

# Oralni lihen ruber - II

## Imunoreakcija

Dolores Biočina-Lukenda

Zavod za oralnu medicinu  
Stomatološkog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu

### Sažetak

*Imunološki poremećaj kod oralnoga lihen rubera (OLR) vezan je na stanično posredovanu imunološku reakciju koja može implicirati i različite imunološke poremećaje u oralnoj sluznici. Izmijenjena imunoreakcija, karakterizirana suprimiranom funkcijom fagocita i stanica NK, smanjuje mogućnost eliminacije bakterijskih antigena, što može rezultirati nastankom autoimunih poremećaja i naglašava važnost nespecifične imunosti. Procjena stanično posredovane imunosti temelji se na fenotipskoj i funkcijskoj raščlambi perifernih krvnih stanica monoklonskim antitijelima. Supresija posredovana stanicama T ima važnu ulogu u održavanju vlastite tolerancije, pa je poremećaj supresijskih stanica T uključen u patogenezu autoimunih bolesti. Posljedica toga može biti aktivacija nezrelih limfocita T, uzrokujući staničnu autoreaktivnost kod OLR-a. Poremećaj stanično posredovane imunosti može se odraziti i na stanje humoralnog imuniteta. Opisuje se izmijenjena humoralna imunost u oboljelih, ali uočljiva je nekonzistentnost rezultata. Nalaz humoralne imunosti nije specifičan, ali je posljedica promijenjene imunoreakcije oboljelih uzrokovane drugim imunološkim poremećajima i bolestima u sklopu kojih se oralni lihen može pojavljivati.*

**Ključne riječi:** *oralni lihen ruber, imunoreakcija, nespecifična i specifična imunost.*

Acta Stomat Croat  
2002; 475-481

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

Okoliš koji nas okružuje prepun je različitih patogena, bilo da se radi o bakterijama, virusima, fungima, protozoama ili višestaničnim organizmima. Svaki od tih patogena može izazvati bolest, trajno oštećenje ili čak smrt organizma. U sprječavanju takva nepoželjnog učinka na organizam ključnu ulogu imaju imunološki sustav i raznolikost imunološkog odgovora određena mjestom ulaska i vrstom patogena-antigena.

Prema tome, organizam da bi preživio mora se oduprijeti mnogobrojnim stranim agensima, bilo da se radi o gubitku individualnosti stapanjem s nekim

drugim organizmom, ulaskom štetnih tvari, mikroorganizama, parazita ili pak o opasnosti od vlastitih stanica izmijenjena ponašanja i smještaja u tkivu. Tu je u svrhu obrane uključena imunost u najširem smislu svih obrambenih mehanizama, pa i onih najprimitivnijih bez specifičnosti i pamćenja. Takav je oblik imunosti svojstven samo živom biću i razvijao se je u tijeku evolucije zajedno s njim, i zbog toga se obrana od infekcije, obrana od tumora te održavanje antigenske i genske homeostaze smatraju najvažnijim funkcijama imunološkog sustava.

Premda imunološki sustav funkcionira tako da zaštićuje organizam od štetnih utjecaja okoliša, postoje okolnosti u kojima učinci imunološkog sustava

moгу ošteti organizam samoga domaćina, a razlog tomu može biti nedjelotvornost imunološke reakcije, presnažna imunološka reakcija, ili stvaranje protutijela na vlastite stanice, odnosno pojedine stanične strukture, uzrokujući tako nastanak autoimunih bolesti. Autoantitijela mogu biti usmjerena i protiv stanica epitela, pa tako i protiv stanica u oralnom epitelu, te postati uzrokom mukokutanih autoimunih bolesti, u skupinu kojih se ubraja i lihen ruber planus.

### Imunoreakcija kod OLR-a

Kao što je spomenuto, oralni lihen ruber (OLR) svrstava se u autoimune poremećaje, pri čemu se sustavski metabolički poremećaji kao mogući etiološki čimbenici mogu odraziti na sustavsku i lokalnu imunoreakciju oboljelih.

Smatra se da je imunološki poremećaj kod OLR-a vezan na stanično posredovanu reakciju koja može implicirati i različite imunološke poremećaje u oralnoj sluznici (1, 2).

Prema hipotezi koju je postavio Morhen (1), OLR je bolest nepoznate etiologije ili je možda posljedica djelovanja pojedinih vanjskih ili unutarnjih nepoznatih antigena. Ukupan je broj Langerhansovih stanica (LC) u epitelu povišen, a stanice CD4+ čine glavninu staničnoga epitelnog infiltrata. Osim toga, keratinociti u bazalnome sloju epitela, u lezijama OLR-a, na svojoj površini iskazuju antigen HLA-DR. Taj nalaz upućuje na njihovu aktivaciju IFN- $\gamma$ , koji luče limfociti CD4+. Infiltrat limfocita CD8+ nalazi se odmah ispod epitela, a uzrokuje razaranje bazalnoga sloja keratinocita. Kostimulirajući signali, kao posljedica vanjskog, stranog ili možda nekog unutarnjeg antigena, potiču adekvatan imunološki odgovor limfocita T na određeni antigen. Izmijenjena reakcija limfocita T na keratinocite bazalnoga sloja epitela može se objasniti i molekularnom mimikrijom, pri čemu aktivirani limfociti T reagiraju na strani antigen, a zapravo međusobna sličnost stranih i vlastitih antigena može voditi daljnjoj autoimunizaciji.

Boisnic (3) iznosi dvije osnovne hipoteze o imunološkim i patogenetskim zbivanjima kod OLR-a prema kojima već spomenuta alteracija i degeneracija keratinocita ili stimulira početak same imu-

nološke reakcije ili je imunološka reakcija ta koja uzrokuje preobrazbu keratinocita.

### Nespecifična imunoreakcija kod OLR-a

Izmijenjena imunoreakcija smanjuje mogućnost eliminacije bakterijskih antigena, naglašavajući važnost nespecifične, prirodene imunosti kao prve obrambene barijere.

Promijenjena imunoreakcija, uvjetovana između ostaloga i poremećajem funkcije stanica NK, može rezultirati nastankom autoimunih poremećaja u koje se ubraja i OLR, jer je antigenima, najvjerojatnije bakterijskima, omogućena nesmetana ekspanzija u tkivima oralne sluznice (4-6).

Ukupan udio stanica NK u perifernoj krvi oboljelih od OLR-a snižen je uz očuvanu funkciju supresorskih stanica. Budući da IL-2 i IFN- $\gamma$  mogu pojačati aktivnost stanica NK, snižene vrijednosti stanica NK upućuju na moguću neizravnu povezanost sa staničnim posredovanim odgovorom u kojemu važnu ulogu imaju supresor/induktorske subpopulacije limfocita CD4+ koje luče IL-2 i IFN- $\gamma$ . Smatra se da je suprimirana aktivnost stanica NK povezana i s poremećajem PMN leukocitnoga sustava kod OLR-a, što je dodatni čimbenik u patogenezi te bolesti (7). Nalaz smanjenoga udjela stanica NK u perifernoj krvi oboljelih i njihovu suprimiranu funkciju opisala je Biočina-Lukenda i sur. (8). Nasuprot tome pojedini rezultati ne pokazuju promijenjenu funkciju stanica NK nego pokazuju tek nešto snižene vrijednosti ukupnog udjela stanica NK i PMN u perifernoj krvi u oboljelih od OLR-a (5).

Autori Simon i sur. (7) upućuju na mehanizme funkcije stanica NK koje je moguće povezati i kod kronične bolesti kao što je OLR. Mnogi signali, kao kostimulatori, mogu utjecati na funkciju tih stanica. Tako i same stanice NK mogu djelovati autoimunoregulacijski, otpuštanjem odgovarajućih citokina, kao što su IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12 koji zatim djeluju aktivirajuće na samu stanicu NK. Osim toga, važno je istaknuti da spontana citotoksična aktivnost stanica NK ovisi o njihovu kontinuiranom izlaganju učincima IL-2.

Opisano je suprimirajuće djelovanje prostaglandina (PGE1, PGE2, PGA1, PGA2) na autoregu-

laciju i na interferonsku regulaciju funkcije stanica NK (7). Takav podatak moguće je povezati s oslabljenom funkcijom stanica NK, budući da se zna da se prostaglandini oslobađaju u upalom zahvaćenim tkivima, pa tako i u tkivu sluznice oboljele od OLR-a.

Prema tome, može se reći da su učinci IFN- $\gamma$  i IL-2 potencijalni aktivatori funkcije stanica NK, a prostaglandini i supresorski/citotoksični limfociti CD8 odgovorni su za inhibiciju funkcije stanica NK kod OLR-a (4).

Procjena funkcionalne sposobnosti fagocitnih stanica pokazuje najveće promjene. Navodi se suprimirana funkcija fagocita, pogotovo spontane pokretljivosti i ingestije (6), a vrijednosti su digestije čak povišene u početku bolesti. Slične rezultate opisuju i drugi autori (9) koji opažaju promijenjenu funkciju fagocita, kod koje su spontana pokretljivost, ingestija, digestija i stanična citotoksičnost ovisna o protutjelima-ADCC znatno snižene.

Takav nalaz funkcije fagocita upozorava na ozbiljan poremećaj, a što je potrebno istaknuti u razumijevanju mehanizma nastanka OLR-a. Moguće je pretpostaviti da taj poremećaj može imati važnu ulogu u patogenetskom mehanizmu OLR-a zbog smanjene mogućnosti eliminiranja bakterijskih antigena. Slične su rezultate svojih istraživanja objavili i drugi autori opisujući snižen broj PMN u perifernoj krvi oboljelih od OLR-a, pa se poremećaj PMN leukocitnoga sustava može smatrati dodatnim čimbenikom u patogenezi te bolesti (5, 9, 10).

Ovakav opis nespecifične imunosti upućuje na to da smanjen udio stanica NK u perifernoj krvi i njihova suprimirana funkcija mogu uvjetovati promjene u imunoreakciji pa se na taj način uključiti u patogenetski mehanizam te bolesti kao moguća posljedica poremećaja nastanka prikladnog odgovora prirodene imunosti na vanjske antigene.

### Stanična imunoreakcija kod OLR-a

Procjena stanično posredovane imunoreakcije temelji se na fenotipskoj i funkcijskoj raščlambi perifernih krvnih stanica monoklonskim antitijelima. Prema dosadašnjim spoznajama udio limfocita T u perifernoj krvi bolesnika s OLR-om može biti povećan, a to znači da je stanična imunoreakcija aktivirana. Ispitivanje udjela subpopulacija limfo-

cita T, CD4+ i CD8+ pokazuje povećan udio limfocita CD4+ i smanjen udio limfocita CD8+. Povećani broj limfocita CD4+ dovodi do pojačanoga lučenja citokina koji dalje aktiviraju limfocite CD8+, a oni pak mogu lizirati ciljane stanice. Ti nalazi potvrđuju sustavsku imunološku reaktivnost kod OLR-a. Limfociti u perifernoj krvi pokazuju normalne vrijednosti (11). Nasuprot tome opisuju se rezultati povećanog udjela limfocita T i nepromijenjeni udio limfocita B u perifernoj krvi oboljelih, a udio limfocitnih subpopulacija nije značajnije promijenjen (12).

Prema mnogim istraživanjima supresija posredovana stanicama T ima važnu ulogu u održavanju vlastite tolerancije, pa je poremećaj supresijskih stanica T uključen u patogenezu autoimunskih bolesti. Supresijske stanice T nadziru tijek i specifičnost stanično posredovane imunoreakcije, određene T-staničnom reakcijom. Taj odgovor uključuje T-pomoćničku staničnu aktivnost, preosjetljivost, citolitičku aktivnost stanica T i proliferaciju stanica T. Oštećenje supresije posredovane stanicama T može rezultirati aktivacijom mladih, nezrelih limfocita T koji se razlikuju od zrelih memorijskih stanica. Takav gubitak supresijske funkcije može uzrokovati staničnu autoreaktivnost kod OLR-a (13).

Monoklonskim antitijelima anti-CD45RA i anti-CD29 definirane su dvije funkcionalne subpopulacije limfocita CD4+ koje pokazuju supresor/induktorsku, ili helper/induktorsku aktivnost (14).

Staničnim biljezima identificirane su mlade, nezrele memorijske stanice unutar limfocita CD4+ i CD8+ u oboljelih od OLR-a, pokazujući na različit stadij u tijeku kliničkog napredovanja bolesti. Tijek bolesti najvjerojatnije odgovara aktiviranju stanica CD4+CD45RA+ koje se nastavljaju diferencirati u stanice CD4+CD45RA-. Upozorava se na funkcionalnu i fenotipsku konverziju supresor/induktorskih stanica T CD4+CD45RA+CD29- u helper/induktorske memorijske stanice CD4+CD45RA-CD29+. Stimulacija limfocita tako djeluje na fenotipsku pretvorbu, a to također može rezultirati autoreaktivnošću kod OLR-a (14, 15).

Funkcionalnom raščlambom limfocita iz perifernoj krvi bolesnika s OLR-om očekuje se da se smanji spontana limfocitna proliferacija. Taj bi nalaz morao biti izraženiji u kasnijem tijeku bolesti i u njezinu erozivnom obliku (16). Pretpostavlja se da

takvo sniženje spontane limfocitne proliferacije može utjecati na aktivaciju limfocita iz periferne krvi (17).

Pojačavanjem aktivnosti limfocita T, koja je stimulirana PHA (fitohemaglutininom), biljnim mitogenikom, moguće je razotkriti poremećaj u staničnoj imunološkoj reakciji oboljelih od OLR-a. Pojačana stimulacija aktivnosti limfocita T s PHA dobivena je i u drugim studijama (14, 17).

Spontana proliferacija limfocita može biti reducirana osobito u tijeku redukcije mladih, nezrelih limfocita CD4+ (CD4+CD45RA+) i u povećanju udjela memorijskih stanica CD4+CD45+RO+ i CD29+ (18).

Stimulacija proliferacije limfocita mitogenicima može biti promijenjena kod OLR-a, ali ne uvijek. Limfociti stimulirani mitogenicima, kod OLR-a, nemaju adekvatno lučenje citokina, kao što su TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, jer je ono suprimirano (19). Metodom PCR (polymerase chain reaction) u kulturama limfocita T iz lezija OLR-a izolirana je mRNA za IL-2, IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  i TGF- $\beta$ 1 (20).

Smanjena produkcija citokina od limfocita može se regulirati stimulacijom s PHA (fitohemaglutininom), PMA (phorbol myristat acetat), i valja navesti da je bilo koji poremećaj u produkciji citokina ponajprije u vezi sa smanjenom aktivnosti limfocita T, a ne sa smanjenim udjelom limfocita CD4+ ili porastom CD8+, što je nađeno kod oboljelih od OLR-a (19, 21). Nalaz različitih limfocitnih subpopulacija CD3+, CD4+, CD8+, CD8CD45+, te izmijenjen omjer stanica CD4/CD8 i CD8CD45RO+/CD8CD45RA+ upućuje na izmijenjenu imunoreakciju posredovanu stanicama T (22).

Porast aktivnosti supresorskih stanica T unutar limfocitnog infiltrata u leziji kod OLR-a može uzrokovati neravnotežu između aktivnosti pomoćničkih limfocita T i supresijskih limfocita T, a to je osnovica imunoaktivnosti u limfocitnom infiltratu epitela. Različita ispitivanja *in vitro* pokazuju da se aktivnost stanica T ne mora odraziti na cjelokupan spektar imunoregulacije između limfocitnih subpopulacija u upalnom infiltratu (13).

Limfociti T u lezijama OLR-a pojačano luče GM-CSF (colony stimulating factor, granulocitno-makrofagnih kolonija), IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2, upućujući na to da je lokalna citokina produkcija

vezana u kontinuiranom slijedu imunoloških zbivanja (19). Opaženo je i da keratinociti luče GM-CSF, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , i na taj način izravno djeluju na aktivaciju limfocita T u infiltratu i na proliferaciju limfocita B (23).

U lezijama OLR-a uočen je nalaz stanica CD1a+, CD80+, CD86+ i CD25+ koje morfološki odgovaraju Langerhansovim stanicama (24). Ukupan je broj Langerhansovih stanica (LC) u lezijama OLR-a nepromijenjen ili povišen. Te stanice na svojoj površini mogu ispoljavati antigene HLA-DP, HLA-DQ ili HLA-DR, a što je potaknuto lokalnom citokinom podukcijom (25). Time je omogućena antigena prezentacija limfocitima T nakon čega se uspostavlja njihova interakcija vezivanjem limfocita T s pomoću molekule koja je ligand adhezijskoj molekuli izraženoj na predočnoj stanici. Budući da, kako je već spomenuto, uz stanice epitela vaskularnih tkiva, makrofage, dendrične stanice i keratinociti epitela mogu na svojoj površini izražavati adhezijske molekule, omogućena je njihova interakcija s limfocitima T te potiče njihovo nakupljanje u upalnom infiltratu epitela i daljnji tijek imunoreakcije (26-29). Imunohistokemijskim istraživanjem zapažena je uloga stanica MAST čijom se degranulacijom oslobađa TNF- $\alpha$  te regulira lučenje citokina i funkciju stanica T. Moguće je da je taj slijed zbivanja uzrokom kroničnoga tijeka bolesti (30).

Najnovije studije pokazuju na to da je kolagen izvanstaničnoga matriksa tipa IV i tipa VII izraženiji u području BM kod OLR-a, a također na površini limfocita u upalnom infiltratu mogu biti nazočni i  $\beta$ 1 integrini. Ekspresija adhezijskih molekula na stanicama upalnog infiltrata i antigena MHC-II pojačana je, kako je već istaknuto, lokalnom citokinom produkcijom (13).

### Humoralna imunoreakcija kod OLR-a

Poremećaj stanično posredovane imunoreakcije može se odraziti i na stanje humoralnog imuniteta (31).

Manji dio autora opisao je promijenjenu humoralnu imunost u oboljelih od OLR-a, ali dobiveni se rezultati razlikuju.

Pojedini autori (32) opisuju sniženu razinu serumskih IgA i IgM, a drugi (33) pak navode da su

samo snižene vrijednosti IgA u serumu. Griffith (34) ispitivanjem razine serumskih imunoglobulina nije opazio razliku u skupini oboljelih od OLR-a u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih osoba. Dobiveni rezultati pokazali su da je u oboljelih razina IgG u serumu povišena u 23% od ukupno ispitanih. U 44% oboljelih s kliničkom slikom erozivnog oblika OLR-a povišena je razina IgG i IgA u serumu. Schröder (35) je također opazio izrazito visoke vrijednosti IgG u oboljelih s erozivnim oblikom bolesti kao i u oboljelih s istodobnom pojavom oralnih i kožnih promjena. Nasuprot gore navedenom ima i rezultata kojima nisu zabilježene promijenjene vrijednosti razine imunoglobulina u serumu s oralim i kožnim promjenama lihen rubera (LR) (36), a Sklavounou (37) je zabilježio povišene vrijednosti razine IgG i snižene vrijednosti IgA te nepromijenjenu razinu C3 i C4 sastavnice komplementa u serumu. Nigram (38) je u svojem istraživanju opisao snižene vrijednosti razine IgA i IgM. U svojoj sudiji Lundström (31) navodi povišene vrijednosti razine IgG, a dobivene vrijednosti IgA i IgM nisu pokazivale odstupanja u oboljelih od OLR-a. Drugi autori (39) navode povišene vrijednosti razine serumskog IgA i IgM, a vrijednosti serumskog IgG su nepromijenjene.

Nalaz povišenih vrijednosti IgA u serumu, kao glavne zaštite svih sluznica u organizmu, mogao bi biti pokazatelj pokrenute imunološke reakcije kod ove bolesti. Imunoglobulin IgA glavni je imunoglobulin ekstravaskularnih tekućina, kojeg je osnovna zadaća lokalna zaštita mukoznih površina. Polazeći od činjenice da je OLR bolest oralne sluznice, povišene vrijednosti IgA u serumu u oboljelih daju uvid u adekvatnu humoralnu imunoreakciju na strani antigen (39). No opisuju se uglavnom snižene (32, 33, 37, 38) ili nepromijenjene vrijednosti imunoglobulina IgA u serumu oboljelih (31, 34), kao moguća posljedica izmijenjene imunoreakcije oboljelih uzrokovane nekim drugim imunološkim poremećajima u sklopu kojih se OLR može manifestirati.

Povišene vrijednosti serumskog IgM pridonose razumijevanju OLR-a, a upućuju na akutnu upalu kod koje je pokrenuta odgovarajuća imunoreakcija na odgovarajući bakterijski antigen budući da se taj imunoglobulin stvara u primarnoj imunoreakciji, a njegova je najvažnija uloga zaštititi intravaskularni

prostor od bakterijemije (39). Nalazi napromijenjenih ili čak sniženih vrijednosti serumskog IgM u oboljelih od OLR-a upućuju na izmijenjenu humoralnu imunoreakciju zato što se navodi moguća imunodeficijencija s hipogamaglobulinemijom u sklopu koje se ta bolest može javljati (31, 34). Različitost literaturnih podataka vjerojatno je povezana s uzimanjem uzoraka u različitim razvojnim fazama bolesti.

Pojedini su autori u lezijama OLR-a uočili depozite IgM u području bazalne membrane (BM) uz nalaz fibrina i fibrinogena (40-42). Mora (41) opisuje depozite C3 i C4 i C5 sastavnice komplementa u zoni BM. Opaženi su IgM, C3 i C4 u koloidnim tjelešcima (40), a povremeno može biti nakupina IgG, IgA, C1 i C5 (41, 42). Ti rezultati posljedica su intenzivnog imunološkog zbivanja u leziji, gdje je pojačanom citokinom produkcijom limfocita T potaknuta proliferacija limfocita B.

Sastavnice komplementa C3 i C4 dio su složenoga biološkog sustava, čije potaknuto kaskadno aktiviranje, stvaranjem finalnoga kompleksa, ima za cilj lizu ciljne stanice. Ispitivanjem sastavnica C3 i C4 u serumu oboljelih nastoji se utvrditi djelotvornost toga mehanizma u funkciji eliminiranja mogućih bakterijskih antigena kod OLR-a.

Izvrješća o funkciji komplementa u oboljelih od OLR-a gotovo da i nema. Navodi u literaturi uglavnom se temelje na rezultatima dobivenim ispitivanjima u tkivu. Ne navode se promijenjene vrijednosti sastavnica komplementa C3 i C4 u serumu oboljelih (37). No deficit C3 i C4 u serumu može uzrokovati bolesti kao što su moguće piogene infekcije *Staphylococcusom*, *Streptococcusom* ili čak *Naissieriom* (43). Deficit sastavnice C3 stoji u pozadini SLE (Lupus erythematoses systemicus), miješane esencijalne kriogamaglobulinemije i bolesti uzrokovanih imunokompleksima, kao što je autoimuni glomerulonefritis, a u sklopu kojih se može očitovati i OLR (44).

Nalaz odgovora humoralne imunosti nije specifičan, ali je posljedica promijenjene imunoreakcije oboljelih. Razlog tomu mogu biti i neki drugi imunološki poremećaji u sklopu kojih se lihen ruber može manifestirati, kao što su reumatoidni artritis (RA), Sjögrenov sindrom, autoimuni hepatitis, sarkoidoza, skleroderma, vitiligo. Kao razlog izmijenjena humoralnog imuniteta kod OLR-a navodi se

moguća imunodeficijencija s hipogamaglobulinemijom, u sklopu koje se lihen može pojaviti (45), a pojava je generaliziranoga lihen rubera opisana i kod HIV bolesti (46, 47).

Uvidom u sveukupnu literaturu dolazi se do spoznaja koje pokazuju različitosti u povezanosti imunoreaktivnosti u osoba oboljelih od OLR-a u odnosu prema mogućoj etiologiji i patogenezi te bolesti.

### Zaključak

Potaknuta djelovanjem još uvijek nepoznata antigena imunološka reakcija kod OLR-a je izmijenjena. Time se potvrđuje autoimuna pozadina bolesti temeljena na stanično posredovanoj imunosti. Takav poremećaj imunosti u oboljeloh od OLR-a karakterističan je osobito na razini nespecifične imunosti, onemogućujući prikladnu eliminaciju stranih antigena. Neodgovarajuća nespecifična imunoreakcija može se odraziti i na ostale oblike imunosti.

Uloga subepitelnoa limfocitnog infiltrata posredovana je djelovanjem citokina čije je lučenje potaknuto ekspresijom adhezijskih molekula i njihovim vezivanjem za specifične ligande. Na taj način uspostavljena suradnja antigen prezentirajućih stanica, limfocita i epitelnih stanica ima za posljedicu oštećenje keratinocita i bazalne membrane. To je oštećenje u prvome redu prouzročeno citotoksičnim limfocitima T, CD8+. Povećani udio limfocita CD8+ upućuje na autoimunu genezu OLR-a. Aktivacija limfocita T, i time posljedično lučenje specifičnih citokina, uzrokuje zatvoreni krug stanično posredovane imunosti. Imunoreakcija kod OLR-a može biti iskazana kao IV tip hipersenzibilne reakcije, kao odgovor na uzročni antigen, a koji u tom slučaju može biti i sam keratinocit izmijenjene antigene strukture, pa time i funkcije.

Humoralna imunoreakcija kod OLR-a je izmijenjena, nespecifična, a rezultati pojedinih autora se razlikuju. Nalaz izmijenjene humoralne imunoreakcije u oboljelih od OLR-a ponajprije upozorava na aktivaciju određene sustavske bolesti, koja se nalazi u podlozi OLR-a i u sklopu koje se OLR može javiti.

Ovim radom nastojao se dati uvid u cjelokupnu imunoreakciju kod OLR-a. Iako se ovaj prikaz ne može smatrati konačnim u razumijevanju oralnog

lihen, opisuje imunoreakciju kao patogenetski mehanizam u nastanku te bolesti.

### Literatura

- MORHEN VB. Cell-mediated autoimmune diseases of the skin: some hypotheses. *Medical Hypotheses* 1997; 49: 241-5.
- THORNHILL MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. *Acta Odontol Scand* 2001; 59 (3): 174-1747.
- BOISNIC S, FRANCES C, BRANCHET M-C, SZPIRGLAS H, CHARMPENTIER YL. Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: diagnostic and pathophysiologic aspect. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 462-5.
- HUNYADI J, SIMON MJR, KORNACHER J, HORNSTEIN OP. Decreased natural killer cell activity in lichen ruber planus. *Acta Derm Venerol (Stoch)* 1986; 66: 435-7.
- UETA E, UMAZUME M, YAMAMOTO T, OSAKI T. Leukocyte dysfunction in oral mucous membrane diseases. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 120-5.
- THOMAS DW, MATTHEWS JB, PRIME SS. Mucosal cell - mediated immunological changes associated with experimental graft-versus-host disease. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 145-50.
- SIMON MJR, HUNYADI J, FICKENTSCHE H, HORNSTEIN OP. Basic and interleukin-2-augmented natural killer cell activity in lichen planus. *Dermatologica* 1989; 178: 141-4.
- BIOČINA-LUKENDA D, CEKIĆ-ARAMBAŠIN A, SRDJAK-JORGIĆ K. Natural killer cells in oral lichen ruber. *Coll Antropol* 1998; 22: 83-8.
- BIOČINA-LUKENDA D, CEKIĆ-ARAMBAŠIN A. Specifičnosti fagocitne funkcije u oboljelih od oralnog lihen rubera (OLR-a). *Acta Stomatol Croat* 1998; 32: 158-9.
- LOMBARDI T, PHILIPPEAUX MM, HADENGUE A, SAMSON J, BORISCH B, RUBBIA-BRANDT L. Absence microchimerism in oral lichen planus (OLP): an in situ hybridisation study. *J Oral Pathol Med* 2001; 30 (7): 398-401.
- FEURMAN E, SANDBANK M. Lichen planus pemphigoides with extensive melanosis. *Arch Dermatol* 1971; 104: 61-7.
- BIOČINA-LUKENDA D, CEKIĆ-ARAMBAŠIN A. Limfocitna aktivnost kod oralnog lihen planusa. *Acta Stomatol Croat* 1993; 27(3): 327-31.
- 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.
- SUGERMAN PB, ROLLASON OA, SAVAGE NW, SEYMOUR GJ. Suppressor Cell function in oral lichen planus. *J Dent Res* 1992; 71(12): 1916-9.
- WALSH LJ, TSENG PW, SAWAGW W, SEYMOUR GJ. Expression of CDw29 and CD45RA antigens on epithelial cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 360-5.

16. RODRIGEZ-NUEZ I, BLANCO-CARRION A, GARCIA AG, REY JG. Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001; 91 (2): 180-8.
17. KONTTINENM YT, JUNGEL P, BERGROTH V, HAMPF G, KAMPPINEN P, MALMSTRÖM M. PHA stimulation of peripheral blood lymphocytes in oral lichen planus. Abnormality localised between interleukin-2 receptor ligand formation and gamma-interferon secretion. *J Clin Lab Immunol* 1989; 28: 33-7.
18. CHIAPPELLI F, KUNG MA, NGUYEN P, VILLANUEVAP, FARHADIN EA, EVERSOLE LR. Cellular immune correlates of clinical severity in oral lichen planus: preliminary association with mood states. *Oral Diseases* 1997; 3: 64-70.
19. AKASU R, FROM L, KAHEN H. Lymphocyte and macrophage subsets in active and inactive lesions of lichen planus. *Am J Dermatol Path* 1993; 15: 217-23.
20. SIMARK-MATTSSON C, BERGENHOLTZ G, JONTELL M, EKLUND C, SEYMOUR GJ, SUGERMAN PB, SAVAGE NW, DAHGREN UI. Distribution of interleukin-2, -4, -10, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta mRNA in oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 1999; 44 (6): 499-507.
21. 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.
22. GANDARA REY J, GARCIA GARCIA A, BLANCO CARRION A, GANDRA VILA P, RODRIGEZ NUNEZ I. Cellular immune alterations in fifty-two patients with oral lichen planus. *Med Oral* 2001; 6 (4): 246-62.
23. YOMAMOTO T, NAKANE T, OSAKI T. The mechanism of mononuclear cell infiltration in oral lichen planus: the role of cytokines released from keratinocytes. *J Clin Immunol* 2000; 20 (4): 294-305.
24. HASSEUS B, JONTELL M, BRUNE M, JOHANSSON P, DAHLGREN UI. Langerhans cells and T cells in oral graft versus host disease and oral lichen planus. *Scand J Immunol* 2001; 54 (5): 516-24.
25. OHTA Y, YONEMOTO K, ASAIT, YAGUCHI A. Lichen planus annularis: An immunohistochemical study. *J Dermatol* 1992; 19 414-9.
26. VERDICKT GM, SAVAGE NW, DODD NM, WALSH LJ. Expression of the CD54 (ICAM-1) and CD11a (LFA-1) adhesion molecules in oral mucosal inflammation. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 65-9.
27. YOMAMOTO T, OSAKI T, YONEDA K, UETA E. Cytokine production by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 309-15.
28. KIRBY AC, OLSEN I, FORTHING PM, PORTER SR. Expression of lymphocyte function-associated antigen-3 in oral lichen planus. *Oral Diseases* 1995; 1: 193-7.
29. KIRBY AC, CAHEN P, PORTER SR, OLSEN I. LFA-3 (CD58) mediates T-lymphocyte adhesion in chronic inflammatory infiltrates. *Scand J Immunol* 1999; 50 (5): 469-74.
30. ZHAO ZZ, SUGERMAN PB, ZHOU XJ, WALSH LJ, SAVAGE NW. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. *Oral Dis* 2001; 7 (4): 246-51.
31. LUNDSTRÖM JMC. Serum Immunoglobulina and autoantibodie in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 1985; 14: 259-68.
32. STANKLER L. Deficiency of Circulating IgA and IgM in adult patients with lichen planus. *Br J Dermatol* 1975; 93: 25-7.
33. JACYK WK, GREENWOOD BM. Serum immunoglobulins in Nigerian patients with lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 1978; 3: 83-4.
34. GRIFFITH M, KAUFMAN HS, SILVERMAN S. Studies on oral lichen planus I. Serum Immunoglobulins and complement. *J Dent Res* 1974; 53: 623-6.
35. SCHRÖDER H. Serum - Immunoglobuline bei Patient mit Lichen ruber planus der Mund schleimhaut. *Dtsch Zahnärztl Z* 1981; 36: 136-8.
36. CERNI C, EBNER H, KOKOSCHA E-M. Allgemeiner Immunostatus bei Patienten mit generalisiertem Lichen ruber planus. *Arch Derm Res* 1976; 256: 13-22.
37. SKLAVOUNOU AD, LASKARIS G, ANGELOPOULOS AP. Serumimmunoglobulins and complement (C3) in oral lichen planus. *Oral Surg* 1983; 55: 47-51.
38. NIGRAM PK, SHARMA L, AGRAWAL JK, SINGH G, KHURANA SK. Glucose tolerance studies in lichen planus. *Dermatologica* 1987; 58: 167-72.
39. BIOČINA-LUKENDA D, CEKIĆ-ARAMBAŠIN A, RABATIĆ S. Usporedba humoralne i sekretorne imunosti u oboljelih od oralnog lichen rubera (OLR). *Acta Stomatol Croat* 1998; 32: 158-9.
40. BAART de la FAILLE-KUYPER EH, BAART de la FAILLE H. An immunofluorescence study of lichen planus. *Br J Dermatol* 1974; 90: 365-71.
41. MORA RG, NESBITT LT, BRANTLEY LB. Lichen planus pemphigoides: clinical and immunofluorescent finding in four cases. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 331-6.
42. KONARD K, PEHAMBERGER H, HOLUBAR K. Ultrastructural localization of immunoglobulin and fibrin in lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 233-9.
43. ANDREIS I, TARADI M, ANDREIS A. Komplement-mehanizmi aktivacije, regulacija i biološka uloga. *Liječ Vjesn* 1986; 108: 200-9.
44. MORGAN BP, WALPORT MJ. Complement deficiency and disease. *Immunology Today* 1991; 12 (9) 301-6.
45. TAN RSH. Thymoma, acquired hypogammaglobulinemia, lichen planus, alopecia areata. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 196-8.
46. BERGER TG, DHAR A. Lichenoid photoeruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1994; 130: 609-13.
47. FICARRA G, FLATZ CM, GAGLIOTI D, PILUSO S, MILO D, ADLER-STORTHZ K. White lichenoid lesions of the buccal mucosa in patients with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 460-6.