

Oralni lihen ruber - I

Etiologija i patogeneza

Dolores Biočina-Lukenda

Zavod za oralnu medicinu
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Oralni lihen ruber (OLR) kronična je mukokutana autoimuna bolest koja se često javlja u populaciji. To je bolest od koje oboljevaju ponajprije osobe srednje i starije životne dobi. U 2/3 slučajeva oboljele osobe su žene. Bolest je još uvijek nerazjašnjene etiologije, a brojni etiološki čimbenici navode se kao mogući uzrok u nastanku bolesti. Najčešće se navodi genetska predipozicija za bolest, lokalna uporaba pojedinih zubnih materijala, sustavna primjena pojedinih lijekova u terapiji osnovne bolesti, infekcija, nalaz autoimunih bolesti, sustavskih bolesti kao što su dijabetes mellitus, kronična bolest jetre, hipertenzija, stanje emocionalnog stresa. Svaki od navedenih čimbenika može potaknuti slijed imunoloških zbivanja i odraziti se na imunološki status oboljelog. Na taj način potaknuti slijed imunoloških zbivanja temelji se na stanično posređivanoj imunosti, koji uključuje međudjelovanje stanica oralnog epitela i imunoloških stanica posredovano djelovanjem adhezijskih molekula i nalazi se u pozadini patogenetskog mehanizma OLR-a.

Ključne riječi: *oralni lihen ruber, etiološki čimbenici, patogenetski mehanizmi.*

Acta Stomat Croat
2002; 451-463

PREGLEDNI RAD
Primljeno: 7. ožujka 2002.

Adresa za dopisivanje:

Mr. sc. dr. Dolores Biočina-
-Lukenda
Zavod za oralnu medicinu
Stomatološki fakultet
Gundulićeva 5, 10000 Zagreb

Uvod

S povijesnoga gledišta lihen ruber rano je zapažena bolest, a opisao ju je E. Wilson godine 1869. u svojem članku "On Lichen planus" kao poseban medicinski entitet. On u tome članku nalazi kako je između 50 oboljelih s kožnim lezijama lihena u 3 slučaja opažena i opisana pojava te bolesti u ustima, i naziva ju lichen planus mucosae. Osnovna histopatološka svojstva lihena rubera odredio je godine 1909. J. Darier, a Wickham je opisao, poslije po njemu nazvane, karakteristične pruge i strije na površini lezije koje daju uobičajenu sliku oralnoga lihena rubera (1).

Za tu čestu bolest kože i sluznica može se reći da je plurimukozna, budući da patološke promjene

osim sluznice usta mogu zahvatiti i jednjak, želudac i cerviks uterusa (2).

Lihen ruber javlja se među svim rasama s prevalencijom kožnoga lihena rubera od 0,9-1,2% (3, 4), a prevalencija oralnoga lihena rubera kreće se od 0,1-2,2% (5).

U mnogim je studijama istaknuto da se kožne lezije mogu javljati zajedno s oralnim manifestacijama, a bolest u ustima bez kožnih lezija pojavljuje se u 30-70% slučajeva (5-7).

Iako su opisani slučajevi lihena rubera u dječjoj dobi i u mladih osoba, oralni je lihen ruber bolest u prvome redu srednje i starije životne dobi, od čega su čak u 60-65% oboljelih žene (8, 9).

Kiničke karakteristike OLR-a

Oralni lihen ruber (OLR) kronična je, mukokutana, autoimuna bolest koja se često pojavljuje na sluznici usne šupljine.

Za razliku od kožnih lezija oralne traju duže i imaju kroničan tijek. U prosjeku oralne lezije traju četiri i pol godine duže od kožnih (10), a neke studije navode čak i osam puta češći oralni lihen od kožnoga (9, 10).

Manifestacije oralnih lezija lihen rubera (LR), za razliku od manifestacija kožnoga, pojavljuju se u više oblika. Prepoznavati ih ponekad je teško upravo zbog različitih slika i sličnosti s drugim hiperkeratotičnim lezijama oralne sluznice. OLR se redovito pojavljuje na više mjesta u usnoj šupljini. Promjene uglavnom obuhvaćaju sluznicu obraza i jezik, a u podjezičnome području i u gingivi pojavljuju se veoma rijetko. Postoje različite klasifikacije te bolesti prema raznolikosti morfoloških promjena na oralnoj sluznici (11, 12).

Najjednostavnija podjela, koju je postavio Andreasen (13), dijeli OLR prema mjestu nastanka patološke lezije u odnosu prema razini oralne sluznice:

- lichen ruber planus
- lichen ruber bulosus
- lichen ruber erosivus.

Svaka je skupina te osnovne podjele OLR-a, zbog morfološke raznolikosti promjena kao defekta integriteta oralne sluznice, zasebna cjelina i traži svoju daljnju podjelu.

Papularni oblik pojavljuje se na eritematoznoj, upalno promijenjenoj sluznici usta u obliku bjeličastih, uzdignutih karakterističnih 0,5-1 mm velikih papula. Neznatno uzdignute, nježne, bjeličaste pruge (Wickhamove pruge) sastavljene su od sitnih papula koje predstavljaju hiperkeratotične zone epitela i tvore *retikularni oblik*. To je najčešći oblik oralnoga lihena i uglavnom se nalazi na obraznoj sluznici, na sluznici vestibuluma i jezika, premda se može pojaviti i na drugim površinama oralne sluznice.

Kontinuitet karakterističnih naslaga nalik leukoplakiji čini *plak oblik*, a najčešće se javlja na mukozijama dorzuma jezika i gingive. *Anularni oblik* nastaje spajanjem papula ili proširivanjem retikularne strukture kojoj je središte lezije lagano atrofično. Taj

oblik nastaje na sluznici dorzuma jezika i izaziva gubitak papila. Upalna i atrofična lezija okružena papulama ili mrežicom *atrofični* je *oblik* OLR-a i veoma često prelazi u ulceroznu formu.

Bulozni lihen je oblik koji se rjeđe pojavljuje; tek u 2% oboljelih manifestira se bulozna lezija, koja persistira u ustima.

Erozivni oblik manifestira se crvenilom sluznice i pojavom duboke erozije. Takav defekt sluznice karakterizira gubitak gornjih slojeva epitela, produbljivanjem kojih nastaje i prelazi u *ulceroznu formu*. Taj je oblik OLR-a okarakteriziran gubitkom epitela, dijela bazalne membrane i veziva u mjestu lezije. Dublje u vezivu postoji upalna reakcija; takvi defekti sluznice pokriveni su bjelkasto-žučkastim fibroznim eksudatom. Lezije su bolne pri funkciji usta.

Andreasen (14) je kod retikularnog oblika opazio spontano cijeljenje lezija u 41% oboljelih, za razliku od atrofičnoga kod kojega je spontano cijeljenje uočeno u 12% oboljelih.

Kliničkim ispitivanjima zastupljenosti pojedinih oblika oralnoga lihena dobivaju se različiti rezultati. Prema Silvermanu (15) u 46% oboljelih osoba opaža se erozivni oblik bolesti, retikularni oblik u 32%, i atrofičan oblik bolesti u 22% oboljelih. Nasuprot tome, Thorna (16) opisuje 71% oboljelih s retikularnom formom bolesti, 2% s papularnim, s plakoznim oblikom 37%, erozivnim 5%, i s atrofičnim 33% oboljelih. Takav rezultat, veći od 100% u ispitivanoj skupini, posljedica je istodobne zastupljenosti pojedinih kliničkih oblika OLR-a.

Lokalna histološka obilježja OLR-a

Histopatološka su obilježja OLR-a karakteristična, premda teškoće mogu nastati u razlikovanju OLR-a od lihenoidnih lezija, leukoplakije, lupus erythematosusa (17), lichen sklerosusa (18), kroničnoga ulceroznog stomatitisa (19). Unatoč karakterističnoj kliničkoj slici OLR-a, neizbježno je uzimati uzorak oralne sluznice biopsijom te postaviti ispravnu dijagnozu histokemijskim i imunofluorescentnim metodama (20, 21).

Dubrenwill je godine 1906. prvi dao opis histološke slike OLR-a. Klasičnu histološku sliku OLR-a čine hiperkeratoza i ortokeratoza uz odebljanje gra-

nularnoga sloja, što se klinički manifestira Wickhamovim strijama, akantozom s intracelularnim edemom, epitelnim produljcima koji su nalik zupcima pile, vakuolarnom degeneracijom bazalnoga sloja stanica i vrpčastim subepitelnim staničnim infiltratom u lamini proprijji (22).

Stanične karakteristike u početku patoloških zbiivanja označuju povećanu množinu Langerhansovih stanica. U subepitelnom sloju razvija se dobro ograničen, upalni, stanični infiltrat u obliku vrpce, sastavljen uglavnom od limfocita. Kod retikularnog oblika OLR-a infiltrat se lokalizira odmah subepitelno, a kod erozivnog oblika infiltrat zadire duboko u vezivo (23).

Stvaranjem upalnog infiltrata slijedi likvefakcijska degeneracija bazalnoga staničnog sloja i nastanak eozinofilnog upalnog materijala ispod bazalne membrane. Povremeno se mogu opaziti koloidna tjelešca, koja su mrtve stanice bazalnoga sloja. Nastaju u jedinstvenom procesu apoptoze. Stanice se mijenjaju u filamentozna tjelešca - "Civatte bodies". Uočljiva su u donjim slojevima epitela, a ponekad i u gornjim slojevima veziva. Za razliku od nekroze, apoptoza izaziva blagu upalnu reakciju pa se te stanice u procesu apoptoze nazivaju i diskeratotičnim stanicama (24).

Oralni lichen ruber kao prekancerozna lezija

Prema kriterijima WHO, OLR se ubraja u prekancerozne lezije usne šupljine (25), pa to zahtijeva veću pozornost u tretiranju te bolesti.

Mnogi su autori opazili maligni potencijal oralnih lezija lihena, premda se njihovi rezultati razlikuju prema čestoći te zloćudne pretvorbe, a ona se kreće od 0,3-10% (26-29).

U nekim ispitivanjima opažene su češće pojave malignosti te bolesti kod pojedinih kliničkih oblika OLR-a, kao što su atrofične, erozivne i ulcerozne lezije (30, 31).

Ispitivana je također i povezanost nastanka skvamoznoga karcinoma u lezijama OLR-a (32), što potvrđuju i najnovije studije temeljene na uočavanju pozitivne ekspresije c-erb-B2 protoonkogena u keratinocitima (33).

Etiologija i patogeneza OLR-a

Oralni lihen ruber (OLR) bolest je još uvijek nerazjašnjene etiologije, kod koje međusobno djelovanje brojnih čimbenika može imati ključnu ulogu. Stanično posredovana imunost potaknuta endogenim i egzogenim utjecajima zauzima posebno mjesto u patogenezi OLR-a, i to osobito u osoba s genetskom predispozicijom za nastanak te bolesti.

U fazi indukcije OLR-a razni se čimbenici, bez obzira na njihovu narav, bilo da se radi o kemijskim tvarima, o sastavnicama nekoga lijeka ili o brojnim mikroorganizmima, vežu na keratinocite epitela oralne sluznice. Tako promijenjeni keratinociti potaknuti su na lučenje citokina, adhezijskih molekula i kemotaktičnih tvari odgovornih za nastanak upale. U toj fazi upale može se lučenjem čimbenika nekroze tumora-alfa (TNF- α), interferona-gama (IFN- γ), te aktivacijom keratinocita, limfocita T i antigen prezentirajućih dendritičnih stanica inducirati izvršna faza te bolesti (23, 34).

Etiologija OLR-a

Genetski čimbenici

Ispitivanja utjecaja nasljednih čimbenika u nastanku te bolesti obuhvaćaju uglavnom slučajeve kožnoga lihena rubera (LR). Premda je taj oblik LR zapažen u pojedinih članova jedne obitelji, autori ne navode genetsku predispoziciju kao primarni etiološki čimbenik. Tako je u genetskom ispitivanju (35) opažena pojava HLA-A3 (antigena glavnoga sustava tkivne podudarnosti) u 54% oboljelih od LR-a. Uočene su i pojave drugih antigena kod obiteljskoga LR, kao što je HLA-B7, no istraživanje je obavljeno na malome broju oboljelih. Autori (36) u oboljelih od LR opažaju povećanu čestoću antigena HLA-A3, A8, B5, B8. U kineskoj populaciji s tom bolešću uočen je porast HLA-DR9 antigena (37). Nasuprot tomu, dobiveni rezultati u bijelaca nisu dokazali povezanost HLA I i II antigena s nastankom te bolesti (38).

Ispitivanja antigena HLA i eventualne genetske predispozicije za nastanak OLR-a u hrvatskoj populaciji pokazala su da antigeni HLA: Aw19, A28, B15, B18 i HLA-DR3 i HLA-DR4 mogu biti u pozadini te bolesti (39-41).

Zubni materijali

U većine oboljelih od OLR-a ne opaža se povezanost nastanka te bolesti i zubnih materijala kao ispuna na zubnim tkivima (42). No blizina zubnoga ispuna ili njegov doticaj s oralnom sluznicom, bilo da se radi o amalgamu ili o nekim drugim materijalima, može uzrokovati tzv. lihenoidnu reakciju -lezije klinički i histološki nalik OLR-u. Ta je reakcija alergijska ili toksična reakcija na pojedine sastavnice zubnih materijala (43).

Nastanak tih lezija još je više naglašena tamo gdje su neki drugi materijali dodani amalgamu (44-48). Najčešće se radi o solima žive. Pozitivna reakcija kožnoga testa na soli žive opažena je u oboljelih od OLR-a (44). Drugi autori, međutim, nisu dobili slične rezultate (42). Skoglund (49) je u svojoj studiji ustvrdio pozitivan kožni test na živu u 39,6% oboljelih od OLR-a. U 94,7% slučajeva s pozitivnim kožnim testom uočeno je da se oralne lezije počinju povlačiti nakon zamjene amalgamskih ispuna drugim dentalnim materijalima.

Opisane su pojave oralnih lezija koje se dovode u vezu i s drugim zubnim materijalima kao što je kobalt klorid (50, 51).

Lijekovi

Danas se smatra da lijekovi ne izazivaju nastanak oralnoga lihena, već samo lihenoidne reakcije koje je klinički teško razlikovati od klasične slike OLR-a.

Pojava patoloških oralnih lezija nalik na OLR opažena je još kod primjene antimalarika u II svjetskom ratu (cit. iz 52).

Penneys (52) opisuje pojavu takvih patoloških promjena oralne sluznice koju mogu inducirati mnogi lijekovi, a među njima osobitu pozornost valja obratiti pripravcima od zlata. Soli zlata mogu uzrokovati mukokutane lezije, kod kojih se oralne lihenoidne promjene prve pojavljuju i opažaju (53-56).

U tijeku istraživanja takvih pojava opazilo se je da istodobnom uporabom kombinacija pojedinih lijekova, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi i inhibitori angiotenzin-konvertaze enzima, može provocirati pojavu oralnih lezija nalik na OLR (55, 56).

Opisano je niz skupina lijekova koji se povezuju s nastankom lihenoidnih promjena, uključujući tia-

zide, diuretike, penicilamin, beta-blokatore, salicilnu kiselinu, fenotiazine, litij, lorazepam, ketokonazol, streptomycin, levamizol (57, 58).

Uočavanje patoloških promjena nalik na OLR, na sluznici usne šupljine temelji se na subjektivnoj procjeni kliničara, premda pojedini autori upućuju na mogućnost unilateralne, erozivne lezije inducirane uporabom lijekova (50, 54, 59).

Infekcija

Često se OLR povezuje s utjecajem mnogobrojnih mikroorganizama kao što su gram-negativni anaerobni bacilusi i spirohete, premda valja istaknuti da ta razmatranja nisu sasvim razjašnjena (60).

Navodi se pojava OLR-a kod oboljelih od kronične upale žučnog mjehura (61), od crijevne amebijaze (62), a lokalno u ustima ne isključuje se ni iritacija florom zubnoga plaka (63).

Pojavu OLR-a moguće je povezati i s postojećom upalom uzrokovanom gljivicom *Candida albicans*, to više što nakon provedbe antimikotske terapije nastaje regresija OLR-a (64).

Scully i El-Kom (1) opazili su važnost virusnog antigena u incidenciji OLR-a.

Opisana je pojava te bolesti u sklopu infekcije HIV-om (65), a humani papiloma virus (HPV) izoliran je u lezijama OLR-a (66), iako je ta uzročna veza i dalje upitna. Ekspresija virusnih antigena moguća je u sklopu glavnoga gena tkivne snošljivosti. Uz to, ekspresija receptora (CD21) za Epstein-Barr virus (EBV) na keratinocitima jače je izražena u lezijama lihena. Postoje dokazi o povezanosti upale epitelnih stanica virusom herpes simplex (HSV) (23), a uočen je i poremećen odgovor humoralnog imuniteta na EBV kod OLR-a (67).

Autoimune bolesti

Vажnost autoimune reakcije u etiopatogenezi OLR-a temelji se na studijama u kojima su se opazile promjene u populaciji limfocita T u perifernoj krvi oboljelih, uključujući smanjeni broj limfocita CD4+ i CD45RA+. Takav nalaz, kao i nalaz suprimirane spontane proliferacije limfocita u perifernoj krvi posredovan stanicama CD4+ i CD45RA+, upućuje na njihovu važnost u nastanku te bolesti (68). Na taj se način OLR može povezati s mnogim auto-

imunim bolestima i s poremećajima kod kojih je uočena redukcija stanica CD4+ i CD45RA+, a to moguće uvjetuje nastanak autoimunih reakcija uzrokovanih poremećenim staničnim imunoreakcijama.

Toj činjenici ide u prilog i što su antigeni tkivne snošljivosti (HLA), i to tipovi: HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4, koji postoje kod većine autoimunih poremećaja, također utvrđeni u oboljelih od OLR-a (69).

Prema nekim se autorima OLR može svrstati i u popratne bolesti nekih drugih autoimunih poremećaja koji se temelje na zajedničkoj patogenezi. Tu teoriju podupire i epidemiološko ispitivanje odnosa alopecije areate i te bolesti (70).

Kronična bolest jetara

Rebora (71) je godine 1981. opisao moguću vezu OLR-a s pojedinim bolestima jetara, a i mnogi su drugi autori poslije u svojim istraživanjima također upozorili na tu povezanost.

Kronična bolest jetara, kao mogući etiološki čimbenik u nastanku OLR-a, jest kronični hepatitis, i to prvenstveno kao kronični aktivni hepatitis i primarna bilijarna ciroza (72, 73).

Prema pojedinim autorima klinička slika OLR-a veoma se često može povezati s pojedinim sustavskim bolestima. Erozivni oblik OLR-a susreće se u bolesnika oboljelih od kroničnog aktivnog hepatitisa (74). Tu vezu, osobito pojavu erozivnog oblika bolesti, opisao je Rebora (71). Slične rezultate dobili su i drugi autori istraživanjem u populaciji južne Europe (75, 76), a ispitivanjima u anglosaksonskoj populaciji dobiveni su različiti rezultati (77-79). I epidemiološka ispitivanja u hrvatskoj populaciji također ističu bolesti jetara kao mogući etiološki čimbenik u nastanku OLR-a (80, 81).

Kroničan aktivni hepatitis, istaknut kao mogući etiološki čimbenik u nastanku OLR-a, ne može se smatrati specifičnim označnikom te bolesti zato što utjecaj drugih virusa, kao što su citomegalovirus (CMV) i EBV, nije zanemariv (68). Utjecaj hepatitisa B virusa (HBV) nije posve istražen, ali se njegova uloga ne isključuje u incidenciji bolesti (76, 82).

Povezanost OLR-a i kroničnog aktivnog hepatitisa je prema najnovijim ispitivanjima usmjerena na utvrđivanje hepatitisa C virusa (HCV), kao glavnoga uzroka non-A-hepatitisa i non-B-hepatitisa (83, 84).

HCV-antitijela uočena su u serumu oboljelih od OLR-a, jednako kao i visoka prevalencija HCV-RNA kod erozivnog oblika bolesti (85). OLR je zapažen u više od 5% zaraženih s HCV, a također velik udio oboljelih od OLR-a, čak 60%, s povišenim vrijednostima jetrenih testova može biti HCV-seropozitivno (86).

Kod autoimunoga kroničnoga hepatitisa stvaraju se protutijela prema mikrosomskom antigenu jetara i bubrega, tzv. LKM-antitijela ili antinuklearnih antitijela koja kod jednoga dijela bolesnika induciraju HCV (86). Također je i nalaz hepatitisa specifičnih autoantitijela (anti-GOR) karakterističan kod te bolesti jetara. (87, 88).

Takve smjernice u pronalaženju mnogobrojnih etioloških čimbenika pridonose potpuno novom pristupu, podupirući autoimunosnu teoriju u nastanku te česte oralne bolesti. Nalaz povišenih vrijednosti antitijela anti-LKM u bolesnika od OLR-a nije obavezan, ali je u oboljelih s kroničnim aktivnim hepatitisom, kojima je postavljena dijagnoza OLR-a, i u oboljelih od OLR-a bez utvrđenoga kroničnog aktivnog hepatitisa, veoma često je pozitivan nalaz antitijela anti-GOR u serumu (89, 90).

Sigurno je da kod OLR-a, kao posljedice klasične stanično posredovane imunoreakcije na brojne strane antigene, HCV nije jedini odgovoran antigen nego i drugi virusni antigeni, kao što je HBV, mogu imati važnu ulogu u etiologiji te bolesti (91).

Diabetes mellitus i hipertenzija

Diabetes mellitus često se opisuje kao bitan etiološki čimbenik u nastanku OLR-a. Poremećaj metabolizma glukoze susreće se u velike množine bolesnika od OLR-a (92), a to potvrđuju i epidemiološka ispitivanja u hrvatskom pučanstvu (80). Nasuprot tome u pojedinim je studijama ustanovljena niska prevalencija OLR-a u velikoj skupini oboljelih od diabetes mellitusa, upućujući na moguću povezanost s primjenom antidijabetičke terapije (93, 94).

Ispitivanjem povišenoga krvnog tlaka u etiološkoj pozadini OLR-a nije zapažena znatna povezanost (95). Godine 1966. Grispan je opisao 7 bolesnika od OLR-a uz dijagnozu diabetes mellitusa i hipertenzije. Taj trijas poznat je kao Grispanov sindrom. No prema najnovijim se istraživanjima smatra da je to u prvome redu opisana lihenoidna reakcija

uzrokovana ponajprije terapijom diabetes mellitusa i hipertenzije (96).

Crijevne bolesti

Opisana je moguća etiološka pozadina ulcerozna kolitisa u nastanku OLR-a (70, 75, 97, 98). Od ostalih crijevnih bolesti koje se dovode u vezu s OLR-om navodi se celijakija (97, 99), i sve se veća pozornost u etiologiji te bolesti pridaje Chronovoj bolesti (100).

Psihogeni čimbenici

Povezanost incidencije LR, i to poglavito OLR-a, sa stanjima emocionalnoga stresa zabilježena je u literaturi (101). Tako je uspoređivanjem s kontrolnom skupinom uočena statistički znatna razlika raznih psiholoških profila oboljelih (102). Tendencija depresiji opažena je kod OLR-a, a anksioznost je također opisana kao mogući uzrok nastanka te bolesti (103, 104). Može se pretpostaviti da se kroničan osjećaj nelagode u ustima oboljelih od OLR-a, uzrokovan samom bolešću, također može svrstati pod pojam stresa, koji tako stvara zatvoreni krug persistiranja bolesti.

Novija istraživanja upućuju na povezanost stresa s odgovarajućom imunoreakcijom. Pojačano lučenje hormona hipofize, β -endorfina, koji se dovode u usku vezu sa stresom, potiče sazrijevanje limfocita i čimbenik je kemotaksije za mononukleare u krvi (105).

Endorfini, uz encefaline i dinorfine, jedna su od tri skupine endogenih opioida koji izravno sudjeluju u imunoreakcijama i u staničnoj proliferaciji, a izlučuju ih stanice živčanoga tkiva i neuroendokrine stanice u različitim organima (106).

Primarni i sekundarni limfatični organi primaju signale iz živčanoga sustava preko neuroendokrinih medijatora i klasičnih neurotransmitera. Pouzdano su dokazani mnogi učinci katekolamina, acetilkolina i raznih drugih neuropeptida na limfocite i makrofage. Noradrenalin i acetilkolin oslobađaju se na završetcima simpatičkih i parasimpatičkih postganglijskih živaca u perifernim i sekundarnim limfatičnim organima. Peptidergičnu inervaciju čine živčana vlakna koja oslobađaju neuropeptid Y (NPY), supstanciju P (SP), vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), somatostatin i druge neuropeptide. Na aktiv-

nost limfocita i makrofaga utječu i neuropeptidi koji u limfno tkivo, pa tako i u limfno tkivo oralne sluznice, stižu optokom krvi iz hipofize i drugih izvora kao encefalini, endorfini i ACTH (adrenokortikoidni hormon), a koji se u stresu pojačano izlučuju (107).

Sluznice organizma, a time i sluznica usta, s velikom populacijom limfoidnih stanica i bogatom autonomnom inervacijom, glavna su mjesta djelovanja lokalnih neuropeptidnih imunoregulatora. Podražaj mukoze antigenom izaziva lokalnu imunoregulaciju i izlučivanje peptidnih neurotransmitera na širem inervacijskom području. Izlučeni neuropeptidi mijenjaju aktivnost i onih limfocita koji nisu u izravnom dodiru s antigenom. Neuropeptidi VIP, SP i somatostatin potiču funkciju limfocita T, kao što je poticaj na lučenje IL-2. Zato i na taj način nazočnost antigena može pobuditi lokalnu imunoreakciju (107).

Opioidni peptidi, među neuropeptidnim imunoregulatorima najbolje proučeni, utječu ponajprije na funkcije limfocita T i B, stanica NK, monocita, makrofaga i granulocita (108).

Zato je moguće pod djelovanjem stresa koji se javlja u osoba oboljelih od OLR-a, kao posljedica same bolesti ili nekoga drugog vanjskog, psihogenoga čimbenika uz istodobnu genetsku predispoziciju prema toj bolesti očekivati imunoreakciju kakva se javlja kod OLR-a (109). Prema tome je vjerojatno da je određeni dio populacije ipak osjetljiviji na razvitak OLR-a, pa se kod toga dijela bolest može pojaviti uz određeni stupanj stresa koji u ostalom dijelu populacije ne bi uzrokovao bolest.

Ostali etiološki čimbenici

Incidencija OLR-a povezuje se i s mnogim stanjima organizma oboljelih. Pojava oralnoga livena moguća je i u bolesnika od nekih drugih kožnih bolesti kao što su psorijaza ili lihen sklerosus (110).

Preliminarni nalazi govore o čak 6-12 puta češćoj urolitijazi u oboljelih od OLR-a, no takvih je nalaza zasad premalo da bi se sa sigurnošću mogli prihvatiti (111). Kao mogući etiološki čimbenik ne zanemaruju se ni glomerulonefritis, žučni kamenci, pa čak ni Turnerov sindrom s pripadajućom endokrinopatijom (75, 112, 113).

Uz svu naprijed opisanu etiologiju trauma se ne navodi kao siguran uzrok u nastanku ove oralne bo-

lesti, no za pretpostaviti je da sam mehanizam traume uz ostale etiološke čimbenike može pridonijeti nastanku OLR-a i pojačati oralne simptome (114).

Patogeneza OLR-a

Mnogo je izvještaja koji ističu važnost imunoloških zbivanja, i to pretežito stanične imunosti kao ključne u patogenetskim mehanizmima nastanka OLR-a.

Pojava oralnih i kutanih lezija s kliničkom i histološkom slikom nalik na lihen ruber opažena je u oboljelih od graft-vs-host disease (GVHD), u pozadini koje su epidermotropni, MHC specifični, auto-reaktivni limfociti T (5, 115). Osim toga, primjenom imunosupresivne terapije, koja ponajprije ima za posljedicu supresiju stanično posredovane imunosti, redukciju limfocitnog upalnog infiltrata i konačno kliničko poboljšanje bolesti (116, 117) imunološka je reakcija u sloju bazalnih stanica epitela, u kojoj limfociti imaju glavnu ulogu, osnovni mehanizam unatoč tomu što odgovorni antigen još nije definiran (23).

Boisnic (118) daje dvije osnovne hipoteze o patogenetskim i imunološkim zbivanjima kod OLR-a:

- alteracija keratinocita, kao posljedica djelovanja nepoznatog antigena, rezultira antigenom pretvorbom keratinocita, što stimulira početak imunološke reakcije; ili
- primarna imunološka reakcija uzrok je promjene i degeneracije keratinocita.

Antigeni koji bi mogli biti uzrokom početku imunološke reakcije kod OLR-a nisu poznati, ali preliminarne studije pokazuju postojanje za lihen planus specifičnog epidermalnog antigena (LPSA) u granularnom dijelu i u dubljim dijelovima spinoznog sloja u biopsijskim uzorcima kutanog LR (119).

Toto (120) smatra da su autoimunosne reakcije bitan patogenetski mehanizam svih zbivanja kod OLR-a. Ta teorija uključuje stimulaciju i proliferaciju limfocita CD4+ koji luče mnoge medijatore, kao što su TNF- β , koji može razoriti keratinocite, i IFN- γ , koji stimulira ekspresiju HLA-II na membrani keratinocita, a oni pak luče ostale citokine i time se zatvara ciklus aktivacije keratinocita i imunoloških reakcija.

Mononuklearni stanični upalni infiltrat sastavljen je u prvome redu od limfocita CD3, te nešto manjeg broja makrofaga, stanica B i mast-stanica. Limfociti CD3 ponajprije su fenotipa CD45RO+, čijom je aktivacijom omogućeno lakše prepoznavati strani antigen (121).

Promjene stanica endotela duž krvnih žila koje opskrbljuju upalom zahvaćeno područje poticaj su recirkulaciji, odnosno pojačanom nakupljanju leukocita u to područje. Te promjene prije svega uključuju ekspresiju pojedinih adhezijskih molekula na stanicama endotela, koje se zatim specifično vežu odgovarajućim ligandom na površinu cirkulirajućih leukocita te uzrokuju njihovu adherenciju za stijenku krvne žile i potiču njihovu sposobnost migracije u područje upale (122).

Međustanična adhezijska molekula-1 ICAM-1 (CD54), kao i vaskularna adhezijska molekula-1 VCAM-1 (CD106), dvije su vrste adhezijskih molekula koje su na stanicama endotela uključene u mehanizme vezivanja i transendotelne migracije leukocita prema mjestu upale. Uloga tih molekula je različita. Molekula VCAM-1 najvjerojatnije posreduje adheziji limfocita T i monocita na aktivirane stanice endotela, a molekula ICAM-1 ima važnu ulogu u pojačavanju njihove adhezije i transmigracije (123).

Molekula ICAM-1 pripada imunoglobulinskoj superobitelji adhezijskih molekula, a njezina se ekspresija očituje na vaskularnom endotelu malih krvnih žila u zdravu tkivu. Njezin ligand je molekula LFA-1 (limfocitni funkcijski antigen-1) za koji se veže, a čija ekspresija se očituje na cirkulirajućim leukocitima i limfocitima. Veza ICAM-1/LFA-1 važna je u adheziji cirkulirajućih leukocita za vaskularni endotel jer potiče migraciju leukocita i limfocita na mjesto upale (124). *In vitro* stimulacija ekspresije molekule ICAM-1 na endotelnim stanicama pokazala je da se ona pojačava u nazočnosti citokina IL-1, TNF- α i IFN- γ (125).

Molekula VCAM-1, koja također pripada imunoglobulinskoj superobitelji adhezijskih molekula, u pravilu se ne pokazuje na vaskularnom endotelu zdrava tkiva. *In vitro* se njezina ekspresija pojačava u nazočnosti IL-1, IL-4 i TNF- α . Ligand joj je molekula VLA-4 (CD29/CD49d), koja pripada skupini β 1 integrina (125).

U upalnim lezijama ekspresija molekule ICAM-1 očituje se na mnogim stanicama, uključujući makro-

fage (122), keratinocite (120), dok je u zdravim tkivima ekspresija izražena na dendritičnim stanicama odnosno na Langerhansovim stanicama (127). Ekspresija molekule VCAM-1 izražena je u upalnim lezijama i to na makrofagima i dendritičnim stanicama (128).

Naprijed iznesene spoznaje o ovim važnim međustaničnim imunološkim interakcijama na molekularnoj razini upućuju na moguću važnu ulogu adhezijskih molekula u patogenetskom mehanizmu OLR-a.

Ekspresija molekule ICAM-1 na keratinocitima izražena je u upalnim lezijama OLR-a u nazočnosti intraepitelnoga mononuklearnog staničnog infiltrata, a ovisna je koncentracijskome gradijentu citokina koje luče keratinociti. Na taj način ostvariva je adhezijska interakcija molekula ICAM-1/LFA-1 koja omogućuje migraciju i nakupljanje upalnih stanica u epitelu. Ekspresija molekule LFA-1 u mononuklearnom upalnom infiltratu ovisna je o ekspresiji molekule ICAM-1 na keratinocitima i limfocitima (129).

Postojanje Langerhansovih stanica i makrofaga u upalnim lezijama potiče nadalje patogenetski mehanizam nastanka OLR-a, prezentirajući antigen mladim, naivnim i memorijskim limfocitima T, koji su dalje sposobni potaknuti primarni i sekundarni imunološki odgovor (129).

Prezentacija antigena ima posebno mjesto u mnogim interakcijama antigen prezentirajućih stanica (APC) i limfocita T. Prezentacija i prepoznavanje antigena omogućeno je preko molekule MHC na membrani stanice APC i preko receptora limfocita T (TCR). Veza molekule ICAM-1 izražene na stanici APC i molekule LFA-1 izražene na limfocitu T važna je u aktiviranju limfocita T. Također su i druge molekularne interakcije između limfocita T i stanica APC, kao što je interakcija VLA-4/VCAM-1, važne u antigenoj prezentaciji limfocitima T. Dendritične intraepitelne stanice koje na svojoj površini iskazuju molekule CD1a, CD14 i VCAM-1 potvrđuju mogućnost ekspresije molekule VCAM-1 na Langerhansovim stanicama, što pokazuje njihovu aktiviranost i moguću interakciju s molekulom VLA-4 izraženu na memorijskim limfocitima T (121).

Ekspresija molekula ICAM-1 i VCAM-1 u gustome upalnom infiltratu odgovara nazočnosti

CD14+ makrofaga. U dubljim slojevima upalnog infiltrata u oralnom epitelu makrofagi koji izražavaju molekulu CD14 na svojoj površini imaju sličnu razdiobu kao dendritične stanice s ekspresijom molekule ICAM-1. Molekula VCAM-1 je označnik aktivacije makrofaga koji se preko molekule VLA-4 veže izravno s memorijskim limfocitima T. Ta je interakcija usko povezana s patogenetskim mehanizmom OLR-a (121).

Može se reći da su kod OLR-a Langerhansove stanice aktivirane i da su jedan od glavnih čimbenika u patogenetskom mehanizmu te bolesti. One pokazuju antigen MHC klase II, HLA-DR, a kod OLR-a se opaža i porast izraženosti HLA-DP i HLA-DQ, što je pokazatelj njihove aktiviranosti. Prezentiranjem antigena od Langerhansovih stanica limfocitima T, koji ga zatim prepoznaju i na taj način su potaknuti na sekreciju citokina, dalje recirkuliraju i aktiviraju ostale limfocite T i makrofage. Nalaz makrofaga u upalnom infiltratu na čijoj je površini izražena molekula CD14 kao i ekspresija molekula ICAM-1 i VCAM-1, upućuje na njihovu važnu ulogu u patogenetskome mehanizmu nastanka OLR-a (121).

Moguće je pretpostaviti da je najvjerojatnije patogenetski proces nastanka te bolesti potaknut postojanjem nepoznata antigena u epitelu oralne sluznice. S pomoću Langerhansovih stanica antigen se prezentira limfocitima CD4 koji se zatim aktiviraju, uzrokuju nakupljanje limfocita CD8 a oni mogu prouzročiti oštećenje keratinocita. Aktivirani limfociti CD4 luče IFN- γ koji potiče jaču ekspresiju antigena HLA-DR na samim keratinocitima s pomoću kojih je time omogućeno trajno perzistiranje prezencije antigena memorijskim limfocitima T (131).

Karakterističan nalaz u lezijama OLR-a posljedica je naprijed iznesena slijeda događaja, a što ima za posljedicu vakuolarnu degeneraciju, lizu bazalnih epitelnih stanica i konačno likvefakcijsku degeneraciju bazalnoga sloja stanica uz vrpčastu infiltraciju limfocita u lamini propriji.

Zaključak

OLR je mukokutana autoimuna bolest još uvijek nerazjašnjene etiologije. Patogenetski mehanizam

potaknut multifaktorijalnim djelovanjem mnogobrojnih čimbenika temelji se na stanično posredovanoj imunosti u kojoj je autoimunosna reakcija ključ svih zbivanja kod OLR-a. Takav pristup etiologiji i tijeku bolesti daje i odgovarajuće smjernice u dijagnostici i terapiji, a time i razumijevaju OLR-a. To uključuje tipizaciju tkiva u dokazivanju antigena tkivne snošljivosti u obiteljima u kojima je više članova oboljelo od te bolesti, otkrivati i liječiti neke druge sustavske autoimune bolesti, otkrivati i liječiti sustavske metaboličke bolesti s povećanom pozornošću na diabetes mellitus i kroničnu bolest jetara, u sklopu kojih se oralni lihen može pojaviti, a ne zamenarujući sustavsku terapiju koja se pri tome provodi, te uklanjati sve lokalne i sustavske provocirajuće čimbenike.

Tek otkrićem pravoga uzroka koji se nalazi u podlozi nastanka OLR-a omogućit će odgovarajuću ciljnu terapiju, koja ima svrhu ublažiti neugodne oralne simptome, smanjiti čestoću recidiva bolesti, produžiti faze remisije i ako je moguće bolesnika potpuno izliječiti.

Budući da je OLR prekancerozna lezija, potrebno je obratiti osobitu pozornost u praćenju i kontroli oboljelih osoba, bez obzira na klinički oblik lichenosa. Smatra se da atrofične, erozivne i ulcerozne lezije češće maligno alteriraju, a budući da postoji mogućnost prelaska jednog oblika u drugi, osobito u recidivu bolesti. I ostali oblici, kao što su papularni i retikularni, također zahtijevaju odgovarajući pristup u dijagnostici, terapiji i kontroli bolesnika. Važno je obuhvatiti dijagnostički trijas: temeljitu anamnezu, te kliničku i patohistološku dijagnozu. Lihen ruber je bolest kroničnoga značaja i zahtijeva kontinuiran nadzor bolesnika, uz obavezatnu rebiopsiju lezije svakih 5-12 mjeseci.

Literatura

- SCULLY C, EL-KOM M. Lichen planus: review update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985; 14: 413-58.
- BERMEJO A, BERMEJO MD, ROMAN P, BOTELLA R, BAGAN VJ. Lichen planus with simultaneous involvement of the oral cavity and genitalia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 209-16.
- DUSK JJ, FRICK WG. Lichen planus - oral manifestations and suggested treatments. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 40: 240-4.
- JUNGEL P. Oral lichen planus. A review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991; 20: 129-35.
- BOYD AS, NELDER KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 593-619.
- BLOCK M. Lichen planus and lichenoid eruptions. In: Kook A, Wilkinson DS, Ebbing FJ. G. eds. *Textbook of dermatology*. Oxford, Blackwell, 1986; 1665-85.
- IRVINE C, IRVINE F, CHAMPION RH. Long term follow-up study of lichen planus. *Acta Dermatol Venereol* 1991; 71 (3): 242-4.
- SILVERMAN S. Lichen planus. *Curr Opin Dent* 1991; 1 (6): 769-72.
- TYLDESKA WR. Oral lichen planus. *Br J Oral Surg* 1974; 187-206.
- CONKLIN RJ, BLASBERG B. Oral lichen planus. *Dermatol Clin* 1987; 5: 663-73.
- GANDOLFO S. Lichen ruber planus della mucosa orale: aspetti biologici e clinici. *Minerva Stomatol* 1985; 34: 485-96.
- KRUTCHKOFF DJ, EISENBERG E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 30: 308-15.
- ANDREASEN JO. Oral lichen planus I. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25: 31-42.
- ANDREASEN JO. Oral lichen planus II. A histologic evaluation of ninety-seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 205: 158.
- SILVERMAN S. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 30-4.
- THORNA JJ, HOLMSTRUP P, RINDRUM J, PINDBORG JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol* 1988; 17: 213-218.
- FRY L, WITHERS M. Lichen planus: failure to cultivate viruses or mycoplasma. *Br J Dermatol* 1969; 80: 384.
- ADER R, COHEN N, FALTEN D. Psychoneuroimmunology: Interactions between nervous system and immune system. *Lancet* 1995; 345: 99-103.
- ALIABAC M, MORRIS J, YU R, CHU AC. T lymphocytes bearing the $\gamma\delta$ T-cell receptor: a study in normal human skin and pathological skin conditions. *Br J Dermatol* 1992; 127: 458-62.
- BUETNER EH, CHORZELSKI TP, PARODIA A. Ten cases of chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibody. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 781-2.
- MRAVAK-STIPETIĆ M, CEKIĆ-ARAMBAŠIN A, PIRKIĆ A. Patohistološki i morfometrijski parametri u procjeni oralnog lichen rubera. *Acta Stomatol Croat* 1992; 26: 185-90.
- MRAVAK-STIPETIĆ M, PIRKIĆ A, CEKIĆ-ARAMBAŠIN A. Promjene aktivnosti kisele fosfataze (KF) kod oralnog lichen planusa pri različitom kliničkom intenzitetu bolesti. I Promjene aktivnosti kisele fosfataze u epitelnim stanicama. *Acta Stomatol Croat* 1995; 19 (2): 91-6.

23. WALSH LJ, SAVAGE NW, ISHII T, SEYMOUR GJ. Immuno-histologic analysis of epithelial cell populations in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 177-81.
24. DEKKER NP, LOZADA-NUR F, LAGENAUR LA, MacPHAIL LA, BLOOM CY, REGEZI JA. Apoptosis-associated markers in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1997; 26 (4): 170-5.
25. MRAVAK-STIPETIĆ M, CEKIĆ-ARAMBAŠIN A, PIRKIĆ A, DOBRENIĆ M, STIPETIĆ D. Tendencije učestalosti nekih histopatoloških promjena pri različitim kliničkim oblicima oralnog lichen rubera. *Acta Stomatol Croat* 1995; 28 (2): 113-20.
26. 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.
27. KATZ RW, BRAHIM JS, TRAVIS WD. Oral Squamous cell carcinoma arising in a patient with long standing lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 282-5.
28. EISENBERG E, KRUTCHKOFF DJ. Lichenoid lesions of oral mucosa. Diagnostic criteria and their importance in alleged relationship to oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 73: 699-704.
29. HOLMSTRUP P. The controversy of premalignant potential of oral lichen planus is over. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 704-6.
30. SILVERMAN S Jr, LOZADA-NUR F, MIGLIORETI C. Clinical efficacy of prednisone in treatment of patients with oral inflammatory diseases: a study of fifty-five patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 360-3.
31. SILVERMAN SJr, GORSKY M, LOZADA-NUR F, GIANNOTTI K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 665-70.
32. GIROD SC, PFEIFFER P, RIES J, PAPE HD. Proliferative activity and loss function of tumor suppressor genes as "biomarkers" in diagnosis of benign and preneoplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36 (4): 252-60.
33. KILPI A, RICH AM, READE PC, KONTTINEN YT. Studies of the inflammatory process and malignant potential of oral lichen planus. *Aust Dent J* 1996; 41(2): 87-90.
34. BARJER JNWN, MITRA RS, GRIFFITS CEM, DIXT VM, NICKOLOFF BJ. Keratinocytes as indicators of inflammation. *Lancet* 1991; 337: 211-4.
35. LOWE NJ, CUDWORTH AG, WOODROW JC. HLA antigen in lichen planus. *Br J Dermatol* 1976; 96: 169-71.
36. LACY MF, READE PC, HAY KD. Lichen planus: A theory of pathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 521-6.
37. LIN SC, SUN A. HLA-DR and DQ antigens in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 298-300.
38. PORTER K, KLOUDA P, SCULLY C, BIDWELL J, PORTER S. Class I and II HLA antigens in British patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 176-80.
39. OGNJENOVIĆ M, KARELOVIĆ D, VREBALOV-CINDRO V, TADIN I. Oral lichen planus and HLA A. *Coll Antropol* 1998; 22 (Suppl) : 89-92.
40. OGNJENOVIĆ M, KARELOVIĆ D, MIKELIĆ M, TADIN I, VREBALOV-CINDRO V. Oral lichen planus and HLA B. *Coll Antropol* 1998; 22 (Suppl) 93-6.
41. OGNJENOVIĆ M, KARELOVIĆ D, CEKIĆ-ARAMBAŠIN A, TADIN I, VREBALOV-CINDRO V. Oral lichen planus and HLA DR. *Coll Antropol* 1998; 22 (Suppl): 97-101.
42. HIETANEN J, PIHLMAN K, FORSTRÖM L, LINDER E, REUNALA T. No evidence of hypersensitivity to dental restorative metals in oral lichen planus. *Scan J Dent Res* 1987; 95: 320-7.
43. HOLMSTRUP P. Reactions of the oral mucosa related to silver amalgam. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 1-7.
44. LIND P. O, HURLEN B, LYBERG T, AAS E. Amalgam related oral lichenoid reaction. *Scan J Dent Res* 1986; 94: 448-51.
45. BOLEWSKA J, HANSEN HJ, HOLMSTRUP P, PIND-BORG JJ, STRANGERUP M. Oral mucosa lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 55-8.
46. BOLEWSKA J, HOLMSTRUP P, MOLLER-MADSEN B, KENRAD B, DANSCHER G. Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosa, oral mucosal lesions of lichen planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 39-42.
47. LAINE J, KALIMO K, FORSSELL H, HAPPONEN R-P. Resolution of oral lichenoid lesions after replacement of amalgam restorations in patients allergic to mercury compounds. *Br J Dermatol* 1992; 126: 10-5.
48. SKOGLUND A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral mucosal lesions of lichenoid character. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 216-22.
49. OSTMAN P-O, ANNEROTH G, SKOGLUND A. Oral lichen planus lesions in contact with amalgam fillings: a clinical, histologic and immunohistochemical study. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 172-9.
50. CONKLIN RJ, BLASBERG B. Oral lichen planus. *Dermatol Clin* 1987; 5: 663-73.
51. TORRESCANI C, NANNINI R, BONDI A, GUADAGNI M, MANORVA GC. Erosive lichen planus due to sensitization to cobalt chloride. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 535-6.
52. PENNEYS NS, ACKERMAN AB, GATTLIEB NL. Gold dermatitis. *Arch Dermatol* 1974; 109: 372-6.
53. BROWN RS, HAYS GL, FLAITZ CM. Treatment of gold salt-induced oral lichen planus: report of case. *Cutis* 1993; 51: 183-5.
54. LACIJENDECKER R, Van JOOSTH TH. Oral manifestations of gold allergy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 205-9.
55. POTTS AJ. C, HAMBURGER J, SCULLY C. The medication of patients with oral lichen planus and association of patients with oral lichen planus and the association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 541-3.

56. ROBERTSON WD, WRAY D. Ingestion of medication among patients with oral keratoses including lichen planus and leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 183-5.
57. HOGAN DJ, MURPHY F, BURGESS WR, EPSTEIN JD, LANE PR. Lichenoid stomatitis associated with lithium carbonate. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 243-6.
58. TORRELO A, SORIA C, ROCAMOREA A, MORENO R, LEDO A. Lichen planus-like eruption with esophageal involvement as a result of cyanamide. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1168-9.
59. LAMEY P-J, Mc CARTAN BE, Mc DONALD DG, Mac KIE M. Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 74: 44-9.
60. FRY L, WITHERS M. Lichen planus: failure to cultivate viruses or mycoplasma. *Br J Dermatol* 1969; 80: 384.
61. SHELLEY WB, SHELLEY ED. Urinary tract infection as a cause of lichen planus: metronidazole therapy. *J Am Acad Dermatol* 1989; 10: 905-7.
62. WAHBA-YAHAV AV. Intestinal amebiasis, lichen planus, and treatment with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1128-9.
63. HOLMSTRUP P, SHOITZ A. W, HUNG D, WESTERGAARD W. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 585-90.
64. HATCHUEL DA, PETERS E, LEMMER J, HILLE JJ, Mc GRAW WT. Candidal infection in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 172-5.
65. FEURMAN E, SANDBANK M. Lichen planus pemphigoides with extensive melanosis. *Arch Dermatol* 1971; 104: 61-7.
66. JONTELL M, WATTS S, WALLSTROM M, LEVIN L, SLOBERG K. Human papilloma virus in erosive oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 273-7.
67. PEDERSEN A. Abnormal EBV immune status in oral lichen planus. *Oral Dis* Hedberg N., Hunter N. A semi quantitative assesments of the oral histopaathology of oral lichen planus. *J Oral Pathol* 1986; 268-72.
68. KONTTINEN YT, JUNGEL P, BERGROTH V, HAMPF G, KAMPPINEN P, MALMSTRÖM M. PHA stimulation of peripheral blood lymphocytes in oral lichen planus. Abnormality localised between interleukon-2 receptor ligand formation and gamma-interferon secretion. *J Clin Lab Immunol* 1989; 28: 33-7.
69. SHUTTLEWORTH D, GRAHAM-BROWN RA. C, CAMPBELL AC. The autoimmune background in lichen planus. *Br J Dermatol* 1986; 115: 199-203.
70. GISED (Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia). Epidemiological evidence of the association between lichen planus and two immune-related diseases: Alopecia areata and ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 688-91.
71. REBORA A. Lichen planus and the liver. *Lancet* 1981; ii: 805-6.
72. POWELL FC, ROGERS RS, DICKSON ER. Lichen planus. Primary biliary cirrhosis and penicillamine. *Br J Dermatol* 1982; 107: 616.
73. OLEAGA JM, GAREAZABAL J, SANZ DE GALDEANO C, DIAZ PJ. Generalized lichen planus associated with primary biliary cirrhosis which resolved after liver transplantation. *Acta Derm Venerol* 1995; 75: 87.
74. BAGAN JV, MILIAN-MASANET MA, PENARROCHA-DIAGO M, JIMENEZ Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 116-8.
75. COTTONI F, SOLINAS A, PIAGA MR, TOCCO A, LISSIA M, CERIMELE D. Lichen planus, chronic liver diseases, and immunologic involvement. *Arch Dermatol Res* 1988; 280 (Suppl): 55-60.
76. GISED (Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia). Lichen planus and liver diseases: a multicentre case-control study. *Br Med J* 1990; 300: 227-30.
77. EL-KABIR M, SCULLY C, PORTER S, MacNAMARA E. Liver function in UK patients with oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 12-6.
78. SCULLY C, POTTS J, HAMBURGER J, WIESENFELS S, MCKEE JI, EL KOM M. Lichen planus and liver disease: how strong is the association? *J Oral Pathol* 1984; 14: 224-6.
79. WILES JC, LYNCH PJ. Lichen planus and liver disease. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 671-2.
80. CEKIĆ-ARAMBAŠIN A, BIOČINA-LUKENDA D, OGNJENović M, TOPIĆ B. Koliko je oralni lihen ruber (OLR) povezan sa sustavskim bolestima. *Acta Stomatol Croat* 1998; 32: 161.
81. CEKIĆ-ARAMBAŠIN A, BIOČINA-LUKENDA D, LAZIĆ-ŠEGULA B. Characteristics of oral lichen in Croatian Population. *Coll Antropol* 1998; 22: 73-81.
82. REBORA A, ROBERT E, RONGIOLETTI F. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. *J Dermatol Sci* 1992; 4: 38-41.
83. BAGAN JV, AGIRE JM, DEL OLMO JA, MILIAN A, PENARROCHA M, RODRIGO JM. 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: 337-42.
84. GANDOLFO S, CARBONE M, CARROZZO M, GALLO V. Oral lichen planus and hepatitis C virus (HCV) infection: is there a relationship? A report of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 119-22.
85. JUBERT C, PAWLITSKY JM, PUTGET F, ANDRE C, De FORGES L, BRETAGNE S. Lichen planus and hepatitis C virus - related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 73-6.
86. HADŽIĆ N. Autoimune bolesti jetre. U: Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vučelić B. (ur.) *Interna medicina*. Zagreb: Naprijed 1997: 1036.
87. CAROZZO M, GANDOLFO S, LODI G, CARBONE M, GARZINO-DEMO P, CARBONERO C, PORTER SR, SCULLY C. Oral lichen planus in patients infected or noninfected with hepatitis C virus: the role of Autoimmuniti. *J Oral Pathol Med* 1999; 28 (1):16-9.

88. MICHEL G, RITTER A, GERKEN G, BUSCHENFELDE KH, DECKER R, MANNS MP. Anti-Gor and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases. *Lancet* 1992; 185: 132-3.
89. DIVANO MC, PARODI A, REBORA A. Lichen planus, liver kidney microsomal(LKM1)antibodies and hepatitis C virus antibodies. *Dermatol* 1992;185 132-3.
90. DIVANO MC, PARODI A, REBORA A. Anti-GOR antibodies in lichen planus. *Dermatology* 1994; 188: 205-6.
91. DOUTRE MS, BEYLOT C, COUZIGOU P, LONG P, RPYER P, BEYLOT J. Lichen planus and virus C hepatitis: disappearance of the lichen undr interferon alpha therapy (letter). *Dermatology* 1992; 184: 229. BERNARD NA, SCULLY C, EVERSON JW, CUNUNGHAM S, PORTER SR. Oral Cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993; 73: 699-4.
92. LUNDSTRÖM J. Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 147-52.
93. BORGHELLI RF, PETTINIARI 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.
94. VAN DIS ML, PARKS ET. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 79: 696-700.
95. CHRISTINSEN E, HOLMSTRUP P, WIBERG-JORGSEN F, NEUMAN-JENSEN B, PINDBORG JJ. Arterial blood pressure in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol* 1977; 6: 139-142.
96. LAMEY P-J, GIBSON J, BARCLAY SC, MILLER S. Grinspan's syndrome: a drug - induced phenomen? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 184-5.
97. LUNDSTRÖM WI, ANNEROTH GC, BERGSED HF. Salivary gland function andchanges in patients with oral lichen planus. *Scand J Dent Res* 1982; 90: 443-58.
98. DHAWAN SS, FIELDS K. Lichen planus and ulcerative colitis; is there a relationship? *Int J Dermatol* 1989; 28: 534.
99. FORTUNE F, BUCHANAN JAG. Oral lichen planus and celiac disease. *Lancet* 1993; 341: 1154-5.
100. KONO J, SHIOHARA T, YAGITA A, NAGASHIMA M. Erythema nodosum, lichen planus and lichen nitidus in Chron's disease: report of case and analysis of T cell receptor V gene expression in the cutaneous and intestinal lesions. *Dermatology* 1995; 190: 59-63.
101. LOWNTHAL V, PISANTI S. Oral lichen planus according to the modern medical model. *J Oral Med* 1984; 39: 224-6.
102. HOMPFBG, MALMSTRÖM MJ, AALBERG VA, HANNULA JA, VIKKULA J. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 429-32.
103. BERGDAHL J, OSTMAN P-O, ANNEROTH G, FERRIS FP, SKOGLUND A. Psychological aspects of patients with oral lichenoid reactions. *Acta Odontol Scand* 1995; 53: 238--41.
104. Mc CARTAN BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 273-275.
105. ROITT I, BROSTROFF, MALE D. Neuroendocrine modulation of immune responses. In: *Immunology*, 4th ed, Mosby, Barcelona, Spain 1996; pg 11.6.
106. KLAVDIEVA MA. The history of neuropeptides I. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16: 293-321.
107. FELTEN DL, FELTEN SY, BELLINGER DL, MADEN KS. Fundamental aspects of neural-immune signaling. *Psichoter Psychosum* 1993; 119: 49-56.
108. NIO DA, MOYLAN RN, ROCHE JK. Modulation of T Lymphocyte function by neuropeptides. *J Immunol* 1993; 150: 5281-8. ses 1996; 2: 125-8.
109. Ader R., Cohen N., Falten D. Psychoneuroimmunology: Interactions between nervous system and immune system. *Lancet* 1995; 345: 99-103.
110. MORREN P, MILLARD P, CHIA Y, WOJNAROWSKA F. Mucosal lichen sclerosis/lichen planus overlap syndromes. *Br J Dermatol* 1994; 131: 118-23.
111. HALEVY S, FREUMAN EJ. Urolithisis in lichen planus. *Arch Dermatol* 1983; 119: 364.
112. ELLUL JP, GROVES R, WALTERS RJ. Lichen planus associated with chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution. *Digest Dis Sci* 1992; 37: 628--44.
113. KURGANSKY D, BURRNET JW. Widespread lichen planus in association with Turner's syndrome and multiple endocrinopathies. *Cutis* 1994; 54: 108-10.
114. DOBRENIĆ M, CEKIĆ-ARAMBAŠIN A. Sistemske bolesti i lokalne iritacije u etiologiji oralnog lichena. *Acta Stomatol Croat* 1985; 19: 133-41.
115. EISEN D. The therapy of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 141-58.
116. MOZZANICA N, CATTANEO A, LEGORI A, PIGATTO P, FINZI AF. Immunohistologic evaluation of the effect of cyclosporine treatment on the lichen planus immune infiltrate. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 550-4.
117. SIMON M JR, HUNYADI J. Etretnate supresses ICAM-1 expression by lesional keratinocytes in healing cutaneous lichen planus. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 412-4.
118. BOISNIC S, FRANCES C, BRANCHET M-C, SZPIRGLAS H, CHARMPENTIER YL. Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: diagnostic and pathophysiologic aspest. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 462-5.
119. SHIOHARA T. The lichenoid tissue reaction: a immunological perspective. *Am J Dermatol Pathol* 1988; 10: 252-6.
120. TOTO PD, NADINI HT. An immunohistochemical study of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 60-7.
121. WALTON LJ, THORNHILL MH, FARTHING PM. VCAM-1 and ICAM-1 are expressed by Langerhans cells, macrophages and endothelial cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 262-8.
122. SPRINGER TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34.

123. OPPENHEIMER-MARKS N, DAVIS LS, BOGUE DT, RAMBERG J, LIPSKY PE. Differential utilization of ICAM-1 and VCAM-1 during the transendothelial migration of human T lymphocytes. *J Immunol* 1991; 147: 2913-21.
124. BARKER JNWN, ALLEN MH, MacDONALD DM. The effect of in vivo interferon gamma on the distribution of LFA-1 and ICAM-1 in normal human skin. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 439-42.
125. WELLCOME SM, THORNHILL MH, PITZALIS C. A monoclonal antibody that detects a novel antigen on epithelial cells that is induced by tumor necrosis factor, IL-1 or lipopolysaccharide. *J Immunol* 1990; 144: 2558-65.
126. KOCH AE, BURROWS JC, HAINES GK, CARLOS TM, HARLAN JM, LEIBOVICH SJ. Immunolocalisation of endothelial and leukocyte adhesion molecules in human rheumatoid and osteoarthritic synovial tissues. *Lab Invest* 1991; 64: 313-20.
127. De PANFILIS G, MANARA GC, FERRARI C, TORRESANI C. Adhesion molecules on the plasma membrane of epidermal cells. II. The intracellular adhesion molecule-1 is constitutively present on the cell surface of human resting Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 317-21.
128. NORTON J, SLOANE JP, AL-SAFAR N, HASKARD DO. Expression of vessel associated adhesion molecules. ELAM-1 and VCAM-1 in normal skin and acute graft versus host disease. *J Clin Pathol* 1991; 44: 586-91.
129. BOEHNCKE W-H, KELLNER I, KONTER U, STERRY W. Differential expression of adhesion molecules on infiltrating cells in inflammatory dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 907-13.
130. ALIABAC M, MORRIS J, YU R, CHU AC. T lymphocytes bearing $\gamma\delta$ T-cell receptor: a study in normal human skin and pathological skin conditions. *Br J Dermatol* 1992; 26: 907-13.