nalaz kod oralnog lichen ruber karakterizira pojava hiperkeratinizacije, likvefakcijske degeneracije epitelnih bazalnih stanica te subepitelni mononuklearni stanični infiltrat. Kao karakterističan histološki nalaz u literaturi se spominje papilomatoza epitela koja je nalik na zupce pile te koloidna tjelešca u sloju bazalnih stanica (7,8,9–12).

Lichen planus predstavlja odličan primjer stanja koje je otvoreno dijagnostičkoj diskusiji, i to prvenstveno zbog činjenice da nekoliko različitih entiteta dijeli slične histopatološke karakteristike s oralnim lichen ruberom. To su ne-

specifični stomatitis, lihenoidna reakcija i lihenoidna displazija. Slične histopatološke karakteristike kao kod lichenusa susreću se i kod diskoidnog lupus eritematodesa (13), leukoplakije (8,14), displazije (15,16) i nekih karcinomatoznih lezija (17).

Prihvaćeno je i dokumentirano (17,18) da postoji značajan maligni potencijal oralnog lichen rubera. Neki slučajevi očigledne maligne transformacije ustanovljeni su u onim slučajevima oralnog lichenusa koji su se od početka pojavili u displastičnom obliku iako su kliničke patohistološke karakteristike odgovarale oralnom lichenusu (15–17,19).

Istraživanja Sakua i Satoa (20) pokazala su da displastične promjene u epitelu ne vode uvijek u malignitet. Promjene povezane s malignitetom nađene su čak i u slučajevima epitelne hiperplazije bez displastičnih promjena. Slične kliničke i patohistološke karakteristike oralnog lichen rubera, lihenoidne reakcije i lihenoidne displazije nameću potrebu definiranja histopatoloških obilježja za oralni lichen ruber, koje bi pomoglo u postavljanju dijagnoze. To bi pridonijelo redukciji dijagnostičkih pogrešaka i ustanovljivanju kriterija za točan dijagnostički postupak.

Krutschkoff i Eisenberg (16) sistematizirali su patomorfološke kriterije karakteristične za lichen ruber. Lichen planus autori smatraju specifičnim mukokutanim poremećajem sa slijedećim histološkim obilježjima, nužnim za postavljanje dijagnoze:

- likvefakcijska degeneracija bazalnih stanica;
- vrpčasti infiltrat limfocita unutar lamine proprie koji je intimno povezan s bazalnim stanicama epitela.

Dodatna obilježja koja su često prisutna, ali nisu uvjet za postavljanje dijagnoze oralnog lichen rubera prema istim autorima jesu:

- nalaz papilomatoze epitela u obliku zubaca pile;
- hiperkeratoza stratum corneuma i odvajanje površinskog epitela od veziva;
- izolirana individualna keratinizacija unutar spinoznog sloja, tzv. Civatte tjelešca.

Svrha je našeg istraživanja vlastitim ispitivanjem potvrditi prisutnost patohistoloških obilježja kod osoba oboljelih od oralnog lichen rubera i odrediti detaljnije histopatološko-morfološke kriterije ove bolesti.

Materijal i metoda rada

U ispitivanje je bilo uključeno 30 ispitanika, od kojih 25 žena i 5 muškaraca, u dobi od 17 do 62 godine, prosječne dobi 45 godina starosti. Lokalizacija oralnih lezija lichen rubera određena je prema shemi Roed-Petersen i Roenstrup, po uputama WHO (21). Biopsijski uzorci uzeti su s mjesta izraženih kliničkih promjena karakterističnih za lichen ruber na različitim dijelovima oralne sluznice. Biopsati su uzimani pod lokalnom anestezijom i to s oralnih lezija na granici zdravog i bolesnog tkiva. Naši ispitanici nisu imali kožne manifestacije lichen rubera, već samo oralne.

Uzorci tkiva fiksirani su u puferiranom 4%-tnom paraformaldehidu uz pH 7,2 kroz 24 sata, nakon čega su uklopljeni u parafin. Parafinski blokovi rezani su na mikrotomu marke »Reichert« na rezove debljine 10 mikrona. Nakon postupka deparafiniranja rezovi su obojeni hematoksilinom i eozinom trikromnom metodom po Malloyju, kao i kombiniranom metodom pomoću alcijanovog modrila i PAS-a. Obojeni rezovi montirani su s kanada balzomom na predmetnicu.

Podaci su obrađeni određivanjem srednjih vrijednosti pojava prema lokalizaciji u određenim dijelovima epitela i veziva u svim uzorcima. Također je ustanovljeno i prosječno pojavljivanje pojedinih obilježja.

Rezultati

U naših ispitanika klinički se oralni lichen javljao najčešće u obliku lichen ruber planusa kod 24 ispitanika, kod 5 u erozivnoj formi, a u jednom slučaju u pločastom obliku. Uzorak sluznice uzet je najčešće s regije 19 i 20 obrazne sluznice, što je posljedica najčešćeg pojavljivanja na tom dijelu oralne sluznice.

U dva slučaja uzorak je uzet s jezika, područja 44 i 45, a u dva slučaja s regije gingive 24 i 26.

Oralni epitel pokazivao je slijedeće karakteristike, prikazane na tablici 1.

Slojevitost epitela bila je pravilna kod 27 ispitanika, a kod 3 se pokazala nepravilnom. Pokrovni epitel sluznice usta bio je odebljan u 24 slučaja, dok je kod 6 nađen istanjen epitel.

U svih ispitanika bazalna membrana bila je intaktna.

Tablica 1. *Histopatološke promjene oralne sluznice*
Table 1. *Histopathologic changes of oral mucosa*

Slojevitost		Debljina epitela		Bazalna membrana		Lamina propria		
Prav.	Neprav.	Poveć.	Istanj.	Intakt.	Neintakt.	Odeb.	Vež.ind.	Vask.
27	3	24	6	30	0	3	2	1
(90%)	(10%)	(80%)	(20%)	(100%)	0	(10%)	(0,6%)	(0,3%)

Promjene u lamini propriji pokazivale su odebljanje u manjem broju slučajeva, tek 3, od toga u dva uzorka nađena je pretjerana vezivna induracija, a kod jednog je lamina propria bila jače vaskularizirana. Odebljanje i orožljenje epitela nije bilo istovremeno izraženo na istim uzorcima, tj. orožljenje nije obvezatno pratilo odebljanje epitela.

Na tablici 2 prikazane su histopatološke promjene u epitelu kod oralnog lichen rubera.

Tablica 2. *Histopatološke promjene oralnog epitela*
Table 2. *Histopathologic changes of oral epithelium*

Keratohipijalna zrnca			Akantoz	Ortokerat.	Parakerat.	Diskerat.	
Pojač.	Smanj.	Disemin.					
7	1	1	15 50%	10 33,3%	16 53,32%	2 0,6%	
23,3%	0,3%	0,3%					
»Zupci pile«						Displaz.	
			DA	NE			1
			20	10			0,3%
			66,6%	33,3%			

Keratohipijalne granule bile su pojačano prisutne u 7 uzoraka, diseminirano nađene u jednom, dok su kod ostalih uzoraka bile oskudno izražene. Nalaz keratohipijalnih granula razlikovao se prema kliničkom tipu lichen. Kod erozivnog oblika lichen s displazijom nisu registrirane keratohipijalne granule. Kod erozivnog lichen bez displastičnih promjena keratohipijalne granule bile su oskudne i diseminirane. Kod pločastog oblika lichen keratohipijalna zrnca bila su izrazito pojačano prisutna.

Akantoz je bila prisutna u 15 uzoraka. Nađena je uglavnom kod retikularnih oblika lichen, dok kod erozivnih nije nađena. Morfološka slika papilomatoze u obliku zubaca pile kao posljedica akantoz epitela bila je prisutna u 20 ispitanika. Ortokeratoza nađena je u 10 uzoraka, a parakeratoza u 16. Diskeratotične stanice nađene su u spinoznom sloju epitela kod dva ispi-

tanika s kliničkom slikom erozivnog lichen. Displazija epitela bila je prisutna kod jednog ispitanika s kliničkom dijagnozom Lichen ruber erosivus i Erythroplakia.

Tablica 3 pokazuje histopatološke promjene bazalnog sloja.

Tablica 3. *Histopatološke promjene bazalnog sloja epitela*
Table 3. *Histopathologic changes of basal cells layer*

BAZALNE STANICE

REGRESIVNE PROMJENE	4 (13,3%)
UMNOŽAVANJE (HIPERPLAZIJA)	1 (0,3%)
VAKUOL. DEGEN. CITOPLAZME	15 (50,6%)
RAREFIKACIJA	1 (0,3%)

Degeneracija bazalnih stanica u vidu vakuolarne degeneracije citoplazme bazalnih stanica registrirana je kod 15 ispitanika, a regresivne promjene uočene su na 4 uzorka. Hiperplazija bazalnih stanica nađena je u jednom slučaju. Likvefakcijska degeneracija bazalnog sloja bila je prisutna kod 20 ispitanika.

Na tablici 4 prikazan je upalni infiltrat koji se sastojao pretežito od limfoidnih stanica i makrofaga smještenih neposredno ispod bazalne membrane i dublje u lamini propriji.

Tablica 4. *Leukocitna infiltracija oralne sluznice*
Table 4. *Leukocyte infiltration of oral mucosa*

	LIMFOCITI	MAKROFAGI
SUBBAZALNO	11 (36,6%)	12 (40,0%)
U LAMINI PROPRIJI	18 (60,0%)	8 (26,6%)

Stanični infiltrat bio je u retikularnom obliku OLR smješten većinom ispod bazalne membrane, dok je u erozivnoj formi bio dublje smješten u lamini propriji. Odnos limfocita i makrofaga bio je u subbazalnom sloju podjednak, dok je u lamini propriji zapažen veći broj limfocita u odnosu prema makrofagima.

Rasprava

Naši rezultati o učestalosti različitih oblika oralnog lichen u skladu su s ispitivanjima WHO (8), Jungella (7) i Andreasena (2). Naj-

veći broj bioptičkih uzoraka u ovom ispitivanju uzet je s obrazne sluznice, što je uvjetovano najčešćim pojavljivanjem lichena na toj regiji.

Histopatološke karakteristike oralne sluznice pokazivale su najčešće pravilnu slojevitost dok je poremećena registrirana samo u slučaju histopatološkog nalaza eritroplakije. Debljina epitela u naših ispitanika bila je povećana kod retikularnih i pločastog oblika lichena, dok je kod erozivnog oblika s eritroplakijom bila izražena atrofija epitela. Ovo zapažanje u skladu je s dosadašnjim nalazima koji govore da se lichen može javiti s epitelnom hiperplazijom tj. akantozom i atrofijom epitela (2,3,7,8).

Zadebljanje stratum granulosuma s istaknutim keratohijalinim granulama našli smo osobito kod pločastog oblika lichena dok je pokrovni epitel bio verukozno odebljan i ortokeratotičan. Taj nalaz u skladu je s rezultatima autora koji su ustanovili da se ortokeratin češće nađe u lezijama koje pokazuju veći stupanj kliničke keratoze, kao što je to u pločastom obliku lichena i jače keratiniziranim retikularnim oblicima (3).

Tipičan nalaz kod lichena je hiperkeratoza i hiperparakeratoza (7). Prema uputama WHO (8), ako se radi o keratiniziranoj sluznici, tada će rožnati sloj biti istaknut uz odebljanje granularnog sloja, dok će na nekeratiniziranoj sluznici rožnati sloj kod lichen planusa biti tanji.

Naše ispitivanje na uzorcima s obrazne sluznice koja ne keratinizira u normalnim uvjetima ili je prisutna blaga parakeratoza, pokazalo je da je u slučajevima lichen obrazna sluznica bila izrazito hiperparakeratinizirana. Taj nalaz u skladu je s nalazom McClatchey i sur. (3).

Hiperplazija stratum spinosuma epitelnog pokrova bila je popraćena papilomatozom u obliku zubaca pile karakterističnom za lichen planus. Zupci pile su posljedica akantozе epitela koja je također jedno od obilježja lichen rubera. Naši rezultati pokazali su da je na uzorcima s obrazne sluznice papilomatoza bila prisutna u dvije trećine slučajeva. Taj nalaz pokazuje da je papilomatoza karakteristično obilježje lichena jer nije prisutna na normalnoj obraznoj sluznici. Taj naš nalaz nije sukladan nalazu Shafera i sur. (10) koji tvrde da se papilomatoza češće javlja u kožnim lezijama, a rijetko na oralnim.

U svim uzorcima koje smo ispitali nađena je intaktna bazalna membrana. Takav nalaz u skladu je s nalazima Hashimota i sur. (12), koji

su opisali vakuolarnu degeneraciju bazalnih stanica bez oštećenja bazalne membrane. U više studija nađeni su kontradiktorni rezultati u kojima je prikazan različit stupanj fragmentacije i destrukcije bazalne membrane. Jungell (7) opisuje tri tipa promjena bazalne membrane s obzirom na klinički oblik lezije. Prekid u bazalnoj membrani prema njegovim navodima nastaje kod retikularnog lichen planusa, a granatost je nađena u retikularnom i erozivnom obliku. Mjestimična odebljanja bazalne membrane nađena su kod erozivnog oblika lichen rubera.

Odebljanje lamine proprije našli smo u svega tri ispitana slučaja oralnog lichena, a u dva slučaja vezivnu induraciju, posebno kod pločastog oblika lichena i kod pojačane keratoze u retikularnom obliku.

Displaziju epitela našli smo svega u jednom uzorku i to u slučaju erozivnog lichen s eritroplakijom. Najčešće se displazija epitela opisuje kod erozivnog lichen i eritroplakije (15,18), što potvrđuje i naše ispitivanje. Prema predloženim kriterijima Krutchkoffa i Eisenbergove (17) lihenoidna displazija predstavlja premaligni proces. Displastične promjene epitela mogu histološki nalikovati na lichen planus, a da se zapravo ne radi o lichen i tada se može postaviti pogrešna histološka dijagnoza (20).

Limfocitna proliferacija nađena je u našem ispitivanju u 36,6% ispitanika. Može se smatrati odgovornom za pojavu likvefakcijske degeneracije koja se prema Shabani i sur. (14) vidi u lezijama lichen rubera. Od promjena bazalnih stanica najistaknutije obilježje koje smo našli jest vakuolarna degeneracija u citoplazmi. Uz to smo u 13% ispitivanih uzoraka našli staničnu regresiju. Druge očekivane promjene nađene su u neznatnom postotku. Prema ispitivanjima Civattea (9), El Labbana i sur. (11), Shabane i sur. (14) ta degeneracija je obilježje oralnog lichen. Ultrastrukturnalnim studijama El Labban i sur. (11) ustanovili su da se radi o diluciji citoplazmatskog sadržaja u bazalnim stanicama koja ne uzrokuje smrt stanice, stoga smatraju da je termin likvefakcijska degeneracija neadekvatan.

Čak 60% ispitanih uzoraka pokazuje infiltraciju limfocita u lamini propriji. Invazija epitela upalnim stanicama predstavlja prema mišljenju El Labbana i sur. (11) odgovor na degeneraciju bazalnih epitelnih stanica, što stimulira makrofage koji mijenjaju imunološku informaciju na limfocitima. Makrofage smo našli u subbazal-

nom sloju u 40% uzoraka, a u lamini propriji u 26,6%. Tijekom remisije bolesti, smatra Jungell (7), raste broj makrofaga.

Zaključak

Uzimajući u obzir već poznate histopatološke karakteristike oralnog lichen rubera, koje se navode u literaturi, i na osnovi našeg istraživanja predlažemo slijedeće kriterije za postavljanje patohistološke dijagnoze lichen rubera kako bi se izbjegle pogreške u diferenciranju s klinički sličnim lezijama.

I. Epitel

1. stratum corneum: hiperorto- i hiperparakeratoza;

2. stratum granulosum: odebljanje i istaknuta keratohijalina zrnca;

3. stratum spinosum: akantozna, atrofija, diskeratoza, upalne stanice (limfociti), koloidna tjelešca;

4. stratum basale: stanični infiltrat, regresivne promjene bazalnih stanica, vakuolarna degeneracija, edem, odvajanje epitela od veziva, papilomatoza u obliku »zubaca pile«.

II. Bazalna membrana

pravilan tijek, mjestimična odebljanja, prekid kontinuiteta.

III. Lamina propria

vrpčasti limfocitni infiltrat, plazma stanični infiltrat, Langerhansove stanice, koloidna tjelešca.

HISTOPATHOLOGIC AND MORPHOMETRIC PARAMETERS IN THE ASSESSMENT OF ORAL LICHEN RUBER

Summary

Biopsies were taken from thirty examinees with oral lichen ruber in order to establish histopathologic criteria. Specimens were prepared by means of routine histopathologic procedures. In this study results have shown characteristic changes for OLR: hyperparakeratosis in 53,3% specimens with increased finding of keratohyaline granules in stratum granulosum in 23,3%, acanthosis in 50% with papillomatosis in 66,6%, vacuolar degeneration of basal cells cytoplasm in 50%, and subepithelial lymphocytes infiltrate in 60% with increased macrophage finding in 40% of specimens.

On the basis of present histopathologic characteristics histopathologic criteria for OLR are suggested which can be of diagnostic value in the histological evaluation of oral lesions that are clinical similar to OLR.

Key words: oral lichen ruber, histopathology

Adresa za korespondenciju:
Address for correspondence:

Marinka Mravak-Stipetić
Zavod za bolesti usta
Stomatološkog fakulteta
u Zagrebu
41000 Zagreb
Gundulićeva 5, Hrvatska

Literatura

1. SCULLY C, EL-KORM M. Lichen planus – review and update on pathogenesis. *J Oral Patol* 1985; 14: 413–58.
2. ANDREASEN I O. Oral Lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25:31–41.
3. McCLATCHEY K D, SILVERMAN S, HANSEN L S. Studies on oral lichen planus. III. Clinical and histologic correlations in 213 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 39(1):122–29.
4. VINCENT S D, FOTOS P G, BAKER K A, WILLIAMS T P. Oral lichen planus. The clinical, historical and therapeutical features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70:165–71.
5. EISENBERG E, MURPHY G F, KRUTCHKOFF D J. Involucrin as a diagnostic marker in oral lichenoid lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64:313–19.
6. RICH A M, READE P C. A quantitative assesment of Langerhans cells in oral mucosal lichen planus and leukoplakia. *Br J Dermatol* 1989; 120:223–28.
7. JUNGELL P. Oral lichen planus. A review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991; 20:129–35.
8. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of Leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral Precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46(4):518–39.
9. CIVATTE A. Criteres cliniques et histologiques des lichen planus cutanés et muqueux: délimitation. *Ann Derm Syph (Paris)* 1953; 80:5–29.
10. SHAFER W G, HINE M K, LEVY B M. Textbook of oral pathology. 4th Edition Philadelphia, WB Saunders comp. 1983; 808–14.
11. EL LABBAN N G, KRAMER I R H. Light and electron microscopic study of liquefaction degeneration of oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 1975; 20:653–57.
12. HASHIMOTO K, DIBELLA R J, SHKLAR G, LEVER W F. Electron microscopic studies on oral lichen planus. *G Ital Derm* 1966; 107:765–88.
13. SCHIÖDT M, PINDBORG J J. Oral discoid lupus erythematosus. I. The validity of previous histopathologic diagnostic criteria. *Oral Surg* 1984; 57:46–51.
14. SHABANA A H, EL LABBAN N G, LEE K W, KRAMER I R H. Morphometric analysis of suprabasal cells in oral white lesions. *J Clin Pathol* 1989; 42:264–70.
15. LOVAS J G L, HARSANYI B B, EL GENEIDY A K. Oral lichenoid dysplasia: A clinicopathologic analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68:57–63.
16. KRUTCHKOFF D, EISENBERG E. Lichenoid dysplasia: A distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 30:308–15.
17. KRUTCHKOFF D, EISENBERG E. Lichen planus: significant premalignant potential? *Arch Dermatol* 1986; 122:504–506.
18. MASSA M C, GREANEY V, KRON T, ARMINA A. Malignant transformation of oral lichen planus. Case report and review of the literature. *Cutis* 1990; 45:45–47.
19. KATZ R W, BRAHIM J S, TRAVIS W D. Oral squamous cell carcinoma arising in a patient with long standing lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70:282–85.
20. SAKU T, SATO E. Prediction of malignant change in oral precancerous lesions by DNA cytofluorometry. *J Oral Pathol* 1983; 12:90–102.
21. WHO. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. Topographical classification of oral mucosa after Roed-Petersen, Roenstrup. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 1980; 8:1–26.