

Orálny lichen planus – súčasný pohľad na etiopatogenézu, diagnostiku a skríning ochorenia

¹ MDDr. Viktor Rastislav Zbořil, ¹ MDDr. Kamila Csóková

¹ Katedra zubného lekárstva LF SZU Bratislava

Vedúci pracoviska: doc. MUDr. Juraj Deglovič, PhD., MPH

ABSTRAKT

Orálny lichen planus (OLP) je chronické zápalové ochorenie, s neistou etiológiou, postihujúce sliznice dutiny ústnej. Obvykle sa môžu striedať obdobia exacerbácií a remisií, ktoré môžu pretrvávajúť roky. Aj napriek tomu, že sa viacero štúdií venovalo potenciálnym etiologickým faktorom, patofyziológii, klinickej manifestácii a diagnostike, nebol doposiaľ dosiahnutý konsenzus v týchto oblastiach. Tento článok poskytuje prehľad súčasnej literatúry týkajúcej sa týchto aspektov OLP a snaží sa využiť tieto informácie pre pochopenie ochorenia, čo je potrebné pre správnu liečbu pacienta.

Kľúčové slová: orálny lichen planus, etiopatogenéza, diagnostika, skríning

ABSTRACT

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease affecting oral mucosa of uncertain etiology. It can vary between periods of exacerbation and remission, often persisting for several years. Although numerous studies were dedicated to the potential etiology, pathophysiological mechanisms, clinical manifestations and diagnostic criteria, no consensus on these topics has been reached yet. This article provides a comprehensive review of the current literature on these aspects of OLP and attempts to use these information to properly understand the disorder, which is essential for providing the treatment to the patient with OLP.

Key words: oral lichen planus, etiopathogenesis, diagnostics, screening

ÚVOD

Orálny lichen planus (OLP/ MLP = angl. mucosal lichen planus) je jedno z najčastejších ochorení, postihujúce sliznice dutiny ústnej. [1] Etiopatogeneticky je spájaný s dysreguláciou imunitného systému súvisiacou s vrodenými (cytokíny, komplement, NK lymfocyty, atď.) a získanými mechanizmami (CD4+, CD8+ T-lymfocyty) ako odpoveď na antigénny podnet a stres. [2] Hepatopatie, lieky a kontakt s dentálnymi materiálmi bývajú ako rizikový faktor spájané s lichenoidnou stomatitídou. [3] Terapia je zameraná na liečbu symptómov a potlačanie zápalu. [4] Jeho výskyt je popisovaný u 0,5 % až 2,2 % populácie, častejšie postihuje ženy. [5] V Európe je incidencia okolo 2 % a jazyk predstavuje 17 % orálnej lokalizácie. [6]

Podľa lokalizácie rozlišujeme formy LP: kožný, slizničný orálny, slizničný genitálny a kombinovaný. Súčasný postihnutie orálnej sliznice a genitálu sa u žien označuje ako vulvo-vagino-gingiválny syndróm, mužský náprotivok sa nazýva penogingiválny syndróm. [3]

V 25% prípadoch ide o postihnutie orálnej sliznice sui generis s rôznym stupňom postihnutia a u 50% pacientov s kožnými

prejavmi sa súčasne vyskytujú aj orálne prejavy. [1] Najčastejšie postihuje bukálnu sliznicu, jazyk a gingívu. V klinickom obraze dominuje výskyt Wickhamových strií alebo bielych papúl. [3] Existuje však značná variabilita klinického obrazu a časom môže dochádzať k zmene vzhľadu a aj symptómov popisovaných pacientom.

Andreasen rozdelil ochorenie na 6 základných foriem: retikulárna, papulárna, plakoidná, erozívna, atrofická a bulózna. [7]

V subjektívnych pocitoch pacienta existuje variabilita od symptomatológie minimálnej, kedy môže pacient udávať pocit cudzieho telesa na sliznici, až po silnú bolesť, pálenie, ťažkosti súvisiace s prijímaním potravy, rečou alebo vykonávaním hygieny dutiny ústnej. [4, 5] Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) kategorizovala slizničný orálny LP ako jednu z orálnych potenciálne malígnych porúch (OPMP), aj keď s potenciálne nízkym rizikom malignizácie. [8] Preto je dôležitý pravidelný monitoring pacienta. Podobné prejavy na sliznici môžu byť klasifikované ako lichenoidné reakcie súvisiace s medikamentóznou terapiou (lichenoid drug eruptions), kontaktné lézie (contact lessions) – v tesnom kontakte s dentálnymi materiálmi a lichenoidné manifestácie v rámci reakcie štepu voči hostiteľovi (GvHD = angl. graft vs. host disease). Ostatné prípady sú definované ako idiopatický lichen planus, ktorý nemá známu príčinu. [5]

V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné ho odlíšiť najmä od iných potenciálne malígnych ochorení.

METODIKA

Cieľom nášho textu je zosumarizovať súčasné základné poznatky o tomto ochorení s primárnym zameraním na etiopatogenézu, diagnostiku a skríning. Kriticky sme na základe kľúčových slov a ich kombinácií vyhodnotili zdroje z databáz PubMed, Science direct a Web of Science, s dostupnosťou plného textu v anglickom jazyku, za obdobie posledných 5 rokov.

ETIOPATOGENÉZA

Etiológia ochorenia nie je dodnes úplne objasnená. Väčšina autorov sa však zhoduje, že z dominujúcich faktorov hrá významnú úlohu imunitná dysregulácia zahŕňajúca autoreaktívne T-lymfocyty, žirné bunky a súčasnú expresiu HLA (MHC) II. triedy antigénmi, čo vedie k apoptotickej deštrukcii bazálnych keratinocytov. [3]

Lézie vznikajú na úrovni histopatogenézy dvomi mechanizmami: špecifický mechanizmus funguje tak, že doposiaľ neznámy podnet (podozrievaný je TNF) vyvolá diferenciáciu T-lymfocytov na cytotoxické CD8+ T-lymfocyty, ktoré rozpoznávajú špecifický antigén na bazálnych keratinocytoch, prezentovaný MHC II. Takto „označené“ keratinocyty sú prinútené k apoptóze. [2] Nešpecifický mechanizmus prebieha na princípe degranulácie mastocytov a aktivácie metaloproteináz (MMP = angl. matrix

metaloпротеinase), čo vedie k disrupcii bazálnej membrány, ktorá umožní prestup T-lymfocytov do epitelu. [3]

V komparatívnej štúdii z roku 2023, Bahrami a kol. poukázali na významnú úlohu IL-17 v patofyziológii, kde viaceré štúdie popisovali zvýšené hladiny IL-17 v sére a slinách pacientov s OLP. [9] Ako ďalší dominujúci etiologický faktor sa uvádza chronicky trvajúci stres, v tejto súvislosti sa stretávame u pacientov s depresiami, psychickou labilitou, nadmerne stresujúcim životným štýlom a kancerofóbiou. [10]

Pokiaľ sa však jedná o prejavy kontaktnej alergie, liekmi indukované lichenoidné reakcie alebo reakciu štetu proti hostiteľovi, označujú sa ako lichenoidné zmeny (OLL = angl. oral lichenoid lesions) a nepovažujú sa za OLP. [3, 5] Poliekové slizničné lichenoidné reakcie sa popisujú najčastejšie v terapii antihypertenziivami, nesteroidnými antireumatikami a antidiabetikami. [1]

KLINICKÝ OBRAZ

Priebeh ochorenia môže byť asymptomatický, no väčšinou prebieha chronicky s obdobiami remisie a exacerbácie. Klinická prezentácia je značne variabilná a v priebehu rokov môže dochádzať k zmenám vzhľadu a symptomatológie. [1, 5] V prípade asymptomatického priebehu býva ochorenie náhodným nálezhom pri preventívnej prehliadke.

V ústnej dutine sa ochorenie manifestuje rôznymi prejavmi, v závislosti od konkrétneho typu/ formy. Subjektívne sa môžu prejavovať pocity pálenia až bolesti, dokonca aj po kontakte s bežnou stravou. V takých prípadoch dochádza k výraznému obmedzeniu príjmu potravy, prehĺtania a vykonávania orálnej hygieny. Ďalšou charakteristikou OLP je symetrickosť a bilaterálny výskyt, unilaterálne prejavy sú považované za OLL. [5] Základnou morfou na sliznici je belavá papula, ako hyperkeratotická zmena epitelu orálnej sliznice. Papuly môžu byť solitárne, alebo splyvať do plochy či pruhov (obr. 1, obr. 2). [1] Na gingíve sa príznaky vyskytujú pomerne zriedka, väčšinou vo forme deskvativnej gingivitídy. [3]



Obr. 1: Susp. solitárna papulárna lézia na bukálnej sliznici (z archívu autorov)

Obr. 2: Susp. papulárne lézie splyvajúce do pruhových útvarov (z archívu autorov)

Bol popísaný celý rad foriem OLP, podľa niektorých autorov až 12 typov. [3] No za základnú klasifikáciu sa stále považuje Andreassenova klasifikácia z roku 1968 [7], ktorá rozlišuje 6 základných foriem OLP: retikulárna, plakoidná, papulárna (hyperkeratotické typy, ktoré môžu prebiehať takmer bez symptomatológie), atrofická/ erytematózna, erozívna (charakteristická výraznou symptomatológiou) a bulózna forma, ktorá býva zriedkavejšia. Andreassenova klasifikácia bola mnohými autormi odvtedy upravovaná, no v súčasnosti stále neexistuje konsenzus v klasifikácii OLP. [3, 5]

Forma **retikulárna** (tiež striátová, *lichen reticularis*) je typ OLP s charakteristickými tzv. Wickhamovými striami, predilekčne na

bukálnej sliznici. Je nebolestivý. Pacienti môžu mať pocit cudzieho telesa, alebo suchosti v danej lokalite. [3]

Plakoidná (tiež plaková) forma sa prejavuje ako homogénne belavé nepravidelnosti sliznice, pripomínajúce súvislý povlak/ bledú plochu. Zvyčajne sa vyskytuje na bukálnej sliznici, alebo dorzálnej ploche jazyka. [1, 8]

Papulárna forma (*lichen papularis*) pozostáva z malých belavých papúl v priemere 1-2 mm, prípadne s jemnými striami po okrajoch. Typickou lokalizáciou je bukálna sliznica a dorsum linguae. [3]

Atrofická forma (tiež erytematózna, *lichen atrophicus*) sa prejavuje zvyčajne difúznymi erytematóznymi léziami, prípadne s hyperkeratotickými striami po okrajoch typickými pre retikulárny typ. [8]

Erozívna (tiež ulcerózna, *lichen erosivus*) je často recidivujúca a rezistentná forma. Môže sa vyskytovať na mukokutánom rozhraní, alebo samostatne v ústnej dutine. Miestami môže pripomínať atrofický typ kvôli erytematóznym ložiskám, ktoré striedajú oblasti ulcerácie, prípadne tvorba pseudomembrán. Pacienti s týmto typom OLP pociťujú značnú bolestivosť po kontakte s kyslou či korenistou potravou a v procese domácej orálnej hygieny. [3, 8]

Zriedkavou formou je **bulózna** forma (*lichen bullosus/ vesiculobullosus*), ktorá môže pripomínať iné imunobulózne ochorenia, akými sú podskupiny pemphigus alebo pemphigoides. Po odstránení pluzgierov zostávajú na postihnutých miestach erózie až ulcerácie. [3, 8, 11]

Najbežnejším typom OLP je retikulárna forma (obr. 3 a 4), alebo erozívna forma (obr. 5 a 6). Menej často sa stretávame s formou atrofickou, plakoidnou alebo bulóznou formou. Spolu s aftóznou stomatitídou je OLP jedným z najčastejších slizničných ochorení postihujúcich ústnu dutinu. [11]



Obr. 3 a 4: Susp. retikulárna forma u referovaného pacienta (z archívu autorov)



Obr. 5 a 6: Klinický nález histologicky potvrdennej erozívnej formy OLP u rovnakej pacientky (z archívu autorov)

SKRÍNING A DIAGNOSTIKA

Pomerne nedávno sa začala diagnosticky používať tzv. priama orálna mikroskopia, ktorá označuje použitie dermatoskopu na hodnotenie slizničných povrchov. Jej využitie v praxi je stále pomerne limitované, nakoľko neexistuje dostatok publikovanej literatúry o jej použití v rámci ústnej dutiny. [12] Pre skríning orálnej sliznice sa zdá byť vhodnou a dostupnou metódou, podobne ako v dermatovenerológii.

Klinická štúdia z roku 2014, porovnávala slizničné lézie u 30 pacientov s diagnostikovaným erozívnym OLP metódou priamej orálnej mikroskopie. [12] Hodnotila farbu lézie, povrch, ohraničenie a obraz subepiteliálnych kapilár. Dospela k názoru, že stanovenie subepiteliálnych krvných ciev sa ukázalo ako najspoľahlivejší prognostický parameter z hľadiska prítomnosti dysplastických zmien. [12]

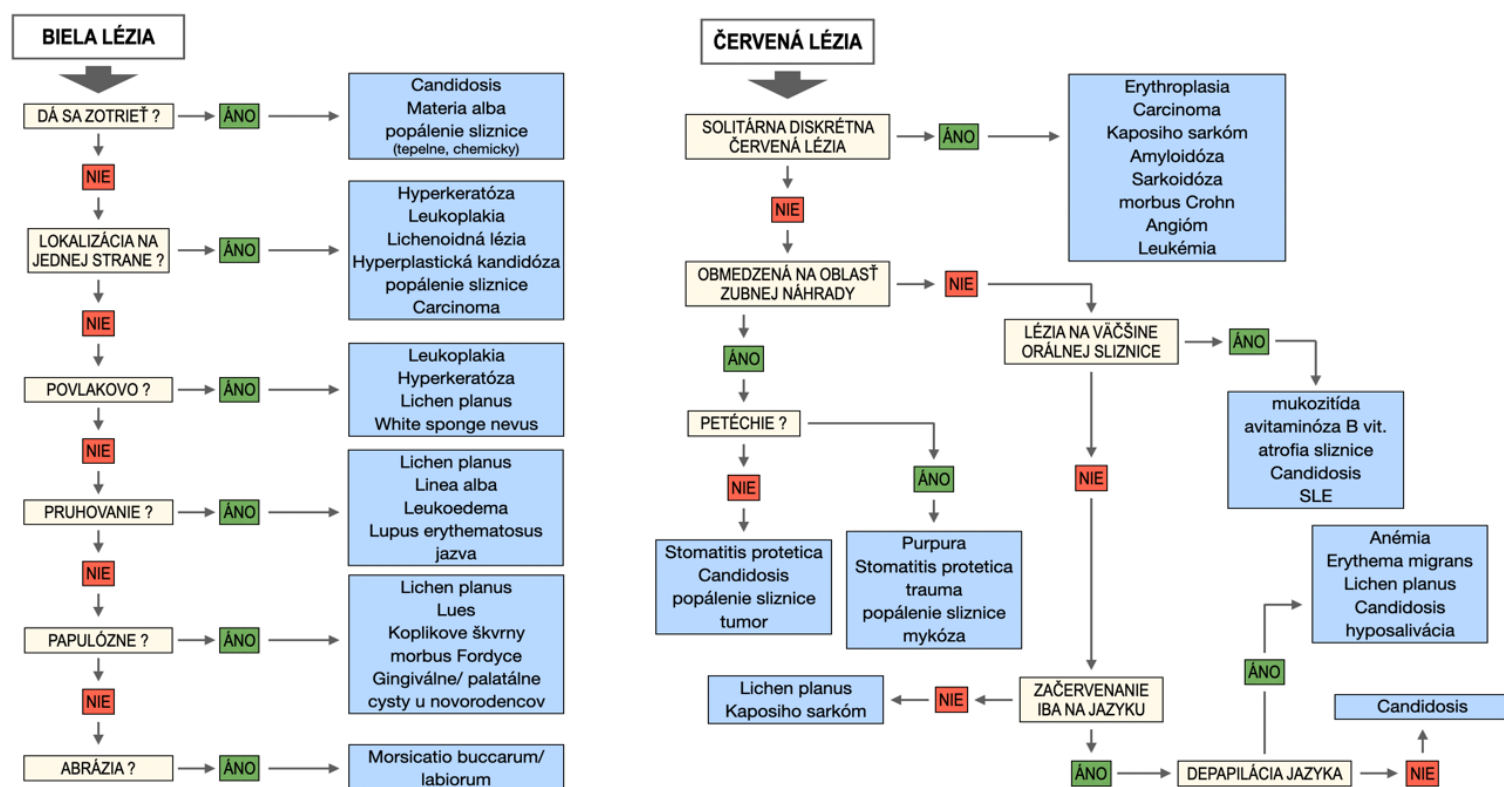
Z ďalších dostupných metód skríningu môžeme využiť doplnkové technológie, akými sú napríklad vitálne farbenie toluidínovou modrou podľa protokolu (konvenčné farbenie tkaniva), chemiluminiscenčné osvetlenie sliznice (ViziLite®), orálna cytológia, alebo fluorescenčná spektroskopia (VELscope®). Fluorescenčná spektroskopia funguje na princípe vizualizácie

môcku v rámci diferenciálnej diagnostiky OPMP je možné využiť schémy vypracované podľa Scully, 2013 (obr. 7 a 8).

Všeobecne odporúčaným postupom pre potvrdenie klinickej diagnózy OLP alebo OLL zostáva histopatologická verifikácia na základe biopsie, doplnená prípadne priamou imunofluoresenciou (DIF). [5] DIF so senzitivitou 75% je obzvlášť nápomocná v odlíšení erozívnej, prípadne bulóznej formy OLP od imuno-bulóznych ochorení, ako je pemphigus vulgaris alebo mukóznym pemphigoid, ktoré majú podobné klinické príznaky. Spolu s anamnézou a riadnym klinickým vyšetrením je základným pilierom kompletnej diagnostiky a zhodnotenia potenciálneho malígneho ochorenia. [5, 11]

Nakoľko biopsia predstavuje najspoľahlivejší spôsob priameho dôkazu histologickej abnormality epiteliálnych buniek, ADA (American Dental Association) vypracovala v roku 2017 usmernenie na triedenie pacientov pre určenie potreby biopsického vyšetrenia.

OLP by sa mal odlišiť aj od iných lichenoidných lézií (OLL), vrátane lichenoidných liekových reakcií a reakcie štetu proti hostiteľovi. Znaky a symptómy týchto porúch napodobňujú OLP, no v tomto prípade biopsia môže mať obmedzenú hodnotu, pre-



Obr. 7 a 8: Algoritmus pri diagnostike bielych a červených slizničných lézií (preložený podľa Scully, 2013)

tkaniva vykazujúceho abnormalitu stratou prirodzenej autofluorescencie. Táto metóda je užitočná pri detekcii lézií, ktoré nie je možné ľahko spozorovať aspekciou pri vyšetrení a rovnako môže pomôcť pri rozlíšení okrajov lézie pri biopsii. [13] U pacientov s dysfáciou alebo odynofágiou zvážime odoslanie ku gastroenterológovi, pre vylúčenie LP pažeráka.

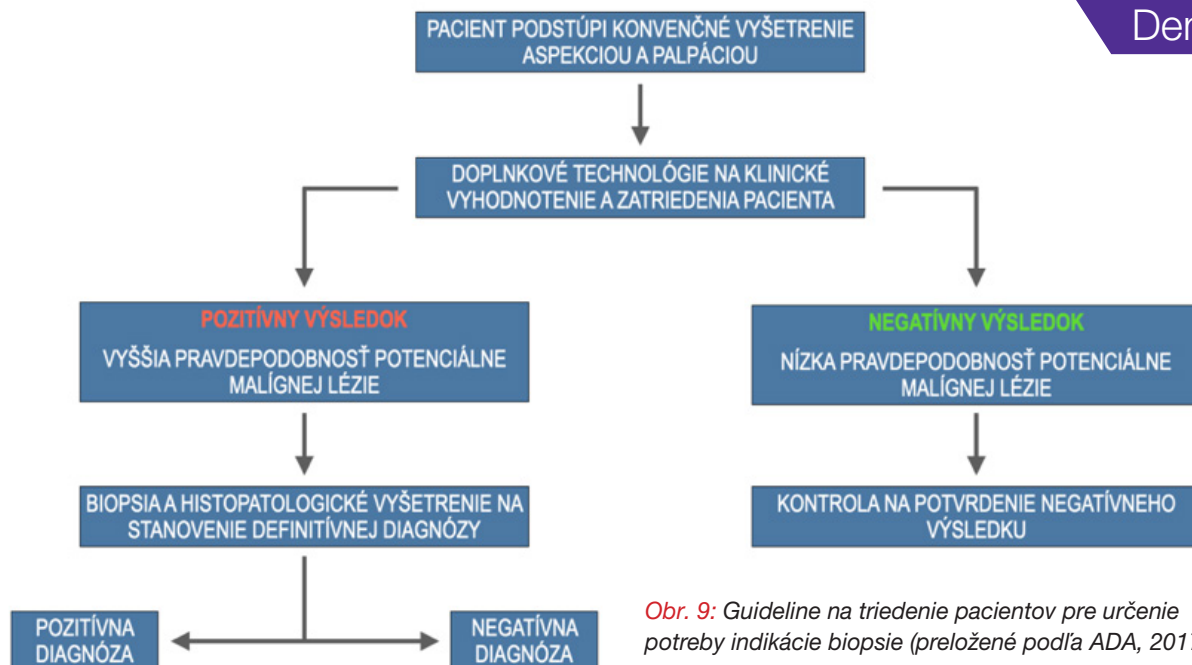
DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

V rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné vylúčiť iné OPMP pripomínajúce OLP, ktoré sa líšia zväčša priebehom, no hlavne konečnou prognózou. [5] V praxi sa môžu hyperkeratotické typy OLP mylne zameniť za leukoplakiu, nakoľko zväčša prebiehajú asymptomaticky. [13] Obzvlášť pri plakoidnej forme ochorenia, kedy hyperkeratotická lézia tvorí súvislú belavú plochu. Ako po-

tože histopatologické znaky sú podobné OLP. Na potvrdenie diagnózy je dôležitá spomínaná priama imunofluorescencia. [11] Americká akadémia orálnej a maxilofaciálnej patológie (AAOMP) navrhla v roku 2016 súbor diagnostických histopatologických kritérií v snahe vylúčiť iné lichenoidné lézie od OLP a zlepšiť tak presnosť diagnózy. Navrhované mikroskopické kritériá zahŕňajú: hyperkeratózu, pásmovú zónu lymfocytárneho infiltrátu na rozhraní epitelu a lamina propria, akantózu, prítomnosť charakteristických koloidných Civattových teliesok s absenciou epitelovej dysplázie a verukózných zmien. [3]

DISKUSIA

OLP je charakterizovaný opakujúcimi sa epizódami a vyžaduje nepretržité sledovanie. V súčasnosti nie je k dispozícii žiadna



Obr. 9: Guideline na triedenie pacientov pre určenie potreby indikácie biopsie (preložené podľa ADA, 2017)

kuratívna liečba a existuje potenciálne riziko malígnej transformácie, aj z dôvodu ktorej je nutné vytvoriť v diagnostickom menežmente štandardné postupy.

Tak isto neexistuje konsenzus týkajúci sa klasifikácie OLP. Ochorenie býva delené na základe klinických foriem, alebo toho či je prebieh symptomatický alebo asymptomatický. Aj v tomto smere by podľa nášho názoru malo prísť k zjednoteniu názorov, pre uľahčenie práce lekárov v oblasti menežmentu pacientov postihnutých OLP. V záujme zjednodušenia je jedným z prístupov kategorizovať OLP na základe stupňa postihnutia ako mierne, stredné alebo ťažké. [11] Existujú však faktory ovplyvňujúce subjektívne vnímanie pacienta, kedy môže dochádzať k odchýlkam, čo by mohlo ovplyvniť menežment ochorenia. Ďalšou možnosťou je deliť ochorenie podľa prítomnosti príznakov. [11] Toto delenie však neodlišuje rôzne klinické varianty. Zatiaľ čo napríklad retikulárny a papulárny variant môžu byť asymptomatické, niektoré iné varianty sa môžu prejaviť premenlivým neprijemným pocitom pálenia, ktorý sa zhoršuje s niektorými kyslými jedlami a nápojmi, ako aj pri vykonávaní hygieny dutiny ústnej. [11]

OLP môže ovplyvniť bežný život pacientov trpiacich týmto ochorením. Bola preukázaná súvislosť s poruchami spánku, ktoré viedli k psychiatrickým poruchám ako sú depresia a úzkosť, s ovplyvnením kvality života a s úrovňou vnímaného stresu [14] Ako dôvod boli spomínané zvýšené hladiny kortizolu v slinách a/alebo v moči, ktoré zodpovedali zvýšenej úzkosti a depresívnym stavom. [15]

ZÁVER

Rôzne klinické podtypy orálneho lichen planus vyžadujú vhodnú symptomatickú liečbu. Aj v súčasnej dobe je aplikácia kortikosteroidov považovaná za zlatý štandard v terapii OLP. Diskutované sú aj ďalšie možnosti farmakologickej terapie aj nefarmakologických intervencií. V poslednej dobe sa objavujú štúdie popisujúce klinické výsledky alternatívnej farmakologickej liečby refraktérneho OLP, ako napríklad s použitím inhibítorov kalcineurínu, biologickej liečby anti-IL17, anti-IL23 a inhibítormi Jánusových kináz (JAKI). [12] Cieľom liečby však naďalej zostáva zmiernenie symptómov a predĺženie obdobia remisie. Mimo farmakologickej terapie môžeme použiť aj nefarmakologickú intervenciu, z nej najčastejšie nízkofrekvenčné lasery.

V prípade slizničného orálneho typu OLP s asymptomatickým priebehom, je dôležitá observácia pacienta. Pacienti so symptomatickým priebehom OLP spadajú do kompetencie zubného lekára – parodontológa, prípadne stomatochirurga. V oboch prípadoch je vhodným doplnkovým nástrojom fotodokumentácia.

U pacientov, u ktorých sa súčasne vyskytujú aj kožné prejavy, je nevyhnutná spolupráca s dermatológom.

Tak ako dochádza k rozvoju terapeutických možností ochorenia, by malo dôjsť aj k zjednoteniu a rozvoju v oblasti odporúčaní a štandardných postupov menežmentu pacienta s OLP.

Korešpondujúci autor: MDDr. Viktor Rastislav Zbořil
Katedra zubného lekárstva LF SZU,
Limbová 12, 833 03 Bratislava, viktor.zboril@szu.sk

LITERATÚRA

1. IZAKOVIČOVÁ HOLLÁ, Lydie; FASSMANN, Antonín. Repetitorium onemocnění sliznice ústní dutiny. (Vybrané kapitoly). Masarykova univerzita, 2011, s 46 – 47, Brno, ISBN 978-80-210-5447-9.
2. GIULIANI, Michele, et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. Oral diseases, 2019, 25.3: 693-709.
3. ŠEDÝ, Jiří. Kompendium stomatologie. Stanislav Juhaňák-Triton, 2016, s 785 – 788, Praha, ISBN 978-80-7553-220-6.
4. RAJ Grace, Raj Mary. Oral Lichen Planus. [Updated 2023 Feb 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578201/>
5. JANOVSÁ, M., et al. PROBLEMATIKA ORÁLNÍHO LICHEN PLANUS-NYNĚJŠÍ POHLED. Česká stomatologie a praktické zubní lékařství, 2019, 119.4: 100-111.
6. Timková, Silvia a kol.: Ochorenia jazyka. JES SK, s.r.o., 2016, s 68 – 70, Košice, ISBN 978-80-88900-88-7
7. ANDREASEN, J. O. Oral lichen planus: I. A clinical evaluation of 115 cases. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1968, 25.1: 31-42.
8. MANCHANDA, Yashpal, et al. Oral Lichen Planus: An Updated Review of Etiopathogenesis, Clinical Presentation, and Management. Indian Dermatology Journal, 2024, 15.1: 8-23.
9. AGHA-HOSSEINI, Farzaneh; MOOSAVI, Mahdih-Sadat; BAHRA-MI, Hosna. A Systematic Review of Interleukin-17 in Oral Lichen Planus: From Etiopathogenesis to Treatment. Clinical Medicine & Research, 2023, 21.4: 201-215.
10. ADAMO, D., et al. Sleep disturbances, anxiety and depression in patients with oral lichen planus: a case-control study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2015, 29.2: 291-297.
11. SHAVIT, Eran; KLIEB, Hagen; SHEAR, Neil H. Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. F1000Research, 2020, 9.
12. DIDONA, Dario, et al. Therapeutic strategies for oral lichen planus: State of the art and new insights. Frontiers in medicine, 2022, 9: 997190.
13. RADWAN-OCZKO, Małgorzata, et al. Psychopathological profile and quality of life of patients with oral lichen planus. Journal of applied oral science, 2018, 26: e20170146.
14. MANCZYK, Barbara, et al. Evaluation of depression, anxiety and stress levels in patients with oral lichen planus. Journal of oral science, 2019, 61.3: 391-397.
15. Scully, C. et al.: Pocketbook of oral disease. Elsevier, 2013, s 73, 88, 363 – 364, ISBN 978-0-7020-4649-0.