

Pregledni članak

PROTOKOL U DIJAGNOZI ORALNOG LIHEN PLANUSA (OLP) I ORALNE LIHENOIDNE REAKCIJE (OLR)

Ana Cekić-Arambašin

Umirovljeni redoviti profesor u trajnom zvanju
Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska.

Autor za korespondenciju:
Ana Cekić- Arambašin
Zelenjak 70, 10 000 Zagreb
ana.cekic.arambasin@gmail.com

Lektor za B/H/S: Zdenka Pejić
Lektor za engleski jezik: Naida Kaltak

Sažetak

Cilj: Na temelju anamneze, kliničkih slika i patohistoloških nalaza diferencirati oralni lihen planus (OLP) od oralne lihenoidne reakcije (OLR), OLP i OLR su prekancerozne lezije koje treba tretirati prema protokolima. *Pozadina:* Etiologija OLP-a je nerazjašnjena. Njegovu nastanku pogoduju sistemni i lokalni čimbenici. Sistemni čimbenici su: genetska predispozicija, stress, metabolički poremećaji (diabetes mellitus), hipertenzija, hepatopatije, gastrointestinalni poremećaji i lijekovi. Lokalni čimbenici su: infekcije adhezivnim bakterijama, galvanizam, mehaničke i kemijske ozljede oralnih sluznica. Sistemni čimbenici stvaraju predispoziciju za djelovanje lokalnih oralnih mehanizama, koji dovode do imunološkog poremećaja u oralnoj sluznici. Etiologija OLR-a vezana je za lijekove, dentalne restorativne materijale i zubni plak. *Metode:* Limitiran broj reference o OLP-u i OLR-u vezan za epidemiologiju, etiologiju, patohistološke i histokemijske nalaze, kliničke slike, diferencijalnu dijagnozu i terapiju kao i vlastita klinička iskustva o ovim kliničkim entitetima su prezentirana. *Diskusija:* Kritički analizirane reference uz vlastita klinička iskustva o OLP-u i OLR-u detaljno su elaborirana u svrhu pristupačnosti stomatolozima primarne i specijalističke stomatološke prakse kao i liječnicima obiteljske medicine kako bi ih koristili u svakodnevnom radu s pacijentima prema datom protokolu. *Zaključak:* U diferenciranju OLP-a i OLR-a treba u anamnezi dobro analizirati sistemne i lokalne čimbenike koji pogoduju njihovom nastanku; u kliničkom nalazu obratiti pozornost na lokaciju lezija da li je bilateralna ili unilateralna, solitarna ili difuzna; u patohistološkoj i histokemijskoj slici atrofija epitela (epidermisa), zupci poput pile karakteristični su za OLP. Hiperkeratoza epitela, duboka infiltracija u vezivnom tkivu (dermisu), povećan broj degranuliranih mastocita u retikularnom sloju kao i njihov omjer prema totalnom broju mastocita; povećani su TNF-alfa i broj kapilara kod OLR-a. Neki podaci upućuju da je OLR skloniji malignoj alteraciji nego OLP. Postupiti prema Protokolu o diferencijalnoj dijagnozi i terapiji koji treba provesti prema shemama 1. i 2.

Ključne riječi: oralni lihen planus, oralna lihenoidna reakcija, protokol.

UVOD

Oralni lihen planus (OLP) i oralna lihenoidna reakcija (OLR) česte su bolesti sluznice usta. To su različite oralne bolesti, koje su po kliničkim kriterijima vrlo slične, te predstavljaju dijagnostičke i terapijske dileme. Usporedbom poznatih etioloških faktora i dijagnostičkih parametara, moguće je uočiti razlike između ovih klinički sličnih bolesti i izbjeći greške u postupcima s pacijentima (1). Zbog, do sada, nedefinirane etiologije ovih bolesti mnogi se sistemski poremećaji povezuju, posebno sa oralnim lihenom. Stoga je u dijagnostici ovih bolesti, kao i njihovom liječenju potrebna interdisciplinarna suradnja liječnika različitih područja medicine. Zajednička karakteristika ovih bolesti su imunološki poremećaji (2, 3). OLP je bolest nepoznate etiologije koja je posredovana T-limfocitima na, još uvijek, nepoznati antigen. Za razliku od OLP-a, oralne lihenoidne reakcije (OLR) su često povezane s poznatim etiološkim faktorom poput reakcije na lijekove, dentalne ispune i plak (4).

Cilj

Oralni lihen planus kao i oralna lihenoidna reakcija svrstavaju se u oralne prekanzeroze. Navedeni podaci o oralnom lihenu i lihenoidnoj reakciji, kao i mišljenja različitih autora o ovim bolestima, ukazuju na potrebu protokola koji predstavlja važeće stavove i preporuke, kako bi se povećala djelotvornost dijagnostičkih i terapijskih postupaka kod ovih bolesti (5, 6).

Definicije

Oralni lihen planus (OLP) je kronična, upalna, mukokutana, autoimuna bolest oralnih sluznica i kože. Može se javiti samo na sluznici usta ili zajedno sa pojavom kožnih lezija. Bolest zahvaća i druge sluznice: farinksa, genitalija i perianalne regije. Rijetko se javlja na konjuktivi i sluznici ezofagusa (7).

Oralne lihenoidne reakcije (OLR) ili oralne lihenoidne lezije (OLL) patološke su promjene oralne sluznice, koje se javljaju sa sličnim kliničkim znakovima i histopatološkim karakteristikama kao i OLP. Radi se o kroničnoj upalnoj, alergijskoj bolesti oralne sluznice. Iako se u literaturi oralna lihenoidna reakcija i oralni lihen planus svrstavaju u istu bolest, recentne studije pokazuju da je oralna lihenoidna reakcija zasebna bolest (8).

METODE

U ovoj publikaciji korišten je limitiran broj referenci kao i vlastita klinička iskustva o ovim kliničkim entitetima. Oni su elaborirani i prezentirani preko aspekata: epidemiologije, etiologije, imunopatogeneze, patohistologije - histokemije, dijagnoze, diferencijalne dijagnoze, maligne alteracije i terapije.

DISKUSIJA

Kritički sagledane reference uz vlastita klinička iskustva o OLP-u i OLR-u detaljno su analizirana u svrhu pristupčnosti stomatolozima primarne i specijalističke stomatološke prakse kao i liječnicima obiteljske medicine kako bi ih koristili u svakodnevnom radu s pacijentima prema datom protokolu.

Epidemiologija

OLP zahvaća 1-3% opće populacije. Demografski podatci pokazuju razlike u prevalenciji od 0,5-2,6%. Bolest se pojavljuje u svim etničkim skupinama. Zahvaća srednju i stariju dob u rasponu od 30 do 70 godina, najčešće od 50 do 65 godina (9). Žene oboljevaju češće (oko 60 do 66% oboljelih) od muškaraca. U istraživanjima na populaciji oboljelih u Hrvatskoj je odnos učestalosti OLP-a bio žene : muškarci – 72,3 : 27,7% (10, 11).

Nema relevantnih podataka u literaturi o prevalenciji OLR-a. Epidemiološki podatci su neujednačeni. Bolest zahvaća osobe oba spola, češće srednje dobi i tendencijom povećanja s godinama, većim brojem restorativnih zahvata na zubima i uzimanjem lijekova u srednjoj i starijoj dobi, a veća je učestalost kod žena (3, 8,12).

Etiologija

Unatoč brojnim istraživanjima oralnog lihen planusa, precizna etiologija u mnogim slučajevima ostaje nerazjašnjena (13). Postoje predisponirajući čimbenici koji se mogu povezati s pojavom OLP-a (14). Nastanku bolesti pogoduje genetska predispozicija za oralni lihen planus. Ona se povezuje s prisutnim antigenima tkivne snosljivosti HLA (15, 16). Istraživanja prisutnosti HLA antičjela kod osoba oboljelih od OLP-a, pokazala su frekventnije pojavljivanje Aw19, A28, B15, B18, Dr3 i DR4 (17).

Stress je važan etiološki faktor oralnog lihen planusa. Istraživanja ove povezanosti su pokazala statistički značajne razlike nađene u psihološkom profilu pacijenata sa OLP-om, koji su skloni depresiji i anksioznosti (18). Kod kroničnih jetrenih bolesti dokumentirana je povezanost pojave OLP-a, posebno kod autoimunih jetrenih bolesti, primarne bilijarne ciroze i kroničnog aktivnog hepatitisa. Druge kronične jetrene bolesti, Wilsonova bolest, hemokromatoza, deficijencija α 1-antitripsina, smatraju se potencijalnim etiološkim faktorima OLP-a (19, 20, 21).

Postoji nerazjašnjena povezanost oralnog lihen planusa i hepatitisa C. Rezultati istraživanja pokazuju da je u populaciji HCV pozitivnih osoba prevalencija OLP-a generalno veća od očekivane. Ona iznosi od 1,65 do 20%, u području zemalja Mediterana, posebno Portugala, Španjolske i Italije. Kod talijanskih pacijenata nađena je veza između HLA-DR5 i hepatitisa C (22, 23). Povezanost hepatitisa C i pojave oralnog lihen nje pronađena u populaciji sjevernoeuropskih zemalja (24).

Metabolički poremećaji kao dijabetes mellitus, također se svrstavaju u skupinu predisponirajućih faktora, kao i gastrointestinalne bolesti, posebno ulcerozni kolitis (25).

Razvoju oralnog lihenusa pogoduju lokalni predisponirajući faktori: lokalne iritacije, pušenje, loša oralna higijena i parodontne bolesti produžuju kronicitet bolesti i uzroci su pojave recidiva. Mehaničke ozljede izazvane frikcijom vlastitim ili protetskim zubima potenciraju razvoj erozivnog lihenusa, posebno na bukalnoj sluznici i rubovima jezika (15). Deskvamativni gingivitis je često erozivna forma OLP-a, može biti pogoršan i lošim načinom četkanja zuba. (1). Triger za oralnu lihenoidnu reakciju, mogu biti određeni sistemski i lokalni faktori. Određene vrste lijekova koji se koriste u sistemske terapiji raznih bolesti, mogu izazvati reakcije na oralnoj sluznici sa manifestacijom lihenoidne lezije. Lijekovi protiv hipertenzije, betablokatori, tiazidni diuretici, inhibitori enzima angiotenzin konvertaze, blokatori kalcijevih kanala; antimalariji kinin i kinidin; sulfonil urea; soli zlata; nesteroidni antiupalni lijekovi, indometacin, fenilbutazon, ketokonazol. Svi oni mogu biti uzroci erozivnih lihenoidnih lezija; litij antidepresiv; imunosupresivni lijekovi kao ciklosporin, penicilamin, alopurinol (6, 26, 27). Dentalni materijali kao lokalni uzroci lihenoidne oralne reakcije najčešće su amalgam i drugi metali koji se koriste u restorativnoj stomatologiji, protetskoj rehabilitaciji ili ortodontskoj terapiji (4, 28, 29). Triger u nastanku OLR-a mogu biti žvakaće gume, bomboni, vodice za usta i zubne paste u čijem su sastavu sredstva za poboljšanje okusa cinamon, mentoli ili pepermint. Žvakanje betela (čiji je glavni karcinogen areka orah) koji koristi oko 600 milijuna ljudi, uglavnom u Aziji i njihovi emigranti u drugim zemljama svijeta, izaziva OLR (30).

Imunopatogeneza

U imunopatogenezi OLP-a sistemni poremećaji stvaraju predispoziciju za nastanak lokalne autoimune reakcije, koja je potaknuta antigenom stimulacijom bazalnih stanica, koje su ciljne stanice kod OLP-a (31). Lodi i sur. imaju hipotezu o imunopatogenezi OLP-a. Antigen prezentirajuće stanice i bazalni keratinociti mogu biti aktivirani virusnom infekcijom, bakterijskim produktima, mehaničkom traumom, sistemnim lijekovima, kontaktnom preosjetljivošću ili nedefiniranim agensom, što pokreće autoimunu reakciju (32).

Kod osoba koje su senzibilizirane dugotrajnom izlaganju lijekovima i dentalnim materijalima, osobito amalgamima, mogu nastati lihenoidne reakcije oralne sluznice, stanično posredovanom kontaktnom preosjetljivošću. Ciljne stanice mogu biti površne i bazalne epitelne stanice. Restorativni dentalni materijali oslobođanjem vlastitih čestica (hapteni) mogu izmijeniti antigenost bazalnih keratinocita, pa nastaje kontaktna reakcija preosjetljivosti. To dokazuje pozitivan patch test kod nekih osoba s lihenoidnom erupcijom (33, 34).

Patohistologija i histokemija

Patohistološka dijagnoza kod OLP-a pokazuje hiperparakeratozu, hiperortokeratozu, odebljanje granulomatoznog sloja, akantozu spinoznog sloja i normalnu epitelnu maturaciju; vakuolarna i likvefakcijska degeneracija može dovesti do nestanka bazalnog sloja; nastaju nazubljeni izdanaci lamine proprije (zupci poput pile) prema epitelu. Prisutan je subepitelni vrpčasti gusti T- stanični limfocitni infiltrat CD4 i CD8; mastociti prisutni u subepitelnom infiltratu djelomično su degenerirani; koloidna tjelešca predstavljaju apoptotične keratinocite. Promjene u epitelu tipičan su dijagnostički pokazatelj za OLP (35, 36).

U dijagnostici OLP-a pokazatelji infiltrata u vezivu (dermisu) važniji su nego u epitelu (epidermisu), (37). U epitelu je prisutna hiperkeratoza i atrofija. U vezivu (dermisu) prisutan je upalni infiltrat u svim dijelovima i slabo je definirana granica u subepitelijalnoj zoni. Miješani celularni infiltrat sastoji se od obilno prisutnih plazma stanica, neutrofila, eozinofila i mastocita. Povećan je broj kapilara i prisutan je fokalni perivaskularni infiltrat, infiltrat mastocita, koji su degranulirani. Veći je broj TNF-a pozitivnih degranuliranih mastocita u vezivu (38, 39, 40).

Dijagnoza

Dijagnoza se kod oralnog lihenosa osniva na anamnezi i kliničkom nalazu. Iako su oni kompleksni, jer se klinički razlikuju tipovi OLP-a, ali postoje zajedničke karakteristike bolesti, kao bilateralna pojava bijelih keratotičnih površina na eritematuznoj podlozi, s erozijama ili bez njih, pojave ulceracija, rjeđe vezikula i bula. Promjene su tipično lokalizirane na obraznoj sluznici, dorzumu jezika, gingivi. Bolest se može pojaviti na koži i genitalnim sluznicama. Uzimanje biopsijskog uzorka s oboljele sluznice u svrhu histopatološkog nalaza je značajan u dijagnostici oralnog lihenosa od lihenoidne reakcije i drugih oralnih bolesti (35). Neophodna je biopsija u slučajevima kod kliničke pojave ulceracija i atipičnih eritema. Biopsija s pratećim histopatološkim nalazom pomaže pri dijagnosticiranju celularnih atipija kao što je displazija, kao i u dijagnostici maligne transformacije OLP-a. (35, 36, 41). Ako je klinički nalaz suspektan na imunobulozne bolesti potreban je nalaz direktne imunofluorescencije (6, 36). Mikrobiološki uzorci, kao bris za kulturu, korisni su kod klinički suspektne kandidijaze koja se često pojavljuje uz liječenje kortikosteroidima (42). Ukoliko se anamnestički dođe do informacija o mogućoj sisternoj bolesti, koja se svrstava u predisponirajuće faktore oralnog lihenosa, potrebno je uputiti pacijenta specijalisti područja u koji spada dotična bolest.

Lihenoidne reakcije javljaju se na oralnoj sluznici kao upalne promjene, hiperkeratotične i erozivne lezije. One se najčešće javljaju solitarno u dodiru sa zubima i restorativnim materijalima i to na mjestu kontakta. Difuzne lezije javljaju se kod uzimanja lijekova. One su asimetričnog položaja najčešće na obraznoj sluznici, rjeđe na jeziku, usnama, nepcu i gingivi. Javljaju se bez simptoma, ili s blažim

simptomima peckanja i osjećaja hrapavosti sluznice. Kožne lezije mogu se javiti paralelno s onima na oralnoj sluznici kod primjene određenih lijekova (6, 43, 44). Dijagnoza se kod OLR-a postavlja na osnovi anamneze, kliničke slike, biopsije, histopatološkog i histokemijskog nalaza, indirektnom imunofluorescencijom i testiranjem kožnim patch testom (45). Postoje još uvijek podijeljena mišljenja o vrijednosti kožnog testiranja u dijagnostici (6). Indirektna imunofluorescencija koristi se za dokazivanje cirkulirajućih protutijela kod suspektne reakcije na lijekove i u svrhu diferencijalne dijagnostike.

Diferencijalna dijagnoza

Više oralnih i sistemskih bolesti dolazi u obzir u diferencijalnoj dijagnozi OLP-a, zbog sličnih karakteristika, pojave bijelih naslaga, upale oralne sluznice, erozija i ulceracija. Najčešće je teško razlikovati OLP i OLR, na sistemsku primjenu lijekova i lokalnu iritaciju sluznice. Slijede, kronična reakcija oralne sluznice na presadak (Graft Versus Host Disease - GVHD), oralne promjene kod diskoidnog i sistemskog lupus eritematosus-a, nespecifične oralne kronične ulceracije, oralna kandidijaza, leukoplakija, vlasasta leukoplakija, pemfigoid mukozne membrane, pemfigus, genodermatoze, bijeli spužvasti nevus, morsikacija oralne sluznice (6).

Maligna alteracija

Određivanje potencijala maligne alteracije u osoba s OLP-om je komplicirano s poteškoćama u dijagnostici OLP-a, zatim u diferenciranju OLP-a od OLR-a i fenomenom kojim premaligne lezije pokazuju lihenoidne karakteristike (4, 46-49). Fitzpatrick i sur. (50) pokazali su u meta-analizi gdje je bilo 16 istraživanja na 7.806 pacijenata s OLP-om, od kojih je 85 razvilo oralni karcinom. Od 125 pacijenata s OLR-om kod četvorice se razvio oralni karcinom. Ukupna stopa maligne alteracije bila je 1,09% za OLP i 3,2% za OLR. Prosječna dob pacijenata u trenutku nastanka karcinoma bila je 60,8 godina i češće se javljala u žena, a najčešća lokalizacija bio je jezik. Prosječno vrijeme od dijagnoze do nastanka oralnog karcinoma bilo je 51,4 mjeseca. Mares i sur. (51) analizirali su 32 pacijenta (8 s OLP-om i 24 s OLR-om) koje su pratili tijekom 164 mjeseca nakon prve posjete. Oboljeli od OLP-a nisu razvili oralni karcinom dok su dva pacijenta iz skupine OLR-a razvili oralni karcinom jedan nakon 45 i drugi nakon 143 mjeseca praćenja njihovih lezija. I kod OLP-a i kod OLR-a potrebno je provoditi redovne preglede u kontroli liječenja i dva puta godišnje kontrolni pregled nakon završenog liječenja (6).

Terapija

Klinički oblici oralnog lihena određuju pristup liječenju. Pacijenti s retkularnom formom često nemaju simptome ili su oni vrlo blagi (hrapavost, suhoća), ne zahtijevaju liječenje, samo opservaciju sa kontrolnim pregledima. Ulcerativne, eritematozne i bulozne forme oralnog lihena javljaju se sa simptomima pečenja

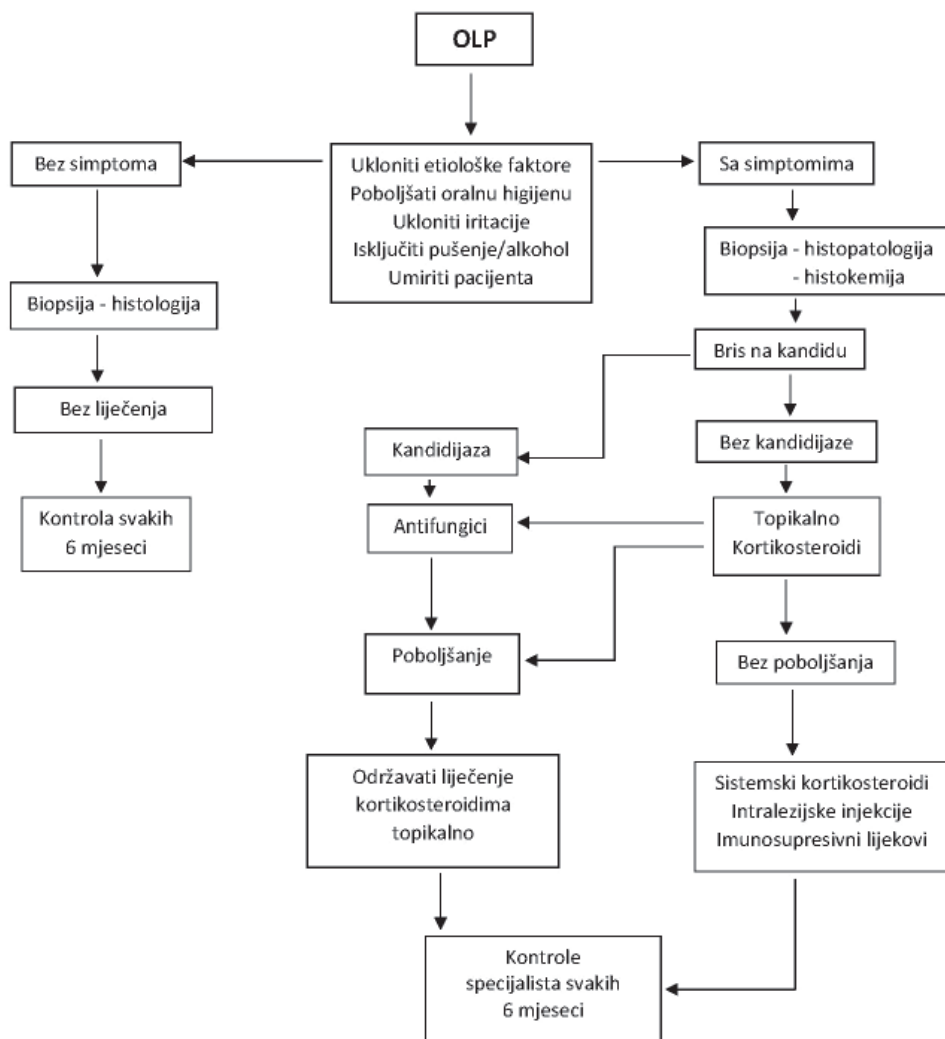
i provocirajuće blage boli kod uzimanja začinjene i kisele hrane, kao i spontane boli, njih treba liječiti topikalnom aplikacijom lijekova (1, 6, 52). Pacijenti moraju biti upućeni u visoki standard održavanja oralne higijene. Nakon što se ustanovi povezanost s potencijalnim uzročnim faktorima potrebno ih je ukloniti. Sistemnu primjenu lijekova koji bi bili mogući etiološki faktor treba zamijeniti paralelnim lijekovima (12, 53). Kod suspektne lokalne iritacije, amalgamom, drugim metalima i ostalim potencijalnim restorativnim, protetskim i ortodontskim materijalima, treba ih ukloniti i zamijeniti.

Sve lokalne iritacije, koje mogu dovesti do egzacerbacije bolesti trebaju biti uklonjene (28). Prema kliničkoj slici i simptomima oralnog lihen predlažu se sljedeći postupci (6):

- Oralni lihen bez simptoma i ulceracija – popularno objasniti pacijentu o kakvoj se bolesti radi, njenom trajanju, mogućim uzrocima, rizičnim faktorima (duhan, alkohol), motiviranost za visoki standard oralne higijene, pravilnoj ishrani (voće, povrće), umiriti pacijenta (nizak rizik maligne alteracije). Ako postoje iritacije ili traume oralne sluznice stomatolog ih treba eliminirati ili korigirati. Ovaj postupak se provodi i kod svih ostalih formi OLP-a i OLR-a uz medikamentoznu terapiju. Stomatolog – specijalist i stomatolog primarne stomatološke prakse moraju tijesno surađivati i za vrijeme terapije i za vrijeme kontrolnih pregleda, koji se obavljaju 1 ili 2 puta godišnje.
- Oralni lihen sa simptomima bez ulceracija – sve kao i kod prethodne dijagnoze. Najčešći simptom je bol koji se tretira topikalnim anestetima (u vidu gela ili spreja) ili analgeticima, ponekad i antisepticima za ispiranje usta, jer kod nekih pacijenata ublažava simptome (klorheksidin glukonat 0,2%). Nakon 6 mjeseci kontrola s medicinskom dokumentacijom kod specijaliste oralne medicine. Upalno – ulcerozni OLP liječi se topikalno kortikosteroidima koji se kod:
 - solitarnih lezija apliciraju na leziju (Klobetazol mast 0,05% u Orabazi; Flucitonid 0,1% mast ili gel; Flutikazon proprionate sprej 50 cmg po jednom potisku 3 – 4 puta dnevno)
 - difuznih lezija potrebno je topikalno koristiti kortikosteroide u obliku tekućine za ispiranje ili spreja (Prednizolon tablete 5 mg rastopiti u 15 ml vode, isprati usta 3 – 4 puta dnevno; Betametazon natrijev fosfat 500 mcg razrijediti u 10 do 15 ml vode, ispirati usta 4 puta dnevno; Beklometazon spray, 1000 mcg za 1 štrcanje, 3 – 4 puta na oboljela mjesta; Flucinonid 0,05% i Flucinolon acetonid 0,1% primijeniti 3 puta dnevno. Ako postoji klinička slika i laboratorijski nalaz infekcije Candidom primijeniti odgovarajuću antimikotičnu terapiju (42, 54).
- Upalno - ulcerozne forme sa simptomima koje ne odgovaraju na topikalnu terapiju ordiniraju se sistemski kortikosteroidi (prednizolon, deflazakort) uz održavanje s topikalnim kortikosteroidima.
- Tvrdokorni oralni lihen: u terapiji postoji više medikamenata (visoke doze kortikosteroida, Azatioprin s kortikosteroidima, Metotreksat) u topikalnoj terapiji Ciklosporin i Takrolimus (55).

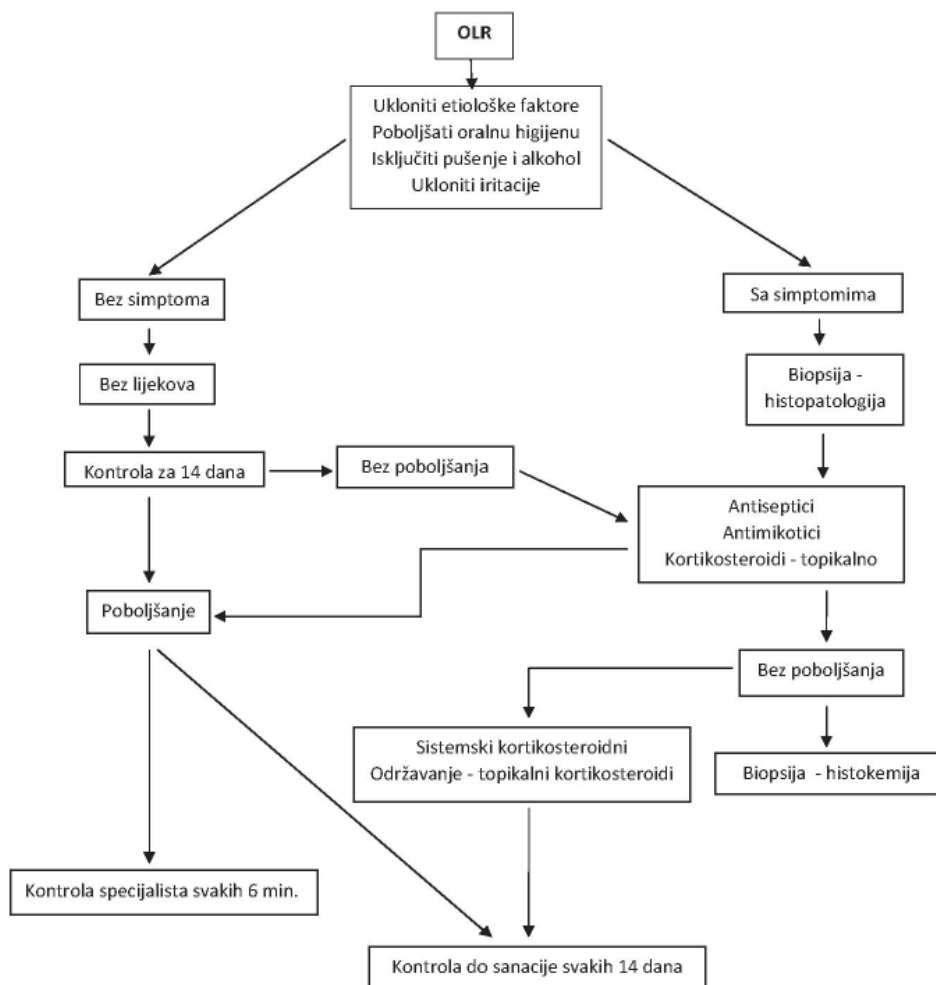
- Deskvamativni gingivitis: u liječenju koriste se kortikosteroidi u obliku okluzivnog zavoja na gingivu i Fluocinolon acetamid u razrijeđenju 1:10, 1:4 i 1:1 svježa otopina jedanput tjedno.

Shema 1. Protokol za dijagnozu i terapiju OLP-a



Modificirano prema Sully C. (15)

Shema 2. Protokol za dijagnozu i terapiju OLR-a



ZAKLJUČAK

Oralni lihen planus i oralna lihenoidna reakcija su različite bolesti sličnih kliničkih karakteristika. Uz anamnezu i poznavanje karakteristika kliničkih slika za obje bolesti, histopatološki i histokemijski kriteriji ključni su u diferencijaciji oralnog lihen planusa i oralne lihenoidne reakcije. Nalazi se razlikuju kod obje bolesti prema upalom infiltratu koji je različitih staničnih karakteristika i lokalizacije. Za OLP promjene u epitelu su važan dijagnostički pokazatelj. Za OLR pokazatelji infiltrata u vezivnom tkivu (dermisu), su važniji od promjena u epitelu. Odlučujući kriterij u diferencijalnoj dijagnostici bazira se na histokemijskom nalazu infiltrata. Totalni broj mastocita kod OLP-a i OLR-a su slični. Omjer degranuliranih mastocita prema totalnom broju veći je kod OLR-a i značajno

je veći broj TNF- α pozitivnih degranuliranih mastocita u vezivnom tkivu kod OLR-a. Za postavljanje dijagnoze potrebno se služiti svim poznatim kriterijima. Različiti imunohistokemijski nalaz u količini TNF- α , pozitivnih degranuliranih mastocita u vezivnom tkivu, omogućuje postavljanje točne dijagnoze i to utječe na provođenje liječenja i kontrolu bolesti. Pridržavanje postojećih kriterija omogućuje dijagnostičku osjetljivost i specifičnost za OLP i OLR oko 96%, što utječe na provođenje liječenja i kontrolu bolesti (36).

Reference

1. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a rereview. *Minerva Stomatol.* 2009;58(10):519-37.
2. Topić B. Stomatološka praksa i bolesti pojedinih organskih sustava. Oralni lihen ruber. Sarajevo-Zagreb: Stomatološki fakultet – Medicinska naklada; 2008. p. 67-9.
3. Do Prado RF, Marocchio LS, Filipini RC. Oral lichen planus versus oral lichenoid reaction: Difficulties in the diagnosis. *Indian J Dent Res.* 2009;20(3):361-4.
4. Mc Parland H, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid reaction to mercury and dental amalgam. A review. *J Biomed Biotechnol* 2012; ID 589569.
5. Summary BY, Satish KSK, Rosnah BZ. Oral lichen planus and lichenoid reaction: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007;49(2):89-106.
6. Alajbeg I, Bornstein M, Jontell M, Lodi G, Thongprason K, Tornhill M. EAOM Diagnostic and therapeutic protocols. Oral lichen planus. 2011:1-6. [pristupljeno 15. marta 2015]. Preuzeto s: www.eaom.eu/empty29.html18072011.
7. Eisen D, Carrozzo M, Bagan-Sebastian JV, Thongprason K. Oral lichen planus: Clinical features and management. *Oral Dis.* 2005;11(6):338-47.
8. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral Lichen planus and Lichenoid reactions. Etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007;49(2):89-106.
9. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristic, and associates diseases. *Sem Med Surg.* 1997;16:273-7.
10. Topić B, Cekić-Arambašin A, Malčić S. Oralni lihen ruber epidemiologija i klinički nalazi kod 143 slučajaja. *Acta Stomatol Croat.* 1996;30(2):111-5.
11. Cekić-Arambašin A, Biočina-Lukenda D, Lazić-Šegula B. Characteristics of oral lichen in Croatian population. *Coll Antropol.* 1988;22(Suppl 1):73-81.
12. Amizadeh A, Gholamreza J, Ahmadi M. A retrospective comparative study on clinico-pathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Dent Res J (Isfahan).* 2013;10:168-72.
13. Jontell M. Oral lichen planus – the controversy continues. *Oral Dis.* 2010;16(6):506.
14. Tornhill M. The current understanding of the etiology of oral lichen planus. *Oral Dis.* 2010;16(6):507-8.
15. Scully C. Oral and Maxillofacial Medicine. The Basis of Diagnosis and Treatment. Lichen planus. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008. p. 242-3.
16. Bermejo-Fenoll A, Lopez-Jornet P. Familial oral lichen planus: presentation of six families. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(1):12-5.
17. Ognjenović M, Karelović D, Cekić-Arambašin A. Oral lichen planus and HLA DR. *Coll Antropol.* 1998;22(Suppl 1):97-101.

18. Rojo-Moreno JL, Bagan JV, Rojo-Moreno J, Donat JS, Milian MA, Yimenez Y. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(6):687-91.
19. Powell FC, Rogers RS, Dickson ER. Primary biliary cirrhosis and lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(4):540-5.
20. Ingafou M, Leao JC, Porter SR, Scully C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Dis.* 2006;12(5):463-8.
21. Cekić-Arambašin A, Biočina-Lukenda D, Ognjenović M, Topić B. Koliko je oralni lihen povezan sa sustavskim bolestima. *Acta Stomatol Croat.* 1998;32(Suppl 1):161.
22. Carrozzo M, Brancatello F, Dametto E, Arduino P, Pentenero M, Rendine S. Hepatitis C virus associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA.DR6? *J Oral Pathol Med.* 2005;34(3):204-8.
23. Lodi G, Giuliani M, Majorana A, Sardella A, Bez C, Demarosi F, et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systemic review. *Br J Dermatol.* 2004;151(6):1172-81.
24. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systemic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2010;16(6):601-12.
25. Bagan JV, Donat JS, Penarrocha M, Milian MA, Sanchis JM. Oral lichen planus and diabetes mellitus. A clinico pathological study. *Bull Group Int Res Sci Stomatol Odontol.* 1993;36(1):3-6.
26. Firth NA, Reade PC. Angiotensin-converting enzyme, inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;67(1):41-4.
27. Scully C, Diz Dios P. Orofacial effect of antiretroviral therapies. *Oral Dis.* 2001;7(2):205-10.
28. Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions to dental restorative material. *Br Dent J.* 2005;198(6):361-6.
29. Bolewska J, Hansen HJ, Holmstrup P. Oral mucosal lesion related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;70(1):55-8.
30. Reichart PA, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesions induced by areca nut betel quied chewing: A mini review. *J Investig Clin Dent.* 2012;3(3):163-6.
31. Boisnic S, Frances C, Branchet MC, Szpirglas H, Charpenter Y. Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus. Diagnostic and pathohistological aspects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;70:462-5.
32. Lodi G, Scully C, Carozzo MD, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversis in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(2):164-78.
33. Laine J, Konttinen YT, Beliaev N, Happonen RP. Immunocompetent cells in amalgam-associated oral lichenoid reaction. *J Oral Pathol Med.* 1999;28(3):117-21.
34. van der Wall I. Oral lichen planus and oral lihenoid lesion; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal.* 2009;14(7):E310-4.
35. Scully C, Eisen D, Bagan JV. The diagnosis and management of oral lichen planus; a consensus approach. *Oral Biosci Med.* 2004;1(1):21-8.
36. Al Hashimi I, Schifter M, Lockhart P, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus an oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(Suppl 1):S25.e1-e12.

37. Juneja M, Mahajan S, Rao N, George T, Boaz K. Histochemical analysis of pathological alterations in oral lichen planus and oral lichenoid lesion. *J Oral Sci.* 2006;48(4):185-93.
38. Thornhill MH, Sankar V, Xu Xj, Barrett AW, Hig AS, Odell W, et al. The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reaction and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(4):233-40.
39. Jahanshahi G, Negintaji A. Comparative study of number and distribution of S100 CD4 and CD8 cells in oral lichen planus and oral lichenoides drug reaction by immunohistochemical staining. *J Esf Dent School.* 2006;2(1):21.
40. Jahanshahi G, Amizadeh A. A histochemical and imunohistochemical study of mast cells in differentiating oral lichen planus from oral lichenoid reactions. *Quintessence Int.* 2010;41(3):221-7.
41. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. 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.
42. Jainkittivong A, Kuvatanasuchati J, Pipattanagovit P, Sinheng W. Candida in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(1):61-6.
43. Third European Congress of Oral Medicine. Meeting report. *Oral Dis.* 1997;3(1):43-8.
44. Bagan JV, Thongprasom K, Scully C. Adverse oral reaction associated with the COX-2 inhibitor rofecoxib. *Oral Dis.* 2004;10(6):401-3.
45. Larson A, Warfvinge G. The histopathology of oral mucosal lesions, associated with amalgam or porcelain-fused to metal restoration. *Oral Dis.* 1995;1(2):152-8.
46. Referral guidelines for suspected cancer. Clinical Guideline 27 Nice June 2005. [citirano 15. maja 2015.] Preuzeto s: <http://www.nice.org/nicemedia/pdf/CG027quickrefguide.pdf>.
47. Gonzales-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: Controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis.* 2008;14(3):229-43.
48. Holmstrup P. The malignant potential of oral lichen planus. *Oral Dis.* 2010;16(6):509-10.
49. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: a description of clinical criteria adopted at single centre and their impact on prognosis. *Oral Oncol.* 2006;42(8):819-824.
50. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A systemic review. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(1):45-56.
51. Mares S, Ben Slama L, Gruffaz F, Goudot P, Bertolus C. Potentially malignant character of oral lichen planus and lichenoid lesions. *Rev Stomatol Chir Maxillofa Chir Orale.* 2013;114(5):293-8.
52. Hodgson TA, Chaudry SI. The management of oral lichen planus: symptom control at what risk? *Oral Dis.* 2010;16(6):512-3.
53. Rice PJ, Hamburger J. Oral lichenoid drug eruptions: their recognition and management. *Dent Update.* 2002;9(29):442-7.
54. Carbone M, Conrotto D, Carozzo M, Broccoletti R, Gandolfo S, Scully C, et al. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexetidin in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo controlled study between clobetasol and flucinonide. *Oral Dis.* 1999;5(1):44-9.
55. Lopez-Jornet P, Camaco-Alonso F, Salazar-Sanches N. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of oral lichen planus: an update. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(3):201-5.

ALGORITHM FOR ORAL LICHEN PLANUS AND ORAL LICHENOID REACTION: DIAGNOSIS AND THERAPY

Abstract

Aim: To provide guidelines for differentiation between oral lichen planus (OLP) and oral lichenoid reaction (OLR) based on medical history, clinical presentation(s) and histology. OLP and OLR are both precancerous that should be treated accordingly. *Background:* Etiology of OLP is unclear. Predisposing factors can be classified as systemic and local. Systemic factors are: genetics, stress, metabolic disorders (diabetes mellitus), hypertension, liver disease and drugs. Local factors are oral microorganisms, galvanism, mechanical and chemical injury to oral mucosa. Systemic factors may create suitable environment for local factors that further lead to immunological disorder in the oral mucosa. Etiology of OLR is related to drugs, dental restorative materials and dentobacterial plaque. *Methods:* Limited number of references related to epidemiology, etiology, histology and histochemistry, clinical presentation, differential diagnosis and treatment will be presented along with proper clinical experience. *Discussion:* Critical analysis of literature and proper experience was used to provide guidelines for the treatment of OLP and OLR to primary dental practitioners, other dental specialties and general medical practitioners. *Conclusion:* Differential workup of OLP and OLR should take into account following aspects: local and systemic predisposing factors, clinical distribution of lesions (unilateral vs. bilateral, solitary vs. diffuse), histology (epithelial atrophy and “saw-like” pattern are features of OLP while epithelial hyperkeratosis, inflammatory infiltrate in connective tissue, increased number of degranulated mastocytes and their ratio, increased number of blood vessels and increased levels of TNF-alpha are features of OLR). Literature suggests that OLR has higher risk for malignant transformation compared to OLP. Diagnostic and therapeutic protocol is presented in figures 1 and 2.

Key words: Oral lichen planus, Oral lichenoid reactions, Guidelines.