

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program

Stomatologie

Orální lichen planus - klinické a laboratorní parametry

Oral lichen planus - clinical and laboratory parameters

MUDr. Vladimíra Radochová

Školitel: doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc.

Hradec Králové, 21.7.2014

Obhajoba dne:

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat. Obrazová dokumentace klinických obrazů pochází výhradně z archivu Stomatologické kliniky LF UK a FN HK. Histopatologická vyobrazení byla získána laskavostí doc. MUDr. Jana Laca, Ph.D., z Fingerlandova ústavu patologie LF UK a FN v Hradci Králové.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 21.7.2014 2014

Poděkování

Je mou milou povinností na tomto místě velice poděkovat především svému školiteli doc. MUDr. Radovanu Slezákovi, CSc. Jeho dlouhodobé zkušenosti a excelentní klinické i teoretické znalosti značně přispěly k realizaci této práce. Za to mu patří můj velký dík.

Dále děkuji svým kolegům a spolupracovníkům nejen ze Stomatologické kliniky, ale také z jiných spolupracujících pracovišť, bez jejichž pomoci by nebylo možno tuto problematiku blíže obsáhnout. Jmenovitě děkuji doc. MUDr. Janu Lacovi, Ph.D., z Fingerlandova ústavu patologie LF UK a FN v Hradci Králové, PharmDr. Lence Plíškové z Ústavu klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN v Hradci Králové, a přednostovi Farmakologického ústavu 1. lékařské fakulty LF UK a VFN v Praze doc. MUDr. Ondřeji Slanařovi, Ph.D. Můj velký dík patří také doc. MUDr. Ivovi Dřízhalovi, CSc., který mě první seznámil s problematikou onemocnění orálního lichen planus.

Díky patří též finanční podpoře mého studia z prostředků výzkumných záměrů PRVOUK P37 a MZO 00179906, a také z grantu Vnitřní soutěže Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Děkuji Jakubovi, za vše.

Obsah

Přehled použitých zkratk

1. Úvod - orální lichen planus (OLP)
 - 1.1. Epidemiologie OLP
 - 1.2. Etiologie OLP
 - 1.3. Patogeneze OLP
 - 1.4. Klinický obraz OLP
 - 1.5. Histologický obraz OLP
 - 1.6. Diagnostická kritéria OLP
 - 1.7. Diferenční diagnostika OLP
 - 1.8. Terapie OLP
 - 1.9. Maligní transformace OLP
2. Cíle projektu
 - 2.1. Analýza charakteristik pacientů s OLP léčených na Stomatologické klinice LF UK a FN v Hradci Králové
 - 2.2. Role variability cytochromu P450 2D6 u pacientů s OLP
 - 2.3. Role matrix metaloproteinázy 9 v patogenezi OLP
 - 2.4. Zjištění prevalence lidského papilomaviru u pacientů s OLP
3. Metodika a pacienti
 - 3.1. Analýza charakteristik souboru pacientů s OLP
 - 3.2. Stanovení variability cytochromu P450 2D6 u pacientů s OLP
 - 3.3. Stanovení matrix metaloproteinázy 9 v patogenezi OLP
 - 3.4. Stanovení prevalence lidského papilomaviru u pacientů s OLP
4. Výsledky
 - 4.1. Analýza sledovaného souboru pacientů s OLP
 - 4.2. Analýza vlivu variability cytochromu P450 2D6
 - 4.3. Pozice matrix metaloproteinázy 9 při OLP
 - 4.4. Prevalence HPV při OLP
5. Diskuse
6. Závěr
7. Literatura

Přehled použitých zkratk

ATC - anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv

CCL5 – C-C motiv ligand 5

CD – cluster of differentiation

CMV – cytomegalovirus

CYP – cytochrom P 450

EBV – virus Epstein-Barr

ECM – extracelulární matrix

GVHD – graft versus host disease (reakce štěpu proti hostiteli)

HCV – virus hepatitidy C

HHV 6 – human herpesvirus 6

HPV – human papillomavirus

HSV 1 – herpes simplex virus 1

IFN- γ – interferon γ

IL – interleukin

LE – lupus erythematosus

MMP – matrix metaloproteináza

OLCL – oral lichenoid contact lesion (orální kontaktní lichenoidní léze)

OLDR – oral lichenoid drug reaction (orální lichenoidní léze lékově podmíněná)

OLL – orální lichenoidní léze

OLL-GVHD – oral lichenoid lesions of graft-versus-host diseases (orální lichenoidní léze spojená s reakcí štěpu proti hostiteli)

OLP – orální lichen planus

PCR – polymerase chain reaction (polymerázová řetězová reakce)

PUVA – fotochemoterapie s využitím psoralenu a UV A záření

RANTES – regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (cytokin)

RFLP – restriction fragment length polymorphism (metodika PCR)

TNF- α = tumor nekrotizující faktor α

1. Úvod

Onemocnění sliznice dutiny ústní představují pestrý soubor chorob, které jsou různého původu a velmi různé závažnosti. Problematika této výseče medicíny je interdisciplinární a velice rozsáhlá. To je také pravděpodobně jeden z důvodů, proč i v současnosti, na počátku 21. století, neexistuje žádná jednotná klasifikace těchto onemocnění. V publikacích předních světových, ale i domácích odborníků se objevují různé, uměle vytvořené kapitoly, které choroby sdružují nejčastěji dle etiopatogeneze choroby, jako například bakteriální, virové či autoimunitní onemocnění. Jiné klasifikace dělí onemocnění dle místa výskytu onemocnění, tedy cheilitidy, glossitidy, onemocnění slinných žláz a jiné. Podle projevu onemocnění existují pak erozivní stomatitidy, bělavé léze, erytematózní změny sliznic a četné další. Mnoho dalších dělení podle jiných parametrů může být rovněž použito. Velmi často problematika nemocí sliznice dutiny ústní souvisí s širokou variabilitou chorob gastrointestinálních, hematologických, kožních nebo infekčních. Bez spolupráce ostatních klinických a často i teoretických biomedicínských oborů není dost dobře možné tyto choroby správně diagnostikovat a řádně léčit. Na nezbytnost spolupráce poukázal v monografii „Oral medicine: diagnosis and treatment“ Dr. Burket již v roce 1946, když napsal: „Oral Medicine discusses the many important relationships between oral and systemic disease and it suggests opportunities for a more universal and intimate cooperation between medical and dental practitioners in giving the best possible health service to our common patients“. Bez úzké mezioborové spolupráce, především s poučenými patologi, by nebylo možné se těmito chorobami podrobněji zabývat.

V předkládané práci se zabývám jednou z nejčastějších chorob sliznice dutiny ústní, již je orální lichen planus.

Kožní choroba zvaná nejčastěji lichen (ruber) planus je relativně časté, chronické zánětlivé onemocnění - dermatóza nejasného původu, které postihuje vrstevnatý dlaždicobuněčný epitel. Jako první toto onemocnění popsal již v r. 1869 britský lékař Erasmus Wilson. Inspirací k názvu tohoto onemocnění byl lišejník (= lichen). Druhý název (= planus) zvolil podle plochého vzhledu afekce (1). E. Wilson v době svého popisu netušil, že tato choroba nemá nic společného s mykózou, nýbrž že jde o autoimunitní chorobu s komplexní, i v dnešní době relativně málo probádanou etiopatogenezí.

OLP se vyskytuje celosvětově, častěji u žen než u mužů, nejčastěji během 5. a 6. decennia, vzácný je v dětství. Toto chronické zánětlivé onemocnění identické s mukokutánní či jen slizniční formou LP, se objevuje častěji na sliznici dutiny ústní i na jiných sliznicích než na kůži (2). Může se také objevovat na sliznici genitálu a perianálně, v orofaryngu a v oblasti kštiny. Méně často postihuje spojivku a sliznici jícnu. Slizniční léze jsou charakteristické dlouhodobou perzistencí trvajících i více než 20 let. Ke spontánní regresi dochází méně než ve 20 % postižení (3). Na druhou stranu je pro OLP typická změna klinického obrazu v relativně krátkém čase. Nejčastěji se setkáváme s bělavými retikulárními lézemi, ale mohou být přítomny i „atrofické“ změny a tkáňové defekty typu erozí a ulcerací. Diagnóza OLP by měla být vždy stanovena na podkladě klinického obrazu a histopatologického vyšetření, aby nedošlo k záměně OLP za jinou chorobu (4). V diferenciální diagnóze musíme rozlišit také afekce klinicky velice podobné OLP, tzv. lichenoidní léze. Ty mohou být kontaktní, lékově či materiálově podmíněné, avšak mohou být i projevem reakce štěpu proti hostiteli (GVHD - Graft versus host disease) (5).

OLP a OLL představují časté dilema jak pro pathology, tak pro kliniky. Podobný klinický obraz a nevyhraněný histologický nález často komplikují přesné zařazení onemocnění. V minulosti existovalo jen velmi málo studií, které popisovaly korelaci mezi histologickou a klinickou situací. Původní diagnostická klasifikace z roku 1978 tak postupně byla nahrazena v roce 2003 novou WHO klasifikací, která nově vymezila OLP a orální lichenoidní léze jako samostatné klinicko-patologické jednotky (6). Stále, s ohledem na nejasnou etiopatogenezi onemocnění, je často nemožné vyhnout se překryvu obou jednotek.

Správná diagnóza je velice důležitá pro terapii. Specifická terapie OLP (i vzhledem k nejasné etiologii) neexistuje. Pokud je nutná léčba, využíváme jako preparáty první volby kortikosteroidy.

Velice kontroverzní otázkou zůstává možnost maligní transformace OLP.

1.1. Epidemiologie OLP

OLP je velice častá choroba sliznice dutiny ústní, která se vyskytuje u 0,1-4 % populace (7–10). Jeho prevalence je zřejmě závislá i na zeměpisné poloze (11). Prevalence OLP je podle rozsáhlé studie Bouquota v USA 1 % (7). Stejné procentuální zastoupení této choroby bylo popsáno v Japonsku (12). Vyšší prevalence 3,85 % a 2,8 % byla popsána v Thajsku (10, 13). V Evropě činí zastoupení OLP mezi 0,5–2 % populace (14–17). Nejčastěji se vyskytuje v 5. a 6. decenniu (17–19). U mužů se choroba vyskytuje dříve, často již kolem 40. roku (20). Častěji jsou postiženy ženy než muži, a to přibližně v 50-80 % (3, 20, 21). OLP je velice vzácný v dětském věku (22, 23). Výskyt je popisován asi v 0,03 % (24). U dětí s kožním postižením je ale popisována prevalence orálního postižení až v 17-18 % (25, 26). Velice často se u dětí s OLP objevuje více přidružených kožních onemocnění (27).

1.2. Etiologie OLP

Etiologie OLP není dosud zcela objasněna. Podle mnoha studií je stále více zřejmé, že imunitní systém hraje jednu z hlavních rolí ve vývoji tohoto onemocnění. Imunologický proces je pravděpodobně vyvolaný antigenem, který mění bazální keratinocyty ústní sliznice a činí je vnímavější pro buněčnou odpověď. To vyvolá aktivaci CD4+ a CD8+ T lymfocytů a produkci cytokinů, jako je IL-2, IFN- γ a TNF, které jsou zodpovědné za apoptózu keratinocytů (28, 29). Antigen, který vyvolává tuto zánětlivou reakci, je stále neznámý. Může zřejmě být jak endogenního, tak exogenního původu.

Popsáno bylo mnoho faktorů, které mohou souviset se vznikem OLP. Nejčastěji jsou to dentální materiály a léky, dále virové infekce, stres, trauma, celková onemocnění a imunodeficience. Někteří autoři popisují i vliv genetické výbavy predisponovaného jedince (30, 31). Etiopatogeneze pravděpodobně závisí na interakci různých faktorů.

1.2.1. Dentální materiály

Ačkoli nejnovější klasifikace OLP řadí léze způsobené dentálními materiály do skupiny tzv. orálních kontaktních lichenoidních reakcí (OLCL), i v pozdějších pracích jsou tyto materiály popisovány jako možný etiologický činitel při vzniku OLP. Zejména amalgámy, méně často pak kompozitní pryskyřice, též slitiny kobaltu a zlata, byly popsány jako možná příčina OLP (30, 32, 33). Nejčastěji je popisovaná asociace s amalgámovými výplněmi (34, 35). Mnoho studií udává alergickou hypersenzitivitu na jednotlivé složky amalgámu a doporučují nahrazení těchto výplní jiným materiálem. Naopak jiní autoři popisují nízkou frekvenci výskytu alergické senzitivity a výměnu zubních výplní z nich zhotovených nedoporučují, protože nepřináší žádný benefit (36). Alergická reakce na kompozitní materiály je popisována výrazně méně často než na kovové výplně (37). V případech, kdy je suspektní alergická reakce na výplňový materiál a slizniční změny jsou v úzkém kontaktu s dentálními materiály, doporučuje se jejich výměna (38). V případech, kdy není pozitivní reakce na výplňový materiál a slizniční změny typu erozí a erytému jsou pouze v oblasti naléhání na výplňový materiál, je vhodné výplně vyměnit též. Přesto nelze ani podle epikutáních testů a histologického vyšetření předem říci, zdali po výměně materiálu bude slizniční nález zlepšen (39). Odlišení OLP a OLCL tak zůstává i v dnešní době poměrně nesnadné.

1.2.2. Léky

Ještě méně jasná je situace u léky podmíněných lichenoidních reakcí (OLDR). Systematicky se touto problematikou zabývalo jen menší množství studií. Mezi hlavní skupiny léků, které jsou popsány v asociaci s tímto onemocněním, patří nesteroidní antiflogistika, některá antidiabetika, betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antimalarika (40–43). V souvislosti s výskytem lichenových změn byla popsána řada dalších léků, jedná se však spíše o kazuistické případy. Řada pacientů navíc užívá více léků a najít jediný preparát potenciálně zodpovědný za rozvoj lichenoidní reakce není obvykle možné. Z tohoto důvodu musí být diagnóza stanovena nejen na podkladě klinického a histologického nálezu, ale také na rozpoznání možné příčiny (výplňové materiály a léky) (44). Stejně jako u výplňových materiálů tak i u „podezřelého“ léku je vhodné odstranit tento

kofaktor, tedy provést jeho záměnu za lék jiné lékové skupiny, je-li to reálné (45). Až v případě, že po vysazení léku dojde k regresi lézí, je možné postižení označit za OLDR, v opačném případě jde pravděpodobně o OLP.

1.2.3. Viry

Jako jeden z možných vnějších faktorů v etiopatogenezi OLP byly popsány také některé viry. Možná souvislost OLP byla popsána se 4 typy herpetických virů, jimiž jsou herpes simplex virus – typ labialis (HSV 1), virus Epstein-Barr (EBV), lidský cytomegalovirus (CMV) a herpes virus 6 (HHV 6) (31, 46–48). Velice zkoumanou skupinou virů v souvislosti s OLP jsou též virus hepatitidy C (HCV) a lidský papilomavirus (HPV).

Jako první popsal vztah hepatitidy C a OLP Mokni již v roce 1991 (49). Od té doby vznikla celá řada studií, které popisují různou četnost HCV u pacientů s OLP. Například v Japonsku, na Taiwanu a v Itálii bylo zaznamenáno vysoké procento HCV pozitivních pacientů s OLP (50–52), zatímco v USA, Francii či Číně byl výskyt HCV u OLP nulový (21, 53, 54). Tři nedávné metaanalýzy však prokázaly souvislost mezi HCV a OLP bez vztahu k zeměpisné poloze (55–57). Studie provedená v České republice neprokázala vztah mezi OLP a HCV (58). V tabulce 1.1 jsou uvedeny studie zabývající se HCV seropozitivitou u pacientů s OLP, v tabulce 1.2 je přehled studií o výskytu OLP u HCV seropozitivních pacientů. HCV nenapadá pouze hepatocyty, ale i epidermální buňky, což může vést k nežádoucí opakované imunitní odpovědi a rozvoji autoimunitního onemocnění. Existují studie, jež prokázaly zvýšenou frekvenci HLA II. třídy, alely HLA-DR6, v těchto případech, ve srovnání s pacienty OLP bez positivity HCV (59).

Tabulka 1.1 Přehled studií: HCV seropozitivita u pacientů s OLP dle (56)

Studie	OLP		Kontroly		Poměr šancí (95% CI)
	HCV +	Celkem	HCV+	Celkem	
Tucker 1999	0	45	1	32	0.23 [0.01, 5.85]
Rahnama 2005	1	66	3	140	0.70 [0.07, 6.88]
Daramola 2002	9	57	6	48	1.31 [0.43, 3.99]
Cribier 1994	2	52	3	112	1.45 [0.24, 8.97]
Dupin 1997	8	102	14	306	1.78 [0.72, 4.36]
Ibrahim 1999	9	43	3	30	2.38 [0.59, 9.67]
Yarom 2007	3	62	1	62	3.10 [0.31, 30.67]
Issa 1999	2	34	1	60	3.69 [0.32, 42.25]
Beaird 2001	4	24	1	20	3.80 [0.39, 37.13]
Erkek 2001	7	54	2	54	3.87 [0.77, 19.57]
Gimenez Garcia 2003	9	101	2	99	4.74 [1.00, 22.54]
Luis Montoya 2005	1	36	0	60	5.11 [0.20, 128.90]
Kirtak 2000	5	73	1	73	5.29 [0.60, 46.48]
Bagan 1998	23	100	5	100	5.68 [2.06, 15.62]
Serpico 1997	36	100	9	100	5.69 [2.56, 12.62]
Bellman 1995	7	30	2	41	5.93 [1.14, 31.02]
Ghaderi 2007	3	73	1	150	6.39 [0.65, 62.49]
Lodi 2004	58	303	9	278	7.08 [3.43, 14.58]
Das 2006	2	104	0	150	7.34 [0.35, 154.51]
Carrozzo 1996	19	70	3	70	8.32 [2.33, 29.66]
Harman 2004	8	128	1	128	8.47 [1.04, 68.71]
Tanei 1995	17	45	3	45	8.50 [2.28, 31.73]
Klanrit 2003	4	60	0	60	9.64 [0.51, 183.05]
Sanchezperez 1996	16	78	2	82	10.32 [2.29, 46.58]
Mignogna 1998	76	263	3	100	13.14 [4.04, 42.74]
Gimenez Arnau 1995	11	25	1	18	13.36 [1.53, 116.50]
Imhof 1997	13	84	1	87	15.75 [2.01, 123.31]
Santander 1994	19	50	1	27	15.94 [2.00, 127.22]
Celkem	372	2262	79	2532	4.85 [3.58, 6.56]

Tabulka 1.2 Přehled studií výskytu OLP u HCV pozitivních pacientů(56)

Studie	HCV + pacienti		Kontroly		Poměr šancí (95% CI)
	OLP	Celkem	OLP	Celkem	
Cunha 2005	2	134	1	95	1.42 [0.13, 15.94]
Sulka 2006	1	39	0	29	2.30 [0.09, 58.48]
Bagan 1998	17	505	1	100	3.45 [0.45, 26.22]
Cribier 1998	4	81	0	50	5.86 [0.31, 111.28]
Dervis 2005	3	70	0	70	7.31 [0.37, 144.22]
Figueiredo 2002	6	126	6	898	7.43 [2.36, 23.42]
Celkem	33	955	8	1242	4.47 [1.84, 10.86]

Široce zkoumán je v současnosti vztah mezi OLP a HPV. Lidský papilomavirus patří do skupiny virů Papillomaviridae. Tyto viry jsou známy svou schopností infikovat slizniční epitel a podporovat buněčnou proliferaci (60). V posledních letech řada studií popsala možný vztah papilomavirů k rozvoji premaligních a maligních lézí různých lokalit (61). HPV je DNA virus složený z přibližně 8000 párů bazí (62). Jeho DNA kóduje několik různých proteinů dělených na tzv. časně (E – early) a pozdní (L – late). Také obsahuje informaci pro řadu dalších regulačních proteinů. Některé E regiony (jako např. E6 a E7) kódují onkogenní proteiny, které interferují s buněčným cyklem a tumor supresorovými geny např. pro p53 a pRB. Proto subtypy HPV, které jsou nositeli těchto E regionů, jsou považovány za vysoce rizikové z hlediska rozvoje maligního onemocnění kontaminovaných sliznic. HPV typy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 a 82 jsou klasifikovány jako vysoce rizikové a jejich zvýšený výskyt při maligních onemocněních byl potvrzen (63). Nízce rizikové typy jsou pak asociovány s benigními onemocněními jako jsou papilomy či kondylomata (64). Vysoce rizikové podtypy HPV jsou známy jako původci premaligních a maligních lézí děložního čípku, a proto se pozornost na ně zaměřila i v dutině ústní. Studie hodnotí výskyt HPV u pacientů s OLP, přičemž prevalence výskytu HPV se zvyšuje u forem erozivních a ulcerózních (65, 66). Tyto poznatky naznačují, že HPV může hrát určitou roli v etiologii OLP, ale také může být spojen s maligní progresí této afekce.

1.2.4. Stres

Psychické poruchy, jako je deprese, úzkost a také stres byly též diskutovány v etiologii OLP. Pozitivní vztah mezi psychickými chorobami a OLP byl popsán v řadě studií (67–69). Často je popisována exacerbace bolestivých lézí během období vyšší emoční zátěže (70). Na možnou souvislost se stresem či úzkostí upozorňují signifikantně vyšší hodnoty kortizolu ve slině u pacientů s OLP (71). Dále se předpokládá, že zátěžové situace by mohly mít vliv na vývoj nemoci, kterým se mění podpora dysregulace imunitních funkcí se změnou rovnováhy cytokinů produkovaných pomahačskými T lymfocyty za zvýšení Th2 odpovědi (72). Některé studie ale tento vztah nepotvrdily a souvislost mezi OLP a psychickým stavem nepodporují (73–75).

1.2.5. Genetická predispozice

Vyslovena byla též hypotéza o genetické predispozici jakožto etiopatogenetickém faktoru. Jako první poukázal na významné zvýšení frekvence HLA-A3 u pacientů s lichen planus Lowe (76). Vztah HLA a OLP byl od té doby zkoumán v mnoha studiích. Výsledky ukazují, že HLA-DR1 je často spojen s kožní formou LP, ale ne s formou orální (77). HLA-DR6 je spojen s výskytem hepatitidy C u pacientů s OLP (59, 78). Kromě toho byl také zkoumán polymorfismus Th1 a Th2 asociovaných cytokinů, a to především pro IL-18, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α či IFN- γ (79–81). Nově je také zkoumána genetická vazba a mutace v chromozomu 3p14-3q13, která byla objevena v rodině s pěti postiženými jedinci OLP (82).

1.2.6. Trauma

Traumatizace sliznice dutiny ústní, a to jak mechanická, tak chemická a termická, může výrazně zhoršovat slizniční projevy OLP (83). Nejčastěji se jedná o mechanickou iritaci, kterou často působí zuby (ostré hrbolky, ortodontické anomálie, nevyleštěné výplně) či zubní náhrady s nedokonalou retencí. Někdy jsou reakce ústní sliznice na tyto podněty popisovány jako Koebnerův izomorfní fenomén, vyskytující se zejména při psoriáze. Častěji je tento název používán též u kožní formy LP. Tento jev může vysvětlit, proč se erozivní léze rozvíjí častěji v oblastech vystavených traumatu, jako je bukální a lingvální sliznice. Jsou-li tyto faktory minimalizovány nebo zcela eliminovány, může se slizniční léze změnit v méně závažné formy, nebo vymizet úplně. Z termických a chemických podmětů je nejčastěji zmiňováno kouření a žvýkání tabáku či betele. Mnoho studií prokazuje vyšší riziko vývoje

slizničních lézí u kuřáků a u jedinců, kteří žvýkají tabák (84, 85). Zhoršení slizničních změn může nastat i v důsledku používání některých zubních past či ústních vod. Popsána byla také možná souvislost s požíváním některých potravin či potravinových doplňků (skořice, ořechy) (86).

1.2.7. Systémová onemocnění

Existuje mnoho celkových onemocnění, která jsou spojována s OLP. Nejčastěji je popisovaná asociace OLP s diabetes mellitus, arteriální hypertenzí a onemocněními štítné žlázy. Ve studii Bagana bylo prokázáno výrazně vyšší zastoupení erozivní formy OLP u diabetiků a distribuce lichenových lézí byla signifikantně vyšší v oblasti jazyka (87). Ve většině studií je ale popisována pouze nízká prevalence OLP u pacientů s diabetes mellitus (88, 89).

Také nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu arteriální hypertenze mezi pacienty s OLP a probandy bez OLP (90, 91). Grinspan popsal několik případů OLP spojeného s diabetem a hypertenzí. Od této doby se užívá název Grinspanův syndrom při zastoupení této trojice chorob (92).

Výsledky některých studií popisují častější zastoupení autoimunitních onemocnění, především nemocí štítné žlázy (93, 94) a ulcerózní kolitidy (95) mezi jedinci s OLP. Popsána byla asociace s celou řadou jiných onemocnění, jako je psoriáza, celiakie, chronická onemocnění jater, atd. (30).

1.3. Patogeneze OLP

Patogeneze OLP je velmi pravděpodobně složitá, komplexní. Přes veškerý pokrok ve výzkumu zůstává doposud neobjasněna. Je zřejmé, že zahrnuje imunitní mechanismy jak buněčné tak humorální imunity, a také nespecifické humorální mechanismy, do kterých je zapojena řada enzymů extracelulární matrix. Role autoprotilátek není doposud zcela jasná, i když byly v souvislosti s OLP identifikovány protilátky proti desmogelinu 1 a 3 (96).

1.3.1. Buněčné elementy účastníci se patogeneze OLP

Byla identifikována řada buněčných elementů, které mají vliv na rozvoj onemocnění OLP. Jsou jimi keratinocyty, CD8+ (supresorové) T lymfocyty, CD4+ (helper) T lymfocyty, dendritické buňky, mastocyty a makrofágy. Jejich rozložení v OLP lézích dává tušit, že primárním patogenetickým mechanismem je prezentace autoantigenů (není dosud znám) dendritickými, antigen prezentujícími buňkami s následnou aktivací ostatních imunitních mechanismů (97).

1.3.1.1. Keratinocyty

Keratinocyty produkují kolagen typu IV, který je základní složkou bazální membrány orálního epitelu, jež má klíčové postavení pro udržení viability keratinocytů. Bazální membrána je při OLP narušena, což vede k apoptóze keratinocytů (98), sekreci chemokinů, potenciálně k „obnažení“ autoantigenů a aktivaci následných kaskád imunitní odpovědi (99).

1.3.1.2. Dendritické buňky

Dendritické buňky jsou jedny z nejvýznamnějších antigen prezentujících buněk lidského těla. Jejich původ je v kostní dřeni, patří tedy do buněk zajišťujících nespecifickou imunitní odpověď. Jejich úloha v autoimunitních onemocněních byla intenzivně studována (100). Dendritické buňky, především jejich tkáňové varianty, tzv. Langerhansovy buňky, po zachycení antigenu migrují do regionálních uzlin, kde prezentují antigen T lymfocytům (jak CD4+, tak CD 8+), ty pak následně zajišťují specifickou imunitní odpověď (101). Ve studii Santora byla pozorována zvýšená aktivita některých podtypů dendritických buněk (Langerhansových buněk, plazmocytoidních dendritických buněk a stromálních dendritických buněk), která pravděpodobně potencuje zánětlivou odpověď v místech lichenových lézí (102). Langerhansovy buňky jsou také přítomny ve vysokém množství v blízkosti bazální

membrány orální sliznice, a jsou tedy pravděpodobně buněčnými elementy, které jako první prezentují autoantigeny buňkám imunitního systému (29).

1.3.1.3. T lymfocyty

T lymfocyty jsou buňky imunitního systému s původem v kostní dřeni, které svou maturaci realizují v thymu (odtud název T lymfocyty). Od ostatních lymfocytů je odlišuje přítomnost povrchového T receptoru, který slouží k rozpoznávání molekul hlavního lidského histokompatibilního komplexu (HLA), který je přítomen na většině jaderných buněk lidského těla.

Existují základní podtypy T lymfocytů, které se liší svou funkcí a povrchovou výbavou (CD znaky). Kromě tzv. paměťových a regulačních T lymfocytů existují T lymfocyty pomahačské (helper, Th, CD4+) a cytotoxické (CD8+), jejichž úloha v patogenezi autoimunitních onemocnění je nejvýznamnější. Pomahačské CD4+ T lymfocyty slouží především k aktivaci dalších složek buněčné imunity, tedy především B lymfocytů a cytotoxických CD8+ T lymfocytů.

CD4+ lymfocyty se dále dělí do subpopulací s různým spektrem produkovaných cytokinů. Subpopulace Th1 produkuje především IFN- γ , IL-2 a TNF- α , které aktivují především cytotoxické T lymfocyty. Th2 subpopulace je zodpovědná za produkci cytokinů, které dávají signál B lymfocytům k produkci protilátek, jde hlavně o IL-4, IL-5 a IL-10.

Nedávno byla objevena nová podskupina Th17 lymfocytů, které - mimo jiné - produkují prozánětlivý interleukin IL-17. Tento interleukin byl opakovaně popsán jako jeden z patogenetických momentů řady autoimunitních onemocnění (103). Byla již studována i jeho role v patogenezi OLP, kde v případě přítomnosti lichenových lézí byla zjištěna vyšší hladina sérového IL-17 než u kontrolní populace (104).

Th lymfocyty u OLP nejsou přítomny v oblasti bazální membrány, ale vyskytují se až hlouběji, v subepiteliálním pojivu (105). Pravděpodobně jsou tedy CD4+ lymfocyty aktivovány autoantigenem prezentovaným dendritickými buňkami. dále pak aktivují CD8+ lymfocyty, které mají přímý cytotoxický účinek. CD8+ lymfocyty jsou na rozdíl od CD4+ nalézány právě v oblasti bazální membrány společně s destruovanými keratinocyty (105). Cytotoxické T lymfocyty poté aktivují kaspázovou kaskádu v keratinocytech, navozují tak jejich apoptózu. Výsledkem tohoto děje je poškození epitelu ústní sliznice.

1.3.1.4. Mastocyty

Mastocyty jsou buňky hematopoetického původu odvozené od kmenových buněk kostní dřeně. Mají schopnost aktivace lymfocytů. Uvolnění jejich mediátorů je provázeno silnou zánětlivou odezvou. U lichenových lézí jsou přítomny ve vyšším množství v lamina propria mucosae (106) i hlouběji v pojivové tkáni (107). Chymázy a proteázy uvolňované z mastocytů mohou indukovat produkci matrix metaloproteinázy 9 v lymfocytech, která poté destrukuje bazální membránu (108).

1.3.2. Humorální složky účastníci se patogeneze OLP

Patogeneze OLP se účastní řada cytokinů, chemokinů a dalších molekul, jejich stručný přehled následuje v dalších odstavcích.

1.3.2.1. Chemokiny

Chemokiny jsou podskupinou cytokinů vyznačující se malou molekulou, které modulují imunitní odpověď organismu. Jejich úloha byla popsána v patogenezi některých autoimunitních onemocnění, jako je např. roztroušená skleróza a revmatoidní artritida (109). Nejvíce studovaným v této souvislosti je chemokin CCL5 či RANTES (regulated on activation normal T-cell, expressed and secreted) (110). CCL5, který je produkován T lymfocyty, stimuluje in vitro degranulaci mastocytů, kdy na druhou stranu uvolněné chymázy a TNF- α stimulují další uvolňování CCL5, což dále zvyšuje množství degranulovaných mastocytů. Tento cyklický mechanismus může vést ke chronicitě lézí (111).

1.3.2.2. Matrix metaloproteinázy a jejich úloha v patogenezi OLP

Extracelulární matrix (ECM) je nedílnou součástí sliznic zažívacího traktu. Hlavními složkami jsou fibrózní bílkoviny, glykoproteiny a proteoglykany, které zajišťují celistvost slizničního epitelu a přilehlých tkání (112). Vzhledem k těsnému funkčnímu spojení extracelulární hmoty a epitelu je tedy pravděpodobná i účast této matrix při vzniku některých slizničních patologických stavů.

ECM je trvale remodelována proteolytickou degradací a následnou syntézou jejích komponent (113). Na proteolytické degradaci ECM se účastní řada enzymů. Matrix metaloproteinázy (MMP) jsou zinek-dependentní endopeptidázy, které degradují mezibuněčnou matrix a komponenty bazální membrány. Tato skupina enzymů je

klasifikována jako kolagenázy, gelatinázy a stromelyziny. MMP se účastní řady fyziologických procesů v remodelaci tkání, při hojení ran, a mají řadu imunitních funkcí. Jsou produktem makrofágů a také součástí cytoplazmatických granul neutrofilních segmentů. Také mohou být produkovány stromálními buňkami po stimulaci prozánětlivými cytokiny. V současnosti je popsáno celkem 23 humánních MMP (114).

Schopnost MMP degradovat komponenty ECM má vliv i na epitelové struktury nad ECM. Na buněčné úrovni jsou MMP schopny aktivovat kaspázovou kaskádu a navozovat apoptózu (115). Nadměrná aktivace apoptózy doprovází řadu patologických dějů včetně OLP (116). MMP-9 je naopak schopna chránit nádorové buňky před apoptózou a současně zajišťuje nádorovým buňkám možnost invaze do okolních tkání (117). Na extracelulární úrovni mají MMP schopnost degradovat prakticky všechny komponenty ECM včetně kolagenu, což z těchto enzymů činí jedny z hlavních enzymů zajišťující tkáňovou přestavbu (118).

MMP se účastní řady jak fyziologických zánětlivých tak i patologických procesů. T lymfocyty preferenčně tvoří po stimulaci zánětlivými cytokiny MMP-2 a MMP-9. Blokování účinku MMP-9 vede ke snížení migrace T lymfocytů (119). Neutrofilní segmenty produkují MMP-8 a MMP-9, a tím jsou schopny degradovat ECM (120). Úloha MMP v patogenezi onemocnění zažívacího traktu byla opakovaně studovaná (121). Sdílenou patogenezi slizničních onemocnění lze demonstrovat např. na Crohnově chorobě. Při tomto onemocnění je typicky postiženo terminální ileum, ale může být postižena prakticky kterákoli část zažívacího traktu včetně dutiny ústní.

Úloha MMP, zejména MMP-9, byla prokázána např. ve studii Baugha (122). Specificky u slizničních onemocnění byla úloha MMP studována zejména u karcinomů dutiny ústní, OLP a recidivujících aft. Vysoká exprese MMP-1, MMP-2 a MMP-9 byla potvrzena u orálních karcinomů a u orální dysplazie (123, 124). Opakovaně byla demonstrována exprese především MMP-9 u nádorových lézí včetně jejího vztahu k časnému založení metastáz (123, 125, 126). Zhou v roce 2001 demonstroval aktivitu MMP-2 a MMP-3 v epitelu a aktivitu MMP-9 přímo v oblasti zánětlivého infiltrátu při OLP. Stejně tak vyšší aktivita MMP-9 byla zaznamenána v T lymfocytech v lamina propria mucosae (108). Později byla zvýšená aktivita MMP zaznamenána především u erozivních forem OLP (127). Expresse MMP-1 a MMP-3 byla popsána v epiteliálních buňkách ústní sliznice při OLP (128).

Některé typy buněk, proteiny ECM a chemokiny tedy přispívají k rozvoji OLP prostřednictvím aktivace různých patofyziologických cest. Děje, které zahrnují migraci a aktivaci T lymfocytů a zabíjení keratinocytů, jsou zodpovědné za antigen-specifické, buňkami zprostředkované imunitní reakce. Účinky MMP, chemokinů a žírných buněk jsou odpovědné za nespecifickou imunitní odpověď (129).

1.4 Klinický obraz OLP

OLP může mít velice různé klinické projevy. Slizniční změny mohou být doprovázeny také různými subjektivními vjemy. Jen malá část pacientů s OLP neudává žádné subjektivní obtíže. Častěji uvádějí pocit drsnosti postižené sliznice či její vyšší citlivost při příjmu některých potravin, zejména výrazněji kořeněných jídel, citrusů a ořechů. Někteří postižení jedinci pociťují i různě výraznou spontánní citlivost až bolestivost. Patologické eflorescence se nejčastěji objevují na bukální sliznici (90 % případů), na jazyku (asi 30 % případů), na sliznici alveolárního výběžku a na gingivě (10 %). Ojediněle se objevují projevy OLP na patře, červeni rtu a na spodině dutiny ústní (15,84,85). Vzácně jsou popsány případy postižení pouze červeně rtu (86,87).

Andreassen vytvořil již v roce 1968 klasifikaci slizničních lézí při OLP, v níž rozlišil celkem 6 forem OLP - formu retikulární, plakovitou, atrofickou, papulární, erozivní a bulózní (130). Od této doby vzniklo několik dalších modifikací klasifikace OLP, a to rozdělení na formy retikulární, plakovité, atrofické/erozivní nebo pouze na červené a bílé (red and white form) (17, 131).

Přehled používaných klasifikací je uveden v tabulce 1.3.

Tabulka 1.3 Klasifikační systémy OLP

Autor	Klasifikace
Andreassen (1968) ⁽¹³⁰⁾	Retikulární Papulární Plakovitý Atrofický Ulcerativní Bulózní
Axell (1987) ⁽⁹⁾	Bílé formy: papulární, retikulární, plakovitý Červené formy: atrofický, ulcerózní, bulózní
Silverman (1991) ⁽¹³²⁾	Retikulární Atrofický Erozivní
Bagan-Sebastian (1992) ⁽¹⁷⁾	Skupina 1: výhradně bílé retikulární léze Skupina 2: atrofické a/nebo ulcerózní léze
Eisen (2002) ⁽²¹⁾	Retikulární Atrofický nebo erytematózní Erozivní (ulcerace a buly)

Nejčastěji se vyskytujícím klinickým typem OLP jsou retikulární léze. Projevují se jako bělavé linie (viz. obrázek 1.1 a 1.2) Tyto léze bývají často symetrické, vyskytující se bilaterálně, nejčastěji na bukální sliznici. Relativně často jsou asymptomatické (18, 21). Plakovité formy OLP se projevují jako homogenní bílé plochy, které se podobají leukoplakii (pro odlišení je nutné histologické vyšetření). Nejčastěji se objevují na hřbetu a hranách jazyka a na bukální sliznici (viz. obrázek 1.3 a 1.4). Většinou rovněž nečiní subjektivní obtíže. Vyskytují se spíše solitárně, mohou se ale objevit multifokálně. Tato forma se častěji vyskytuje u kuřáků (3). Atrofická forma OLP se projevuje jako červenavé slizniční léze (viz. obrázek 1.5). Většinou se objevuje společně s jinými formami OLP, například s lézemi retikulárními (obrázek 2.6). Častěji je doprovázena pocitem pálení ústní sliznice (131). Erozivní forma OLP se projevuje nejčastěji mělkým nepravidelným defektem, který může být pokryt fibrinózní sítkou či pseudomembránou. Obvod léze je obvykle obklopen retikulárními nebo jemně vyzařujícími keratotickými liniemi (viz. obrázek 1.7). Hluboké defekty jsou označovány pojmem ulcerace (viz. obrázek 1.8). Mohou být velmi drobné i velice rozsáhlé, postihující převážnou část povrchu ústní sliznice. Erozivní a ulcerózní forma OLP je často spojena s různě intenzivními pocity pálení a bolestí v dutině ústní (21). Papulární typ OLP se

vyskytuje méně často. Projevuje se drobnými malými papulami s jemným bílým pruhováním na okrajích (viz. obrázek 1.9). Papulární léze obvykle koexistují s jiným typem. Nejméně často se vyskytuje forma bulózní (133). Puchýře se objevují v rozmezí milimetru až do centimetrů v průměru. Velice rychle prasknou a změní se v bolestivé eroze či vředy (viz. obrázek 1.10). Obvod lézí je obvykle obklopen retikulárními lézemi.

Pro OLP je typická perzistence lézí po mnoho let. Jednotlivé formy OLP se mohou v čase měnit (3). Na gingivě se OLP projevuje nejčastěji ve třech formách – retikulární, erozivní a atrofické (131, 134). Ve studiích se uvádí izolovaný výskyt OLP na gingivě v 7-10 % případů (21, 134). Přítomnost jakýchkoli erytematózních a erozivních lézí v oblasti připojené gingivy je též nazývána pojmem deskvamativní gingivitida (viz. obrázek 1.11). Tímto způsobem se může projevit nejen OLP, ale také pemfigoid, pemfigus, lineární IgA dermatóza, multifornní erytém a epidermolysis bullosa acquisita (135, 136).

OLP se může projevovat také extraorálně. Asi u 15 % pacientů s OLP se popisuje současný výskyt kožního postižení (137). Klasický vzhled kožních lézí je popisován jako zarudlé až fialově zbarvené drobné, ploché papule s „voskovým“ vzhledem, které někdy splývají do chorobných ložisek a ploch, jež jsou někdy na povrchu rozbrázděny sítí jemných linek (tzv. Wickhamovy strie). Kožní projevy bývají provázeny výrazným svěděním (pruritem). Nejčastěji se objevují na předloktí, a to na straně flexorů, a v oblasti bérců (viz. obrázek 1.12). Vyskytuje-li se LP v oblasti kůže hlavy (existuje postižení vlasaté části včetně vlasových folikulů) mluvíme o lichen planopilaris. Může způsobit jizvení a alopecii. LP může také postihovat nehty. Projevuje se jejich ztenčením, vtažením nehtové ploténky a rozdělením volného okraje nehtu. Postižení nehtů se objevuje častěji v případech současného postižení sliznice dutiny ústní a kůže (30), Jeho prevalence je popisována kolem 10 % (137).

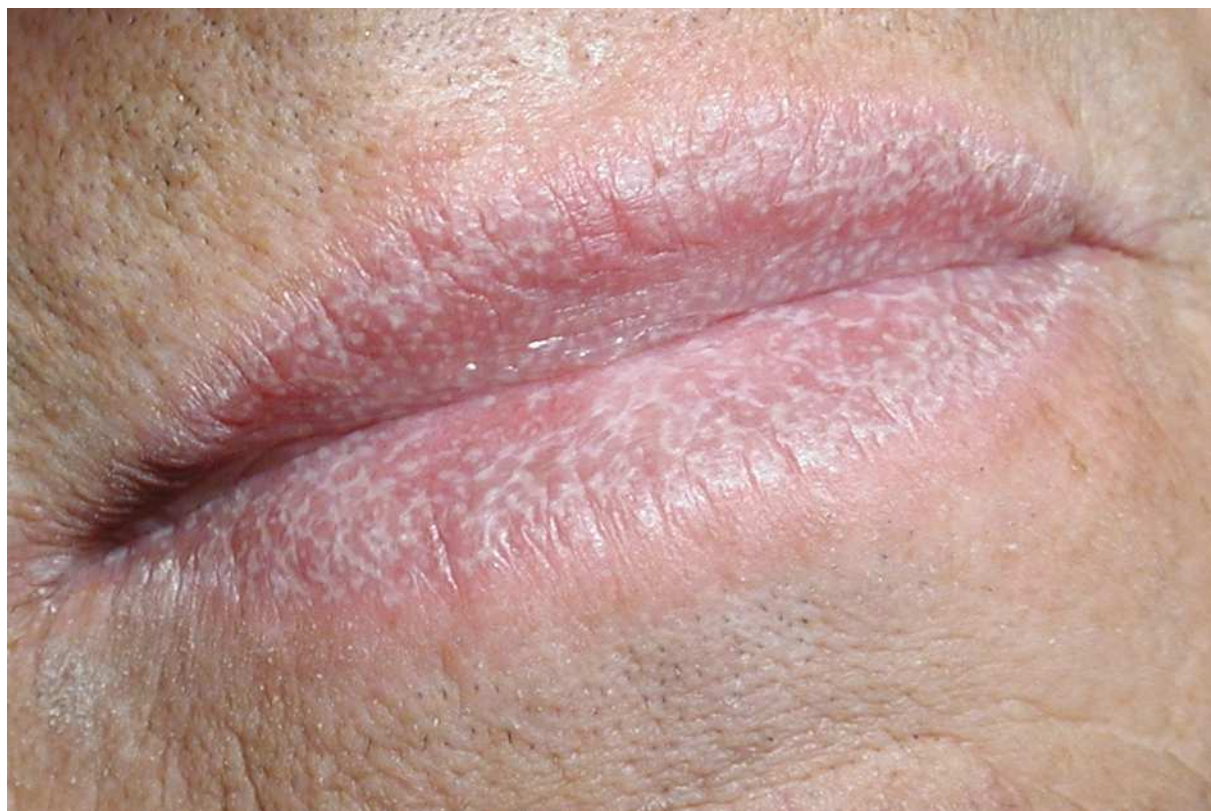
Velice často se LP projevuje také na jiných, extraorálních sliznicích. Asi u 20 % žen s OLP je postižena sliznice genitálu. Často pak mluvíme o vulvovaginálním-gingiválním syndromu (138, 139). Při onemocnění pohlavních sliznic se nejčastěji vyskytuje forma erozivní, méně často, pouze asi ve 25 %, se vyskytují asymptomatické bělavé retikulární léze. Častěji je toto postižení doprovázeno pálením, bolestivostí, výtokem z pochvy a dyspareunií. Je známo, že tyto léze se mohou transformovat v maligní léze (140). Penogingivalní syndrom je mužským ekvivalentem vulvovaginálního-gingiválního syndromu. Ten se vyskytuje

výrazně méně častěji (5 %), může se také měnit v malignitu (141). Zdokumentovány byly také případy postižení jícnu (142, 143). Velice vzácně bylo popsáno postižení oka, nosu, orofaryngu, sliznice žaludku či perianální sliznice (144).

Obrázek 1.1 Retikulární forma OLP (bukální sliznice)



Obrázek 1.2 Retikulární forma OLP (červeně rtů)



Obrázek 1.3 Solitární plakovitá forma OLP (hrana jazyka)



Obrázek 1.4 Plakovitá forma OLP (hřbet jazyka)



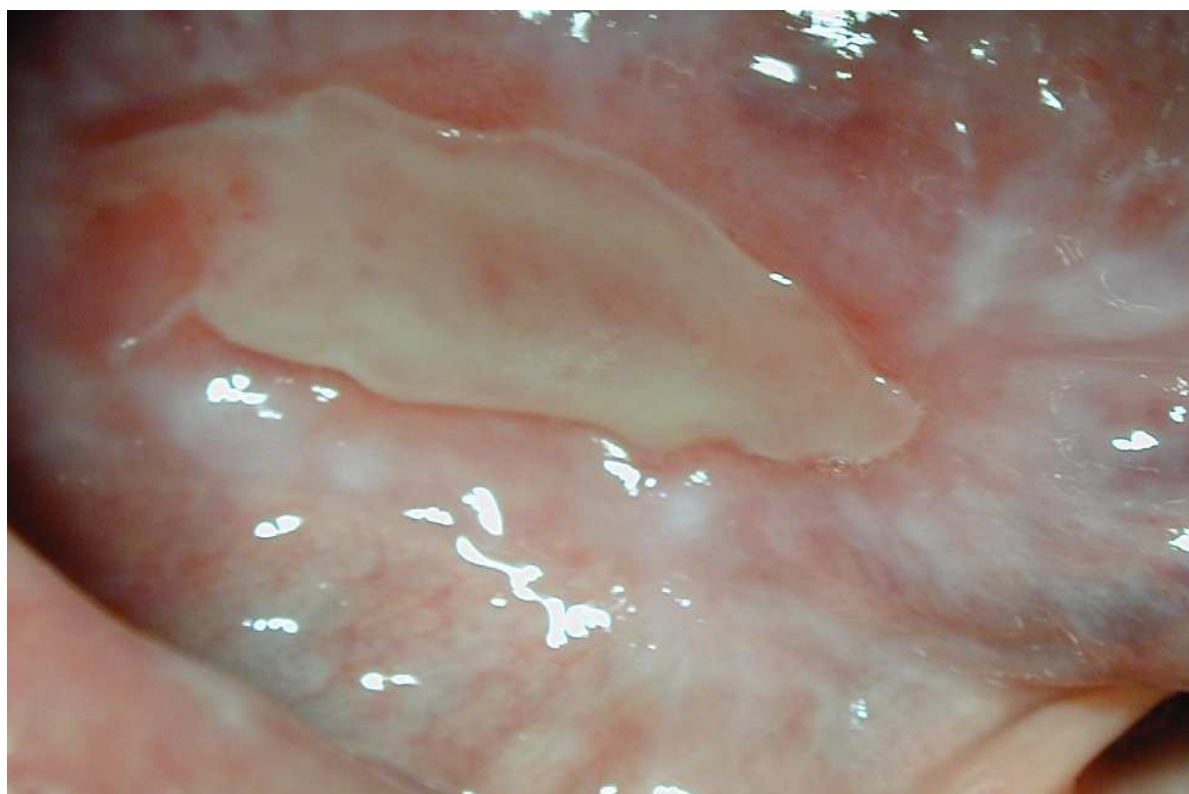
Obrázek 1.5 Atrofická forma OLP (jazyk)



Obrázek 1.6 Erytematózní forma OLP s retikulárními lézemi v okolí (bukální sliznice)



Obrázek 1.7 Erozivní forma OLP (hrana jazyka)



Obrázek 1.8 Ulcerativní forma OLP (jazyk)



Obrázek 1.9 Papulární forma OLP (bukání sliznice)



Obrázek 1.10 Bulózní forma OLP (alveolární výběžek)



Obrázek 1.11 Deskvamativní gingivitida



Obrázek 1.12 Kožní projevy lichen planus (předloktí)

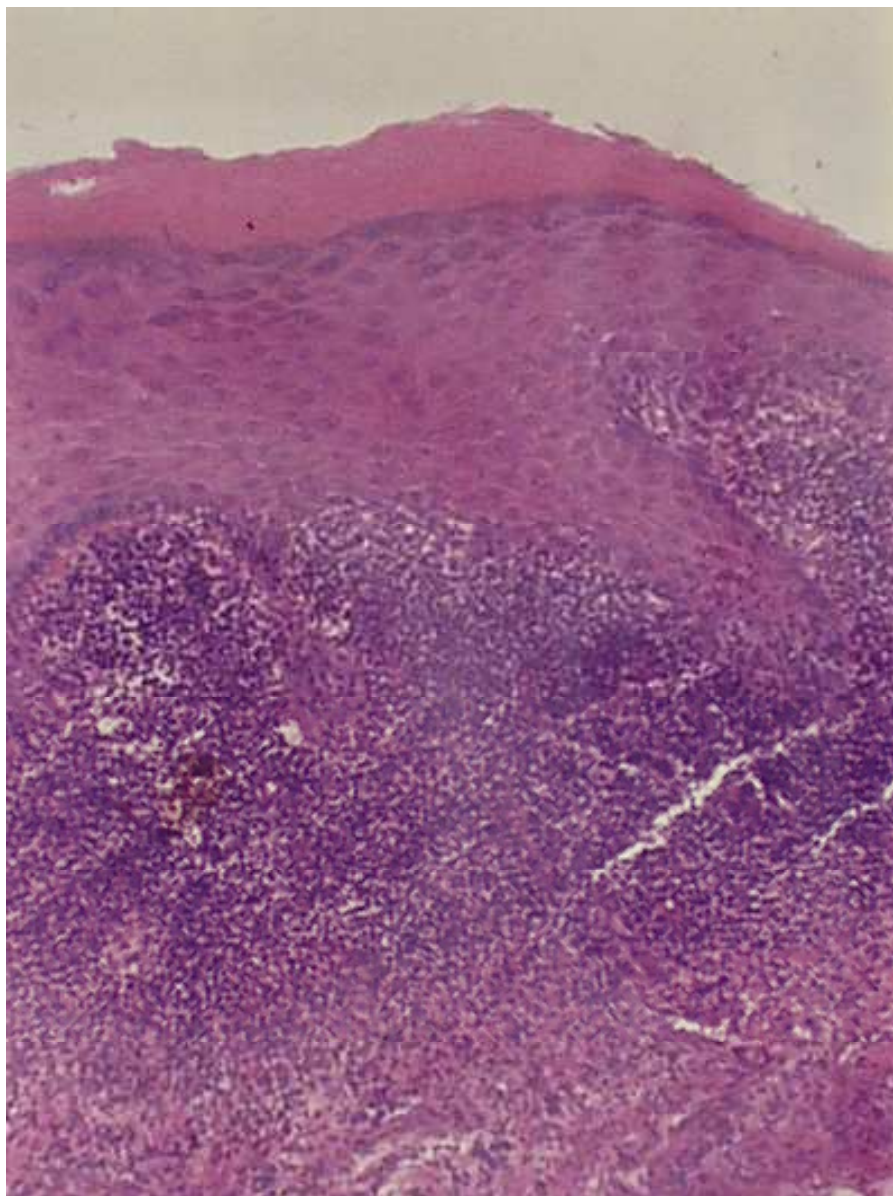


1.5 Histopatologický obraz OLP

Histologické rysy OLP jsou relativně charakteristické, ale nejsou specifické. Velice podobný histopatologický obraz mohou mít i jiné choroby, jako například OLDR, OLL, orální projevy graft-versus-host disease (GVHD), lupus erythematoses (LE) a tzv. chronická ulcerózní stomatitida se stratifikovanými protilátkami. Histologické rysy OLP poprvé popsal Dubreuil v roce 1906 a později Shklar (95). Ten našel a popsal tři základní histologické vlastnosti OLP, a to nadměrnou keratinizaci na povrchu epitelu, pásmo hustého lymfocytárního infiltrátu v submukóze a dále likvefakci bazálních buněk nasedajících na bazální membránu epidermis. Charakteristikou histologického obrazu se dále zabýval Pindborg, který popsal v bazální vrstvě buněk tzv. Civatteho tělíška – koloidní subjekty, které se objevují jako homogenní eozinofilní globule. Velice pravděpodobně se podle jejich ultrastruktury jedná o apoptotické keratinocyty. Dále uvedl, že přítomnost B-lymfocytů a plazmatických buněk není typická pro idiopatický OLP, v těchto případech je spíše vzácností. Pindborg a Eisenberg popsali kritéria idiopatického OLP a zároveň stanovili vylučovací kritéria (145). Byla upřesněna základní histologická kritéria pro OLP, jimiž jsou hyperkeratóza na povrchu, likvefakce bazálních epitelových buněk a přítomnost subepiteliálně lokalizovaného zánětlivého infiltrátu, který se skládá lymfocytů (viz. obrázek 1.13). Za vylučovací histopatologická kritéria OLP jsou považovány absence likvefakce, absence heterogenní populace infiltrátu, přítomnost atypické cytomorfolgie, zvětšení jader, zvýšení mitotické aktivity, absence Civatteho tělíšek a abnormální keratinizace individuálních buněk nebo buněk v hlubších vrstvách epitelu (155). V publikaci „Orální a maxilofaciální patologie“ Nevilleho et al. je velmi správně uvedeno, že na povrchu epitelu mohou být přítomny různé stupně ortokeratózy a parakeratózy, a to v závislosti na tom, zda je vzorek tkáně odebrán z erozivní nebo retikulární léze. Dále též uvádí, že ztlustění stratum spinosum se rovněž může měnit, v ojedinělých případech může chybět nebo může být hyperplastické, avšak nejčastěji připomínají „saw-toothed shape“- zuby pily.

Imunopatologické vlastnosti OLP jsou velmi nespecifické. Většina lézí ukazuje ukládání fibrinogenu do oblasti bazální membrány.

Obrázek 1.13 Histologický obraz OLP – barvení hematoxylinem-eozinem (x100)



1.6. Diagnostická kritéria OLP

Diagnostická kritéria pro OLP a pro OLL dle WHO jsou uvedena v tabulce 1.4.

Tabulka 1.4 Diagnostická kritéria WHO pro OLP a OLL

WHO diagnostická kritéria OLP (1978)⁽¹⁴⁶⁾	
Klinická kritéria	<p>Přítomnost bílých papul, retikulární, anulární, plakovité léze, šedobílé linie vyzařující z papul</p> <p>Přítomnost krajkovitých sítí nebo mírně vystouplých, šedobílých retikulárních linií</p> <p>Přítomnost atrofických lézí s nebo bez eroze, popřípadě buly</p>
Histopatologická kritéria	<p>Přítomnost ztlustělé orto či parakeratinizované vrstvy v normálně keratinizovaném místě, či tenké vrstvy v nekeratinizovaném místě</p> <p>Přítomnost Civatteho tělísek v bazální vrstvě, epitelu a povrchové části pojivové tkáně</p> <p>Přítomnost jasně definované pruhovité zóny kulatobuněčného převážně lymfocytárního infiltrátu v povrchové části pojivové tkáně</p> <p>Známky likvefakční degenerace bazální vrstvy</p>
Modifikovaná diagnostická kritéria WHO pro OLP a OLL (2003)⁽⁶⁾	
Klinická kritéria	<p>Přítomnost bilaterálních víceméně symetrických lézí</p> <p>Přítomnost krajkovitých sítí nebo mírně vystouplých, šedobílých retikulárních linií</p> <p>Erozivní, atrofické, bulózní a plakovité léze pouze v přítomnosti retikulárních lézí jinde na sliznici</p> <p>Všechny ostatní léze připomínající OLP, ale nesplňující výše uvedené, brát jako "klinicky kompatibilní s OLP"</p>
Histopatologická kritéria	<p>Přítomnost jasně definované pruhovité zóny kulatobuněčného, převážně lymfocytárního infiltrátu, v povrchové části pojivové tkáně</p> <p>Známky likvefakční degenerace bazální vrstvy</p> <p>Nepřítomna epiteliální dysplazie</p> <p>Všechny ostatní nálezy připomínající OLP, ale nesplňující výše uvedené, brát jako "klinicky kompatibilní s OLP"</p>
Definitivní diagnóza	Naplnění histologických a klinických kritérií
OLP	Klinicky typický a histologicky kompatibilní nález
OLL	1 Klinicky kompatibilní a histologicky typický nález
	2 Klinicky a histologicky kompatibilní nález
	3 nález

1.7. Diferenční diagnostika OLP

Existuje mnoho jiných bělavých lézí ústní sliznice, které se podobají OLP, a to nejen klinicky, ale i histopatologicky. Obvykle se jedná o tzv. „lichenoidní“ léze ústní sliznice.

Tzv. orální lichenoidní léze zahrnují několik příbuzných skupin chorob, a to již opakovaně zmíněné orální lichenoidní kontaktní léze (OLCL = oral lichenoid contact lesion), orální lichenoidní léze lékově podmíněné (OLDR = oral lichenoid drug reaction) a orální lichenoidní léze reakce štěpu proti hostiteli (OLL-GVHD = oral lichenoid lesions of graft-versus-host diseases).

1.7.1. Orální lichenoidní kontaktní reakce

OLCL vznikají pravděpodobně jako projev alergické kontaktní reakce, jako opožděná přecitlivělost na učitý dentální materiál. Na ústní sliznici se objevují v přímém topografickém vztahu, tedy v místech, kde materiál naléhá na sliznici. Typicky se tyto léze vyskytují na bukální sliznici a na hranách jazyka (147). Většinou se jedná o solitární slizniční léze v dutině ústní, tzn. bez postižení jiných tkání na těle. Histopatologickým vyšetřením nelze jednoznačně odlišit OLCL od OLP (148). V některých studiích je při OLCL popisován difuzní lymfocytární infiltrát s eozinofily a plazmatickými buňkami a více koloidních tělísek než je nacházeno při OLP (149). OLCL se nejčastěji objevují jako reakce na amalgám (38, 150–152), popsány ale byly i jako reakce na kompozitní výplně či keramické zubní náhrady (37, 153). Doba trvání kontaktu mezi výplňovým materiálem a sliznicí pravděpodobně hraje důležitou roli, neboť s těmito reakcemi se setkáváme i po několika letech od aplikace dentálního materiálu do dutiny ústní. Výpovědní hodnota alergologických vyšetření typu kožních testů zůstává kontroverzní (154). V různých studiích byla popsána jejich pozitivita u 8-68 % pacientů (155). Tyto testy pomocí kožní náplasti identifikují alergeny odpovědné za I. a IV. typ alergické reakce. Neobjasněnou otázkou při těchto vyšetřeních je, jak dlouho by měl materiál zůstat v kontaktu s kůží, respektive jaké složky výplně by měly být použity. Také se vede diskuze o platnosti extrapolace reakce na kůži a na ústní sliznici (5). V případě podezření, že slizniční léze může být zapříčiněna reakcí na dentální materiál, doporučuje se tento faktor eliminovat, tzn. vyměnit suspektní výplňový materiál za materiál jiného chemického složení (144). Příklad klinického obrazu OLCL je uveden na obrázku 1.14.

1.7.2. Orální lichenoidní léze lékově podmíněné

OLDR jsou zřejmě na rozdíl od OLCL výrazně vzácnější (5). V literatuře je popisováno mnoho kazuistických sdělení o účinku antihypertenziv, antidiabetik, antiepileptik, nesteroidních protizánětlivých léků, antimalarik, solí zlata a mnoha jiných medikamentů v souvislosti s OLDR (40, 156–159). Přehled léků, které mohou vyvolat tyto reakce, je uveden v tabulce 1.5. Přesný mechanismus vzniku OLDR není objasněn. Neexistuje zatím možnost, jak podle klinického či histopatologického obrazu odlišit OLP od OLDR. McCarten, který se zabýval specifickými antigeny pro tuto onemocnění, nezjistil žádný rozdíl mezi OLP a OLDR (160). OLDR se mohou objevit kdykoliv, dokonce i několik let po nasazení léku (161). Možný způsob, jak identifikovat, zdali se jedná o OLDR, je vysazení používaného léku a vyčkat, zda dojde k ústupu reakce. Bohužel, toto řešení je velice nepraktické, neboť k regresí nálezu může dojít až po několika měsících či letech. Proto není překvapením, že neexistují žádné rozsáhlejší studie, které by lékové vlivy zkoumaly podrobněji (5).

Tabulka 1.5 Léky, které mohou způsobit OLDR (162)

ACE inhibitory	Chlorpropamid	Peniciliny
Alopurinol	Interferon-alfa	Fenytoin
Amifenazol	Karbimazol	Piroxikam
Antimalarika	Ketokonazol	Prazosin
Barbituráty	Klofibrát	Prokainamid
BCG vakcína	Kolchicin	Propranolol
Kaptopril	Labetalol	Propylthiouracil
Karbamazepin	Levamisol	Rifampicin
Cinnarizin	Lithium	Soli zlata
Dapson	Lorazepam	Streptomycin
Fenothiazin	Metformin	Sulfonamidy
Fenylbutazon	Methyldopa	Tetracyclin
Griseofulvin	Metronidazol	Tokainid
Hydroxychlorochin	NSAID	Tolbutamid
Chinidin	Orální antikoncepce	Vakcína proti hepatitidě B
Chinin	Para-aminosalicylát	Vakcína proti choleře
Chlorochin	Penicilamin	

1.7.3. Orální lichenoidní léze reakce štěpu proti hostiteli

OLL-GVHD jsou častou zdravotní komplikací vyskytující se u jedinců po alogenní transplantaci kostní dřeně (163). Vyskytují se až v 85 % případů (164) po transplantaci periferních kmenových buněk, tedy výrazně častěji než po transplantaci kmenových buněk z derivované kostní dřeně. Podle doby, kdy se projevy GVHD projeví od transplantace, rozlišujeme formu akutní a chronickou. Mezníkem pro odlišení těchto dvou forem je 100 dnů od transplantace.

V dutině ústní se můžeme setkat častěji s chronickou formou GVHD. Chronická forma se častěji projevuje bělavými retikulárními a plakovitými lézemi (viz. obrázek 1.15), zatímco v akutním stadiu se častěji objevují léze erytematózní a erozivní (163). Klinicky i histologicky nelze jednoznačně rozlišit OLL-GVHD od OLP. Důležitý k odlišení je zde etiologický faktor OLP a OLL-GVHD. Ten je sice odlišný, avšak v patogenezi obou chorob se uplatňují podobné imunologické efektorové mechanismy vedoucí k infiltraci T buněk, rozrušení bazální membrány epidermis a apoptóze keratinocytů (165). Pro diagnostiku jsou tedy velice důležité anamnestické údaje. Bioptické vyšetření není v těchto případech nutno provádět. Indikované je pouze v případech, kdy chybí typické klinické příznaky či objevují-li se atypické slizniční léze, tzn. k vyloučení dysplazie (pre malignity) či malignity. Bohužel, pacienti po alogenní transplantaci jeví obecně vyšší riziko vzniku dlaždicobuněčných karcinomů a dalších sekundárních malignit (lymfomů) (166).

1.7.4. Diferenční diagnostika ostatních bílých ploch

Bělavými, hyperkeratotickými změnami se může manifestovat v dutině ústní více různých slizničních chorob.

Velice podobný klinický obraz typu bělavých retikulárních lézí je popisován při diskoidním lupus erythematoses. Ojedinele se mohou objevit i eroze či erytém na sliznici dutiny ústní. Typické bývá postižení retní červeně a také kůže obličeje (viz. obrázek 1.16). Projevy v dutině ústní jsou popisovány u 5-50 % pacientů, nevyskytují se izolovaně. K odlišení od OLP je nutné imunofluorescenční vyšetření nefixovaného, zamrazeného vzorku změněné ústní sliznice, prokazující depozita imonoglobulinů a komplementů (tzv. lupus band) uložená podél bazální membrány orálního epitelu (167). Pro systémový lupus erythematoses jsou

typické tzv. orální ulcerace. Vyskytují se ve 20-40 % případů a jsou jedním z hlavních diagnostických kritérií této choroby. Po zhojení mohou na sliznici přetrvávat bělavé změny imitující OLP. V histopatologickém obraze jsou nacházeny atrofické a degenerativní změny dlaždicobuněčného epitelu, chronický zánětlivý subepiteliální infiltrát v podslizničním, patrné jsou změny ve stěnách drobných cév (vaskulitida).

V případě přítomnosti erytematózních či erozivních lézí je nutno odlišit další autoimunitní onemocnění, jako je např. skupina pemfigoidu. Jedná se o tzv. puchýřnatá onemocnění. Charakteristická je přítomnost autoprotilátek cílených proti antigenům stratum lucidum bazální membrány vícevrstevného dlaždicobuněčného epitelu. Primárním projevem choroby je subepiteliální puchýř a sekundární morfa - eroze. Relativně často se objevuje postižení gingivy v podobě deskvamativní gingivitidy (viz. obrázek 1.17). Pro odlišení OLP od chorob jako je pemfigoid či pemfigus vulgaris je dosti často nutné imunofluorescenční vyšetření (direktní imunofluorescence). Při tomto vyšetření lze nalézt lineární depozita protilátek uložená podél bazální membrány dlaždicobuněčného epitelu při pemfigoidu či protilátky lokalizované v mezibuněčných prostorech při pemfigu. Přítomnost cirkulujících autoprotilátek není obvyklá (168).

Bělavými lézemi se mohou manifestovat chronické slizniční změny, které vznikají v důsledku déletrvajících mechanického namáhání ústní sliznice, a to i při nevhodné technice čištění zubů. Tyto změny se nacházejí na gingivě, sliznici alveolárního výběžku a na sliznici patra. Nazýváme je frikční (hyper)keratózy. Manifestují se bělavými povlaky vrásčitého povrchu, které jsou ostře ohraničené od okolí (viz. obrázek 1.18). Dosti často můžeme nalézt stopy akutního traumatu gingivy či ústní sliznice jako například erytém či eroze (169). Pro stanovení diagnózy frikční keratózy je nutné prokázat patogenetický mechanismus. V mikroskopickém obraze zastihujeme jen epiteliální změny hyperkeratotické, provázené nevýraznými zánětlivými změnami v podslizničním vazivu, neprokazujeme ale žádné dysplastické změny. Tyto změny někdy vymizí po eliminaci mechanického dráždění.

Podobným klinickým obrazem jako frikční hyperkeratóza se mohou manifestovat tzv. leukoplakie. Leukoplakie je podle WHO definována jako "bílá skvrna či plocha, kterou nelze klinicky ani histologicky klasifikovat jako jinou chorobu. Tato afekce není vyvolána žádnou známou příčinou fyzikální či chemické povahy s výjimkou abúzu tabáku. V roce 1994 byla

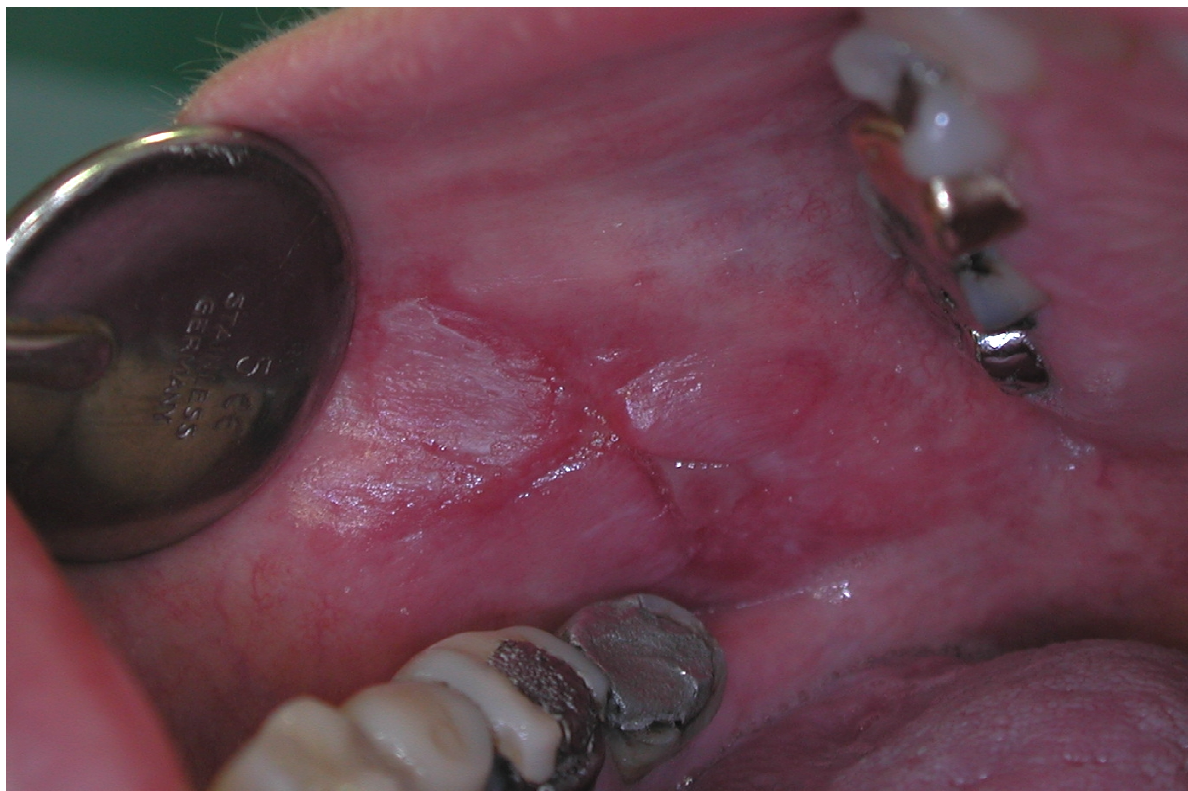
definice doplněna konstatováním, že se jedná převážně o bílé plochy, někdy se transformující v dlaždicobuněčný karcinom (170). Podle makroskopického nálezu můžeme leukoplakie dělit na homogenní a nehomogenní (171). Homogenní leukoplakie se vyskytují kdekoli v dutině ústní, v celém rozsahu jeví uniformní vzhled, jsou bílé nebo bělavé, ostře ohraničené od okolí, jejich povrch je hladký, zvrásněný, popraskaný nebo pórovitý (viz. obrázek 1.19). V histopatologickém obraze se nachází nadměrné rohovění orálního epitelu, nevyskytují se dysplastické změny. Nehomogenní leukoplakie jsou vzácnější, jedná se o bílou či bílo-červeně skvrnitou plochu, jejíž povrch není v celém rozsahu uniformní, ohraničení nemusí být ostré (viz. obrázek 1.20). Rozlišit můžeme ulcerózní, verukózní a nodulární typ a dále erytroplakie (172). V histopatologickém obraze bývají zastiženy dysplastické změny orálního epitelu (ztráta polarity buněk, zvýšená mitotická aktivita, zvýšená barvitelnost buněčného jádra, buněčné a jaderné atypie, dyskeratóza a další mikroskopické změny). Může být zastižen i intraepiteliální karcinom, jenž je patrný na obrázku 1.21.

Velice vzácně se můžeme setkat s bílým spongiózním névem, který postihuje výhradně sliznice kryté nerohovějícím dlaždicobuněčným epitelem.. Jedná se o vzácné, zcela benigní, vrozené, autozomálně dominantní postižení sliznic s neúplnou penetrancí genu. Je popsán jak jeho familiární výskyt tak sporadické případy. Rozvoj této afekce je dáván do souvislosti s mutacemi genů pro keratiny 4 a 13. Klinicky se projevuje jako bílé léze, jejichž povrch je rozbrázděný a lze jej setřít (viz. obrázky. 1.22 a 1.23). Léze jsou obvykle neostře ohraničené od okolní normální sliznice. Vzhled je variabilní, afekce se mohou v čase spontánně měnit, zvětšovat i zmenšovat. Nejčastěji se vyskytuje na bukální sliznici, dále na sliznici rtů, alveolárního výběžku a na spodině dutiny ústní. Histopatologický obraz je charakterizovaný uspořádaným epitelem se silnou vrstvou hyperplazie s akantózou a hyperkeratózou. Spinózní vrstva epitelíí je charakterizována intracelulárním edémem neboli spongiózou (vzhled proutěného košíku a „buňky v buňce“) (173, 174). Afekce není léčitelná.

Bělavými změnami na sliznici dutiny ústní se může též projevovat orální kandidóza. Nejčastějším původcem je *Kandida albicans*, někdy další, méně patogenní kvasinky, souhrnně označované jako „non-albicans“ druhy (*C. glabrata*, *C. lusitaniae* a *C. tropicalis*., *C. krusei* a jiné). Ke vzniku kvasinkové infekce dochází u pacientů s určitými dispozicemi, které snižují dočasně či trvale odolnost lidského organismu vůči těmto saprofytickým

mikroorganismům. Dispozice mohou být lokálního či celkového charakterů. Nejčastěji se orální kandidóza manifestuje bělavými povlaky, které lze setřít (viz. obrázky 1.24 a 1.25). Méně často se setkáváme s tzv. erytematózní formou, která se projevuje pouze zarudnutím sliznice. Tato infekce je často doprovázena subjektivními obtížemi jako je suchost v ústech a pálení sliznice. U části nemocných dochází ke spontanní regresi a zhojení. V případě terapie je nutno eliminovat vyvolávající faktor, pokud je to možné. Poté je doporučena léčba lokální (výplachy, potírání), případně celková (antimykotika).

Obrázek 1.14 Lichenoidní kontaktní léze



Obrázek 1.15 Chronická GVHD ústní sliznice



Obrázek 1.16 Systémový lupus erythematoses (postižení rtu)



Obrázek 1.17 Bulózní pemfigoid



Obrázek 1.18 Frikční hyperkeratóza



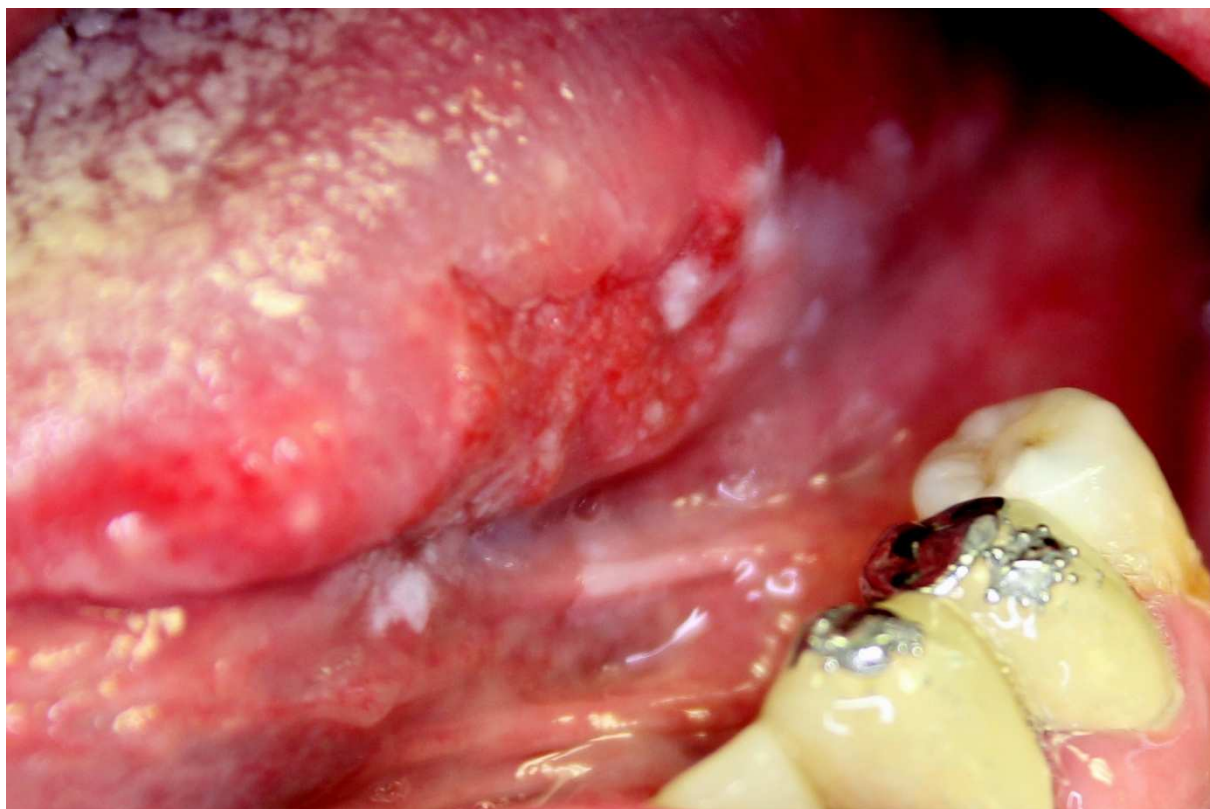
Obrázek 1.19 Homogenní leukoplakie



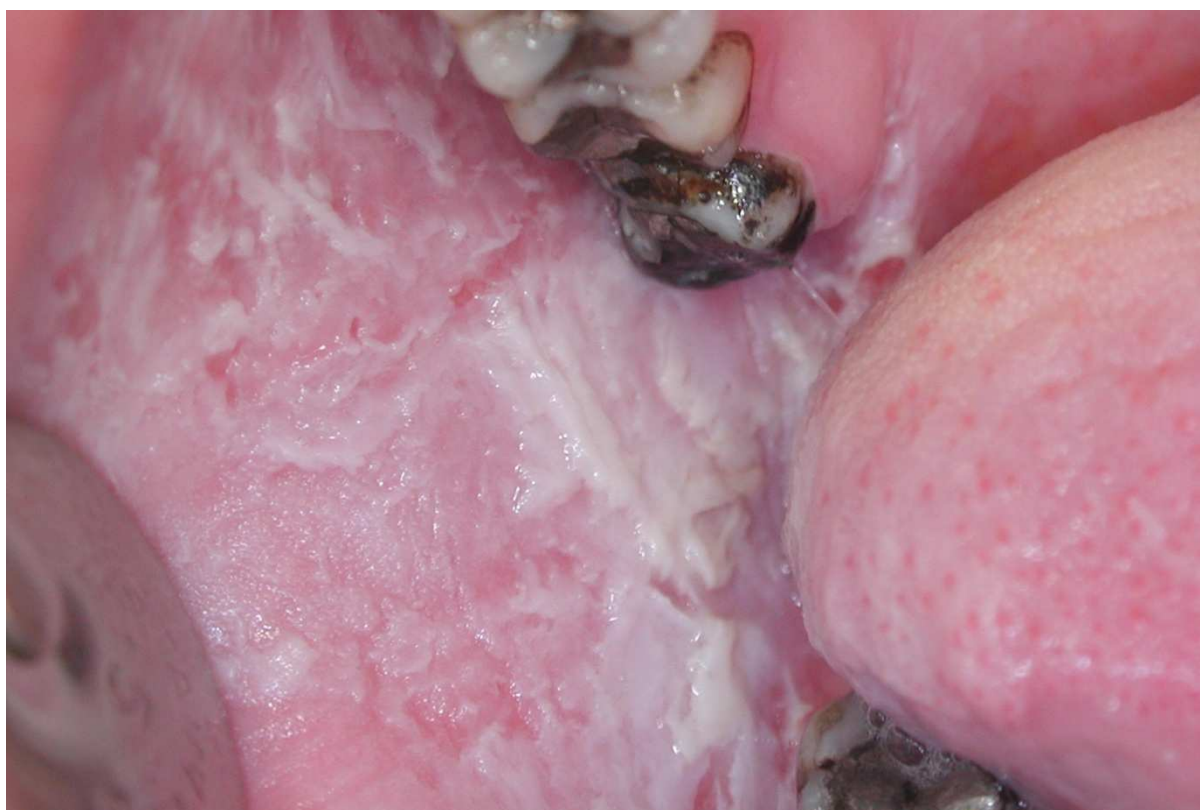
Obrázek 1.20 Nehomogenní leukoplakie (bukální sliznice)



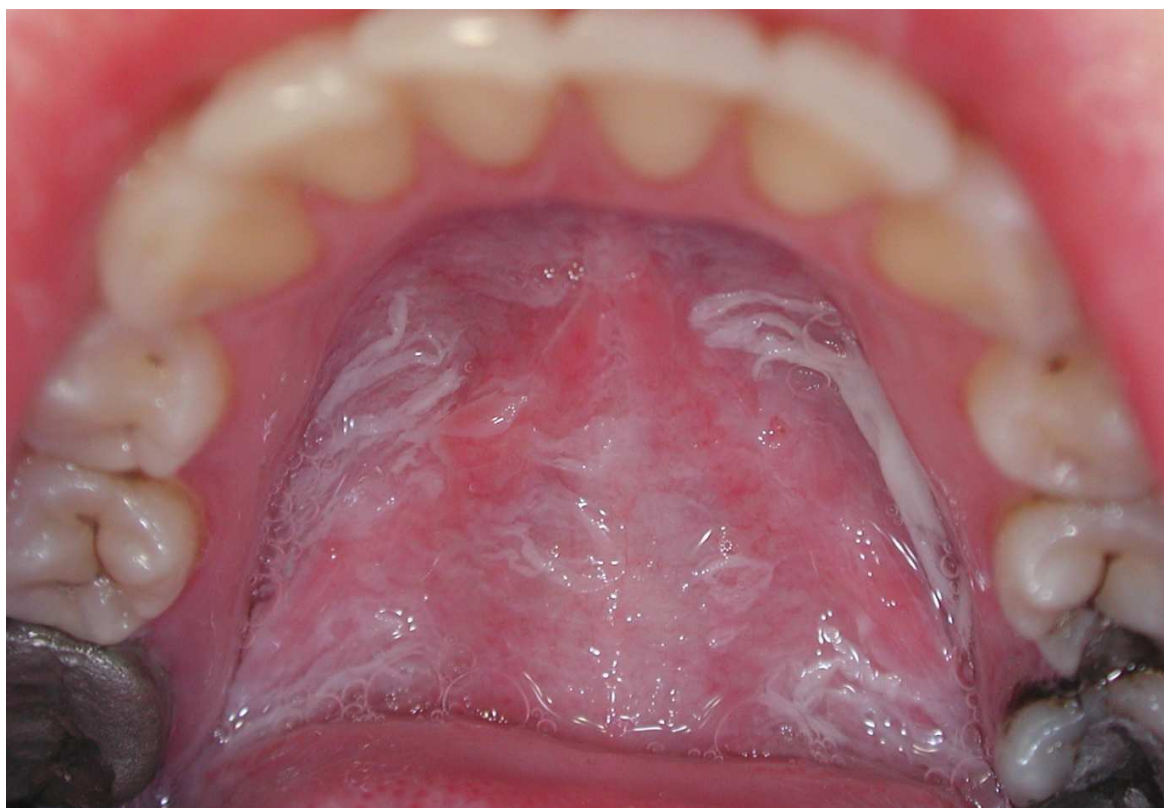
Obrázek 1.21 Dlaždicobuněčný karcinom



Obrázek 1.22 Bílý spongiózní névus (bukání sliznice)



Obrázek 1.23 Bílý spongiózní névus (ústnín spodina)



Obrázek 1.24 Orální kandidóza (bukální sliznice)



Obrázek 1.25 Orální kandidóza (patro)



1.8 Terapie OLP

Terapie OLP je poměrně obtížná, protože není známa přesně jeho etiopatogeneze onemocnění. Proto je OLP de facto nevléčitelným onemocněním, jehož terapie měla by být zaměřena na dosažení konkrétních cílů s přihlédnutím ke klinickému obrazu, subjektivním obtížím pacienta, k jeho věku pacienta a celkovému zdravotnímu stavu.

1.8.1. Obecné principy terapie OLP

Obecně platí, že léčba OLP by měla být zaměřena na odstranění atrofických a ulcerózních lézí, zmírnění symptomů a potenciální snížení rizika maligní transformace. Retikulární léze, které jsou asymptomatické, nevyžadují léčbu, nýbrž jen observaci pro podchycení možné změny klinického obrazu ve smyslu zhoršení. U symptomatických forem OLP je obecně doporučeno odstranění každého potenciálního provokujícího faktoru, zejména mechanické iritace. Jsou-li v ústech přítomny zuby s ostrými hranami, drsnými výplněmi nebo protetickými náhradami s nedobrou retencí, větší depozita zubního kamene, je třeba tyto příčiny dlouhodobého mechanického dráždění odstranit. V případě nálezu patologických eflorescencí v místech, kde se sliznice dotýká výplní, by měla být zvážena výměna dentálního materiálu. V případě podezření na OLDR by měly být podezřelé léky vysazeny či nahrazeny, což mnohdy není snadné či možné, protože pacienti tyto léky nezbytně potřebují. Dále by měl být eliminován abusus alkoholu, zejména koncentrovaného, a tabáku (2). Zavedena by měla být řádná ústní hygiena, je-li nedostačující, včetně možnosti výplachů úst antisepticky působícími preparáty typu chlorhexidinu, protože redukce množství dentálního povlaku může mít pozitivní účinek na hojení lichenových lézí (175). Dále je vhodné pomýšlet na nedostatek folátu u starších pacientů se špatnou výživou (176).

1.8.2. Lokální terapie OLP

V případě potřeby terapie volíme nejčastěji kortikosteroidy, které velice dobře potlačují buňkami zprostředkovanou imunitní aktivitu. Mohou být použity ve formě lokální, intralezionální i celkové-systémové. Přednost dáváme lokální terapii, pouze ojediněle volíme léčbu systémovou. V České republice však není v současnosti registrovaný žádný lokální preparát k použití na sliznici dutiny ústní pro tyto účely, a proto používáme magistraliter připravené gely a adhezivní pasty s obsahem dexamethazonu v 0,1-0,3% koncentraci. Lokální

podávání léků může poskytovat cílenější a efektivnější léčbu než celkově podané kortikosteroidy. Propustnost slizničního epitelu pro místní léčiva se liší v závislosti na tloušťce epitelu a rozsahu keratinizace. Ztráta propustnosti bariéry ústní sliznice v důsledku přítomnosti tkáňového defektu - ulcerace nebo eroze - vede k rychlejší penetraci léčiva do tkáně ve srovnání s intaktní oblastí sliznice. V zahraničí se používá v těchto indikacích také betamethazon, triamcinolon a fluocinolon. Jako lék první volby je doporučován fluocinolon acetonid, který nezpůsobuje trvalou adrenální supresi a je účinnější než starší triamcinolon (177). Nevýhodou této terapie může být vznik orální kandidózy (178). Otázkou zůstává, jaká forma lokální terapie je nejefektivnější. Lokální kortikoidy lze aplikovat ve formě výplachů, gelů či adhesivních past. Neexistují však data, která by uváděla, která z možných aplikací je nejvýhodnější (179). Obecně však platí, že léčba by měla být zahájena co nejdříve po vzniku symptomatických lézí, aby bylo dosaženo brzkého zhojení. Pacienti by měli být poučeni, aby lokální prostředky aplikovali několikrát denně a po určitou dobu závisující na aplikační formě se zdrželi jídla, pití a hygienických čistících procedur v dutině ústní. Jakmile se léze stanou asymptomatickými, je vhodné snížit dávku, a jakmile je choroba neaktivní, tak léčbu ukončit. Přehled topicky užívaných kortikosteroidů je uveden v tabulce 1.6.

Jinou možností v lokální terapii je intralezionální podání kortikosteroidů. V České republice můžeme použít například bethamethazon. Díky intralezionálnímu podání dochází k velmi dobrému ovlivnění zánětlivé reakce a jediná aplikace velice často vede k úplnému zhojení erozivních a ulcerózních lézí. Při neúčinnosti injekčního podání kortikosteroidu se nedoporučuje jeho opakované podání z důvodu špatné kontroly vstřebané látky.

V případech, kdy lichenové léze nereagují na terapii kortikoidy, mohou být použita další imunomodulační činidla, jimiž jsou inhibitory kalcineurinu (cyklosporin A, takrolimus, pimekrolimus) nebo retinoidy. V České republice není registrovaný žádný takový preparát pro lokální použití v dutině ústní. Podle zahraničních studií lze úspěšně použít cyklosporin A ve formě ústní vody (500-1500 mg/den) nebo adhezivní pasty (26-48 mg/den) (180, 181). Tato léčba se však ukázala jako ne vždy efektivní (182). Jiné studie popisují možnost terapie pomocí takrolimu v koncentraci 0,03-0,1 %. Při této terapii se objevuje často pálení ústní sliznice (183). Po vysazení takrolimu je často popisován relaps OLP, kompletní vymizení lézí nastává jen asi ve 14 % případů (184). Podobně působícím preparátem je pimekrolimus, jehož imunosupresivní kapacita je výrazně slabší než u ostatních uvedených inhibitorů

kalcineurinu. Studie popisují dobrou účinnost lokálních preparátů s pimekrolimem v 1% koncentraci (185, 186). Avšak FDA varovala před zvýšeným rizikem vzniku dlaždicobuněčného karcinomu či lymfomu u pacientů, kteří užívají takrolimus či pimekrolimus (187). Přehled topicky užívaných kalcineurinových inhibitorů je uveden v tabulce 1.7. Dalším preparátem, který byl použit k terapii OLP, je rapamycin (sirolimus), který inhibuje odpověď imunitního systému na IL-2, a tím blokuje aktivaci jak T tak B- buněk. Rapamycin má imunosupresivní a protinádorové účinky. Terapeutické účinky léku byly pozitivně hodnoceny u pacientů s refrakterní formou erozivního OLP (188,189). Veškeré imunosupresivní preparáty jsou však pouze v „off-label“ indikaci.

Poslední skupinou uváděnou pro lokální terapii OLP jsou retinoidy, jež však mají relativně hodně nežádoucích účinků a jejich terapeutický efekt je výrazně nižší než účinek lokálních kortikoidů

1.8.3. Celková terapie OLP

Systémová terapie kortikosteroidy by měla být indikována pouze v případech, kdy selhaly lokální přístupy nebo jsou postiženy kromě úst i jiné oblasti těla, například genitál, kůže, jícen či kštica (190). V těchto případech používáme nejčastěji methylprednizolon krátkodobě, tj. na 1-2 týdny, v dávce 16-24 mg/den. V případě nutnosti dlouhodobé kortikoterapie je nutné při vysazování léku pozvolna snižovat denní dávku na minimální možnou, nezbytnou pro udržení efektu léčby. Díky tomuto krátkodobému celkovému podání lze minimalizovat potenciální vývoj nežádoucích účinků systémové kortikoterapie. Jako alternativu k methylprednizolonu lze podávat prednison v ekvivalentní denní dávce.

V případě nutnosti celkové terapie tedy na prvním místě vždy volíme kortikosteroidy. V situaci, kdy tyto preparáty nelze podat, je druhou volbou podání klasického imunosupresiva azatioprinu v dávce 75-150 mg/den. Azatioprin lze podávat v monoterapii, může také být doplňkem systémové kortikoterapie. Nežádoucím efektem může být útlum činnosti kostní dřeně. Dalším preparátem, který lze volit pro celkové podání, je cyklosporin A v dávce 6 mg/kg/den. Cyklosporin A inhibuje antigenem navozenou aktivaci T lymfocytů, a to v důsledku poklesu syntézy faktorů aktivujících T lymfocyty, jimiž jsou IL-2, IL-3 a IFN- γ . K vedlejším účinkům patří nefrotoxicita, reverzibilní porucha funkce jater, hypertenze, hyperglykémie a hyperlipidémie. Při podání těchto preparátů jsou nutné pravidelné

laboratorní kontroly. Žádný z těchto celkově podávaných léků však nevede k trvalé remisi, po jejich vysazení se choroba dosti často znovu projevuje (2).

Zkoušena byla i řada dalších imunosupresivních léků včetně léčby biologické, jako například basiliximab, který působí jako inhibitor receptoru pro IL-2, dále antiTNF preparáty infliximab, etanercept, i některé další. Efekt této léčby je rovněž nedostačující (2).

V terapii OLP byla zkoušena i fotochemoterapie ve formě PUVA (psoralen + UV A) k potlačení buněčné imunoreaktivity (191), lasery (192). Přehled vzácněji užívaných léčiv a nefarmakologických modalit uvádějí tabulky 1.8 a 1.9.

Tabulka 1.6 Účinnost topických steroidů v terapii OLP (upraveno dle (2))

Lék	Publikace	Počet pacientů	Odpověď (%)			Typ studie	Doba léčby (týdny)
			CR	PR	NR		
Hydrokortizon	Holbrook, Odontol Scand, 1998	54	48	37	15	Otevřená	2-4
Betamethazon	Cawson, Br Med J, 1968	30	43	23	34	Otevřená	2-48
	Tyldesley, Br J Dermatol, 1977	11	64	9	27	Placebem kontrolovaná	8
Triamcinolon	Thongprasom, Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 1992	19	42	--	--	Komparativní	4
	Rodstrom, J Dermatol Treat, 1994	20	25	75	---	Komparativní	9
Fluocinonid	Lozada, Arch Dermatol, 1980	56	52	48	---	Placebem kontrolovaná	2
	Voute, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1990	20	20	60	20	Placebem kontrolovaná	9
	Carbone, Oral Dis, 1999	20	25	65	10	Placebem kontrolovaná	24
Fluocinolon	Thongprasom, Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 1992	19	68	--	--	Komparativní	4
Klobethazol	Lozada-Nur, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1991	9	56	22	22	Otevřená	2
	Rodstrom, J Dermatol Treat, 1994	17	71	29	---	Komparativní	9
	Carbone, Oral Dis, 1999	20	75	25	---	Placebem kontrolovaná	24

CR - kompletní odpověď

PR - částečná odpověď

NR - žádná odpověď

Tabulka 1.7 Účinnost topických kalcineurinových inhibitorů v terapii OLP

(upraveno dle (2))

Lék	Publikace	Počet pacientů	Dávkování	Doba trvání	Procento odpovědí
Cyklosporin A	Epstein, Oral Surg Oral Med Oral Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1996	16	Neuvedeno	4 týdny	57 % PR
	Jungell, Int J Oral Maxillofac Surg, 1996	7	450 mg	4 týdny	29 % PR
	Porter, Br J Dermatol, 1994	6	1500 mg	8-10 týdnů	83 % PR
	Schmitt, G Ital Dermatol Venereol, 1993	8	150-450 mg	12 týdnů	100 % PR
	Itin, Dermatology, 1992	7	126 mg	8 týdnů	14 % PR
Takrolimus	Byrd, Arch Dermatol, 2004	37	0,03%-0,1% mast	1 rok	84 % PR + CR
	Olivier, Arch Dermatol, 2002	8	0,1% výplach	6 měsíců	87% zlepšení
	Hodgson, Eur J Dermatol, 2003	50	0,1% mast	20 měsíců	94 % PR + CR
Pimekrolimus	Swift, J Periodontol, 2005	10	1% 2x denně	4 týdny	snížení erozí i obtíží
	Volz, Br J Dermatol, 2008	10	1% krém	2 měsíce	100 % odpovědí

CR - kompletní odpověď

PR - částečná odpověď

Tabulka 1.8 Výjimečně užívané léky v terapii OLP - upraveno dle (187)

Lék	Třída	Komentář
Azathioprin	Imunosupresivum, antimetabolit	Účinný u kožních forem, méně u OLP
Basiliximab	Monoklonální protilátka proti IL-2 receptoru	Jediná kazuistika, vysoká cena, nežádoucí účinky
Cyklosporin A	Imunosupresivum, kalcineurinový inhibitor	Vážné systémové nežádoucí účinky
Sulfony	Antibiotikum, antileprotikum	Málo dat, ojedinělá sdělení, nefunkční u gingiválního postižení
Enoxaparin	Nízkomolekulární heparin	Jediná studie, 25 % odpovědí
Hydroxychlorochin	Antimalarikum	Jediná studie, účinný po dlouhé době užívání
Interferon alfa	Cytokin, interferon	Jediná studie s efektivitou nad 90 %
Levamisol	Antihelmintikum, imunomodulátor	Jediná studie, dlouhodobé remise, dobrá odpověď
Mykofenolát mofetil	Imunosupresivum	Dobře účinný při dlouhodobém podání
Thalidomid	Imunosupresivum	Zvláště závažné vedlejší účinky, (teratogen)

Tabulka 1.9 Nefarmakologické přístupy v terapii OLP (187)

Modalita	Komentář
Psoraleny a dlouhovlnné UV záření (PUVA)	Výborné výsledky v několika studiích
Extrakorporální fotochemoterapie (fotofereza)	Náročná metoda, vysoká cena
308 nm Excimerový laser	Minimální data
Chirurgické metody (CO ₂ , excize, kryoterapie)	Vysoká rekurence, potenciální zhoršení stavu

1.9. Maligní transformace OLP

Maligní transformace OLP byla poprvé popsána Hallopeauem již v roce 1910 (193). Od této doby vzniklo mnoho studií, které se problematikou kancerogeneze OLP zabývají. Velkým úskalím retrospektivních studií je obvykle nedostatečná dokumentace a vyšetření. Na tento problém upozornil Krutchkoff, který přezkoumal 223 případů OLP asociovaných s malignitou, přičemž zjistil, že pouze 15 případů bylo dostatečně dokumentováno podle kritérií, které stanovil. Došel k závěru, že díky nedostatečné evidenci nelze přijmout tvrzení o biologickém potenciálu OLP ve smyslu jeho sklonu k progresi, malignizaci a transformaci v dlaždicobuněčný karcinom, ale zároveň, a to v kontradikci s výše zmíněným konstatováním uvedl, že pacienti s OLP mají vyšší sklon k rozvoji těchto karcinomů než pacienti bez OLP (194). Podle stejných kritérií jako Krutchkoff zpracoval publikovaná data za období 1977-1999 van der Meij (195, 196). Po přezkoumání 98 případů zjistil, že pouze 33 případů (34 %) splnilo kritéria stanovená pro OLP. Upozornil tedy na nutnost stanovit přesná kritéria pro diagnózu OLP. Tato kritéria byla přijata v roce 2003 (6).

Podle dosud publikovaných studií se frekvence maligní transformace OLP pohybuje mezi 0-5 % (viz. tabulka 1.10). Některé studie neuvádějí žádný případ karcinomů při diagnóze OLP (178, 197, 198), zatímco některé jiné studie popisují prevalenci vyšší než 5 % (23, 199, 200). Vysvětlení tohoto faktu v současné době neexistuje.

S využitím diagnostických kritérií WHO z r. 2003 se Van der Meij zabýval rozdílem premaligního charakteru OLP a OLL. V souboru 192 pacientů se u čtyř vyvinul karcinom, a to pouze u jedinců s OLL (201). Podle studie Fitzpatricka je výskyt dlaždicobuněčného karcinomu ústní sliznice u pacientů s OLL vyšší než u jedinců s OLP (202). Se zřetelem na klinickou formu OLP mnoho autorů konstatovalo, že atrofické - erozivní formy souvisí s vyšším výskytem karcinomů dutiny ústní (21, 201, 203–205). Gandolfo naopak uvedl, že při maligní transformaci se non-retikulární formy OLP častěji nevyskytují (206). Pro vznik dlaždicobuněčných karcinomů v dutině ústní je nejfrekventnější oblastí sliznice jazyka (203, 207, 208), Rajentheran na druhou stranu uvádí nejvíce případů lokalizovaných na bukální sliznici (204). Zdá se, že naopak všeobecná shoda panuje v tomto aspektu chování lichenu v náhledu na pohlaví jedinců s OLP. Vyšší riziko transformace OLP v karcinom existuje u žen než u mužů (206, 209, 210), přičemž nejčastěji k ní dochází v 6.-7. decenniu (203, 209).

Většina autorů neuvádí jako rizikový faktor uplatňující se při maligní transformaci OLP v karcinom abusus tabáku a nadměrné požívání alkoholu (6, 21, 206). Někteří autoři považují za rizikový faktor stravovací návyky, a to především nedostatek příjmu čerstvé zeleniny a ovoce, spojený s nedostatkem antioxidantů přirozeně přijímaných v běžné potravě (206, 211). Také některé infekce snad mohou být zapojeny v maligní transformaci OLP, jedná se však o velice sporná, byť periodicky se opakující, dlouhodobě nepotvrzovaná konstatování. Například *Candida albicans* či virus hepatitidy C se mohou potenciálně účastnit rozvoje maligního onemocnění. *C. albicans* je schopna katalyzovat tvorbu karcinogenního N-nitrosobenzylmethylaminu (21, 212). Vyšší výskyt maligní transformace byl popsán u pacientů s HCV infekcí (199, 206, 213). Tyto nálezy však lze jen obtížně interpretovat, protože HCV je častou příčinou jaterní cirhózy, která je sama o sobě rizikovým faktorem pro vznik orálního karcinomu (214). Pokud se již karcinom ústní sliznice u pacientů s OLP objeví, jde obvykle o méně časté, exofyticky rostoucí léze (199, 215). Pacient je často zpozoruje jako již déletrvajících, zvětšujících se afekce, které náhle mění svůj charakter. Zajímavý je fakt, že dlaždicobuněčný karcinom asociovaný s OLP někdy bývá přítomen v dutině ústní multifokálně (216). Asi čtvrtina pacientů má přítomné minimálně regionální metastázy již v době stanovení diagnózy. Prognóza je také kontroverzní otázkou. Časná stadia těchto karcinomů zachycená při pravidelné dispenzarizaci jedinců s OLP a OLL mohou mít excelentní prognózu, zatímco pokročilá onemocnění mají prognózu špatnou (209, 216). Toto konstatování však má u jedinců s dlaždicobuněčným karcinomem ústní sliznice obecnou platnost.

V souhrnu zůstává karcinogeneze spojená s OLP dosti kontroverzním tématem s nejasnými závěry. Jedinou praktickou implikací je potřeba trvalé dispenzarizace všech pacientů s OLP včetně asymptomatických OLP za účelem časně detekce nádoru.

Tabulka 1.10 Rozvoj dlaždicobuněčného karcinomu ústní sliznice u jedinců s OLP

Autor	Rok	Region	Typ studie	Počet případů	Doba sledování (roky)	Transformace v karcinom	%
Kaugars ⁽²¹⁷⁾	1982	USA	retrospektivní	30920	neuvedeno	71	0,23
Silverman ⁽¹³¹⁾	1985	USA	prospektivní	570	5,6	7	1,2
Silverman ⁽¹³²⁾	1991	USA	prospektivní	214	7,5	5	2,3
Rajentheran ⁽²⁰⁴⁾	1999	Británie	retrospektivní	832	11	7	0,8
Eisen ⁽²¹⁾	2002	USA	retrospektivní	723	4,5	6	0,8
van der Meij ⁽²¹²⁾	2003	Nizozemí	prospektivní	62 OLP, 111 OLR	2,6	0 OLP, 3 OLR	0 OLP, 2,7 OLR
Larsson ⁽²¹⁸⁾	2005	Švédsko	retrospektivní	724	15	4	0,5
Ingafou ⁽¹⁸⁾	2006	Británie	retrospektivní	690	7	13	1,9
Mignogna ⁽²⁰⁰⁾	2006	Itálie	retrospektivní	700	16	45	6,43
Bermejo-Fenoll ⁽²¹⁹⁾	2010	Španělsko	retrospektivní	550	17	5	0,9

2. Cíle projektu

Cílem projektu bylo zmapovat klinický obraz a léčbu pacientů s OLP léčených na naší klinice a zmapovat některé možné etiopatogenetické mechanismy.

2.1. Analýza charakteristik souboru pacientů s OLP léčených na Stomatologické klinice LFUK a FN v Hradci Králové

Existuje celá řada zahraničních studií, které se zabývají z různých pohledů charakteristikami pacientů trpících OLP. Nejčastěji se jedná o studie popisující stav v konkrétní zemi, případně oblasti. V České republice dosud žádná demografická studie neexistuje. Tento fakt nás vedl k zamyšlení, jak vypadá domácí situace v České republice, respektive v oblasti Východních Čech. Cílem našeho projektu bylo zjistit, jaké je rozvrstvení pacientů s OLP ve vztahu k pohlaví a věku, zjistit klinickou manifestaci OLP, a to zastoupení jednotlivých forem OLP, distribuci lézí a přítomnost extraorální manifestací choroby. Cílem šetření bylo též zaznamenat subjektivní vnímání tohoto onemocnění, porovnat výskyt koincidujících systémových chorob a užívaných léků, prevalenci kouření tabákových produktů. Neméně důležitým cílem bylo zhodnotit frekvenci použití jednotlivých druhů terapie a její účinnost. Posledním cílem bylo porovnat klinické vlastnosti OLP v závislosti na formě OLP (bělavé = white forms versus červené = red forms).

2.2. Role variability cytochromu P 450 2D6 u pacientů s OLP

Jak je patrné již z předchozího textu (viz. kapitola 1), úloha léků, potažmo jejich metabolismu v patogenezi OLP, je relativně málo zkoumanou kapitolou. Cílem naší práce bylo vyhodnotit některé aspekty užívání léků pacienty s OLP a kontrolní skupinou, a poté zmapovat metabolickou aktivitu CYP 2D6 u pacientů s OLP v porovnání se zdravou českou populací. CYP 2D6 byl vybrán proto, že jím je metabolizována řada běžně užívaných léčiv.

2.3. Úloha matrix metaloproteinázy 9 v patogenezi OLP

Úloha MMP v patogenezi OLP byla rovněž popsána v dřívějších kapitolách. S ohledem na možný význam MMP-9 v patogenezi OLP bylo naším cílem zmapovat přítomnost a tedy i aktivitu MMP-9 u pacientů s OLP a v kontrolní skupině histopatologických vzorků, jimiž byly orální fibromy či pseudofibromy, u nichž je účast zánětlivých pochodů vyloučena.

2.4. Zjištění prevalence lidského papilomaviru u pacientů s OLP

Kauzální spojení HPV a dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní již bylo opakovaně potvrzeno, avšak existují značné rozdíly v jejich geografické distribuci u různých populací (31, 220). Naším cílem bylo zmapovat přítomnost DNA lidského papilomaviru u pacientů s OLP, a to v porovnání s populací bez slizničního onemocnění.

3. Metodika a pacienti

Pro každou část projektu byly použity samostatné metodiky uvedené v následujících odstavcích.

3.1. Analýza charakteristik souboru pacientů s OLP

Sledovanou skupinu tvoří 171 pacientů, kteří byly vyšetřeni na Stomatologické klinice LFUK a FN v Hradci Králové v letech 2003-2013. U všech pacientů zařazených do studie byla klinická diagnóza OLP potvrzena histologicky. Všichni zařazení splňovali kritéria pro OLP podle WHO z r. 1978, upravené podle van der Meije v r. 2003. Na podkladě těchto kritérií jsme vyloučili pacienty s lichenoidními lézemi, nejčastěji typu OLL a pacienty s tzv. lichenoidními dysplaziemi.

Klinické údaje, jimiž byly pohlaví, věk, klinická prezentace OLP, distribuce lézí, přítomnost symptomů, extraorální projevy lichen planus, stav ústní hygieny a parodontu, výskyt systémových chorob, užívané léky a informace o kouření, byly získány z lékařské dokumentace. Stejně byly získány informace o způsobu a efektivitě případné terapie.

Pacienty jsme rozdělili do dvou skupin podle typu lézí. První skupinu tvořili pacienti s bělavými retikulárními a plakovými lézemi, druhou skupinu tvořili jedinci s lézemi erozivními až ulcerativními a erytematózními (tzv. červené). Cílem bylo porovnat vybrané klinické parametry mezi těmito dvěma skupinami lichenů. Popisná statistická analýza byla provedena pomocí aplikace Microsoft Excel 2003 (Microsoft, USA) a MedCalc 9.5.2.0 (MedCalc Software, Belgie). Chi-square a Studentův t-test byly použity pro srovnání. Za statisticky významnou byla považována hodnota $P < 0,05$.

3.2. Stanovení variability cytochromu P450 2D6 u pacientů s OLP

Vytvořili jsme celkem 3 skupiny sledovaných osob pro porovnání genotypu CYP2D6. Dvě experimentální skupiny tvořili pacienti stomatologické kliniky, třetí skupina byla vytvořena historickou kontrolní skupinou. Studie byla povolena Etickou komisí v Hradci Králové. Všichni její účastníci podepsali informovaný souhlas se svou účastí ve studii.

První skupinu tvořilo 46 pacientů s diagnózou OLP (34 žen, 12 mužů, medián věku 65 let). Jednalo se o pacienty, kteří postupně navštívili naše pracoviště pro tuto diagnózu. Žádná jiná selekce nebyla provedena. Všichni byli běloši české národnosti, kteří podstoupili klinické vyšetření dutiny ústní na Stomatologické klinice LF UK a FN v Hradci Králové, kde bylo realizováno i jejich další sledování. Diagnóza OLP byla stanovena na základě klinických kritérií choroby a histopatologické vyšetření bylo provedeno k potvrzení diagnózy. Všichni pacienti splnili modifikovaná diagnostická kritéria (dle (6)). Pacienti s podezřením na kontaktní léze byli vyloučeni ze studie. Detailní farmakologická anamnéza byla odebrána od všech pacientů. Každému pacientovi byl odebrán vzorek krve k analýze DNA.

Kontrolní skupina pacientů vytvořenou pro porovnání případného účinku užívaných farmak sestávala z pacientů téže kliniky bez známek onemocnění ústní sliznice, ošetřovaných pro jiné diagnózy. Opět se jednalo o konsektivní pacienty kliniky, kteří byli vyšetřeni v době trvání studie. Tato kontrolní skupina byla vytvořena s ohledem na rozložení dle věku a pohlaví. Záznamy pacientů byly vyhodnoceny s důrazem na farmakologickou anamnézu. Užívané léky v obou skupinách pacientů s OLP byly kategorizovány do skupin dle ATC kódu, podle metabolické cesty v organismu (játra versus ostatní) a s ohledem na mono- či polyterapii. Stejná procedura byla provedena ve skupině pacientů s OLP.

Kontrolní „genotypová“ skupina pro porovnání výskytu variant genotypu CYP2D6 v české populaci byla tvořena z historickým souborem 223 zdravých dobrovolníků (89 žen, 134 mužů, medián věku 24 let), kteří byli vyšetřeni v rámci populační studie v roce 2006 (221). Všemi studijními subjekty v této studii byli zdraví dobrovolníci, kteří neužívali žádnou konkomitantní medikaci.

Technika zpracování vzorků DNA byla shodná jak u skupiny pacientů s OLP tak u kontrolní skupiny a byla provedena stejnou laboratoří ve Farmakologickém ústavu 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha. Byly detekovány alely CYP2D6*3, *4, *5 a *6. Při nepřítomnosti ani jedné z alel byla uzavřena přítomnost alely *1. DNA byla izolována standardní fenol-chloroformovou metodou a analyzována pomocí PCR reakce s restrikcí délky fragmentů (RFLP PCR). Identifikace CYP2D6*3, *4 a *6 byla provedena pomocí nested PCR-RFLP. Běžná amplifikace byla provedena na přístroji MyCycler (BioRad, USA) - denaturace (94°C, 2 min) následovaná 35 cykly denaturace (94°C, 20 s), ochlazením (57°C, 70

s) a extenze (68°C, 345 s) následovaným finální extenzí (68°C, 7 min), vše ve vzorku směsi 100 ng genomické DNA, 0,240 mM primerů (P100/P200), 1*LA PCR pufru (Top-Bio s.r.o, Praha, ČR), 500 mM dNTPs (Fermentas, Litva), 1,7 mM MgCl₂ (Top-Bio s.r.o., Praha, ČR) a 1,5 jednotky LA polymerázy MIX (Top-Bio s.r.o, Praha, ČR). Následný program zahrnoval iniciální denaturaci (94°C, 2 min) následovanou 25 cykly denaturace (95°C 30 s), ochlazením (60°C, 70 s) a extenze (72°C, 60 s) následovaným finální extenzí (72°C, 7 min) s reakční směsí, 1* PCR pufr (Top-Bio s.r.o, Praha, ČR), 200 mM dNTPs (Fermentas, Litva), 1 ml ředěného LA-PCR produktu, 1,2 mM MgCl₂ (Top-Bio s.r.o., Praha, ČR), 20 mM primerů P51/D2 pro CYP2D6*3 a P*3/P2 pro CYP2D6*4 a *6 (Fermentas, Litva) a 0,75 jednotek rekombinantní Tag polymerázy (Fermentas, Litva). Produkty byly poté inkubovány přes noc při 37°C a 60°C. Fragmenty byly separovány na 3% agaróze Top Vision (Fermentas, Litva) a barveny ethidium bromidem. Přítomnost CYP2D6*5 byla prokázána metodou PCR s pomocí primerů Cyp17/Cyp32 a P13/P24/P81. Produkty byly vizualizovány na 1% agarózovém gelu.

Na základě genotypu byly predikovány jednotlivé fenotypy rychlosti metabolismu léčiv do skupin. Byli jimi ultrarychlí metabolizéři (CYP2D6*1 duplikace), rychlí metabolizéři (CYP2D6*1/CYP2D6*1), intermediární metabolizéři (jedna variantní alela CYP2D6*3/*4/*5/*6) a pomalí metabolizéři (obě alely CYP2D6*3/*4/*5/*6).

Statistická analýza byla provedena pomocí Microsoft Excel 2003 (Microsoft, USA) a Statgraphics Plus 3.1 (StatPoint Inc., USA). Frekvence alel byla porovnána pomocí chí-kvadrát testu, výsledky byly považovány za statisticky signifikantní při hladině významnosti $p < 0,05$.

3.3. Stanovení matrix metaloproteinázy 9 v patogenezi OLP

Celkem 71 vzorků od pacientů s OLP vyšetřených ve Fingerlandově ústavu patologie LF UK a FN v Hradci Králové bylo vyhledáno v jeho archivu.. Všichni tito pacienti podstoupili excizi orálních slizničních lézí na našem pracovišti v letech 2002-2009. Vzorky byly rutinně uloženy v 10% formaldehydu, zpracovány do parafinových bloků a barveny hematoxylinem-eosinem. U všech vzorků byla ověřena diagnóza OLP. Celkem 10 vzorků slizničních fibromů bylo vyšetřeno pro srovnání. Nepřímá imunohistochemie byla použita jako vyšetřovací metoda. Byla použita polyklonální králičí anti-humánní protilátka proti MMP-9 (kód A0150, ředění 1 : 50, Dako (Glostrup, Dánsko). Nakrájeny a připojeny na připravená sklíčka byly 5

µm řezu. Blokace endogenní peroxidázy byla provedena 3% peroxidem vodíku v metanolu (5 minut), řezu byly poté inkubovány s Protein Block Serum (Dako) po dobu 5 minut. Poté byly preparáty inkubovány s ředěnou primární protilátkou po dobu 15 minut. CSA II Rabbit Link, Amplification Reagent and Antifluorescein-HRP (Dako) byly inkubovány každý po 15 minutách. Preparáty byly chráněny před světlem. Reakce byla vizualizována pomocí diaminobenzidinu. V závěru byly preparáty dobarveny hematoxylinem k vizualizaci buněčných jader. Lokalizace a denzita barvení byla vyhodnocena pomocí světelné mikroskopie. Hnědé zbarvení cytoplazmy bylo považováno za pozitivní. Vzorky appendixu inkubované s primární protilátkou byly použity jako pozitivní kontrola. Vzorky inkubované s Dako Negative Control byly použity jako negativní kontrola.

3.4. Stanovení prevalence lidského papilomaviru u pacientů s OLP

Protokol studie byl schválen Etickou komisí v Hradci Králové, písemný informovaný souhlas byl získán od všech pacientů i kontrolních subjektů, kteří vstoupili do studie. Pacienti s OLP byly zařazeny dle následujících kritérií: Klinicky diagnostikovaný OLP (jeden vyšetřující lékař) a histologicky potvrzený OLP. Klasifikace OLP byla provedena na základě modifikovaných kritérií dle WHO z r. 2003 (8). Celkem bylo vyšetřeno 48 pacientů s OLP (33 žen a 15 mužů, průměrný věk 56 let). Kontrolní skupina byla zvolena na základě shody pohlaví a věku, jednalo se o pacienty našeho pracoviště, kteří byli ošetřeni pro jiné onemocnění a kteří neměli žádné známky postižení sliznice dutiny ústní. Celkem byl odběr proveden u 24 pacientů (19 žen a 5 mužů, průměrný věk 56 let). Vzorky tkáně byly odebrány v místní anestezii (4% artikain) za standardních opatření a dle vnitřních standardů Stomatologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové. Nativní vzorky o velikosti zhruba 3x3 mm byly odeslány na detekci genomu HPV do laboratoře Ústavu klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN v Hradci Králové. HPV DNA byla detekována pomocí PCR reakce následujícím způsobem: HPV DNA byla extrahována z nativní tkáně. Všechny vzorky byly vyšetřeny pro přítomnost HPV DNA PCR amplifikací pomocí primerů GP5+/GP6+, které jsou lokalizované v HPV L1 genu. Sekvence použitých primerů byly 5'-TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC-3' (GP5+) a 5'- AAAAATAAACTGTAAATCATATT-3' (GP6+). PCR reakce proběhla v objemu 25 µL s obsahem 25 mM MgCl₂, 2,5 mM každého dNTP, 2,5 U Takara Taq polymerázy (Takara Bio Inc., Shiga, Japonsko), 100 pmol každého primeru (GP5+/GP6+), a 2 µL HPV DNA v různých

ředěních. PCR protokol byl spuštěn iniciální denaturací při 95°C po dobu 10 min, následovalo 40 cyklů denaturace při 95°C po 30 s, zchlazení na 55°C po dobu 60 s a extenze při 72°C po dobu 45 s. Amplifikované produkty byly vizualizovány na 2% agarózovém gelu po značení ethidium bromidem k verifikaci velikosti. Vzorky pozitivní při screeningovém vyšetření výše byly poté analyzovány pomocí testu Linear Array HPV Genotyping Test (Roche, Basel, Švýcarsko). Tento test zahrnuje 3 kroky: PCR amplifikaci cílové DNA, její následnou detekci a identifikaci 37 HPV podtypů, konkrétně 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 (MM9), 81, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8), IS39 a CP6108. PCR byla provedena v celkovém objemu 100 µL s obsahem 50 µL směsi výrobce a 50 µL GP5+/GP6+ PCR produktu. Amplifikační program zahrnoval 2 min při 50°C a 9 min při 95°C, následovný 40 cyklů po 30 s při 50°C, 1 min při 55°C a 1 min při 72°C s konečnou extenzí při 72°C po dobu 5 min. PCR produkt byl denaturován denaturačním roztokem a hybridizován na proužku s 37 podtypy HPV pomocí streptavidinu-HRP a 0,1% tetramethylbenzidinu jako chromogenu. Pozitivní reakce je znázorněna jako modrá linka na hybridizačním proužku.

Popisná statistika byla provedena pomocí Microsoft Excel 2003 (Microsoft, USA) a MedCalc 9.5.2.0 (MedCalc Software, Belgium). Chí-kvadrát a Studentův t-test byly použity pro srovnání. $P < 0.05$ bylo považováno za statisticky významou hladinu.

4. Výsledky

V jednotlivých podkapitolách jsou uvedeny výsledky k výše uvedeným cílům práce.

4.1. Analýza sledovaného souboru pacientů s OLP

Charakteristika vyšetřených pacientů je podrobně rozepsána v následujících podkapitolách.

4.1.1. Pohlaví a etnický původ pacientů

Celkem bylo vyšetřeno 171 pacientů s diagnózou OLP, z nichž 116 bylo žen (67,8 %) a 55 bylo mužů (32,2 %). Poměr zastoupení žen vůči mužům byl 2,11:1. Všichni vyšetření byli běloši.

4.1.2. Věkové rozvrstvení pacientů s OLP

Věk pacientů v době vyšetření činil $55,2 \pm 12,4$ roků. U žen se OLP vyskytoval v průměru později než u mužů, a to ve věku $57,0 \pm 12,2$ roků, zatímco u mužů průměrný věk činil $51,2 \pm 11,8$ roků, s celkovým rozsahem 85,0 - 20,9 let. Nejvyšší prevalence OLP u žen byla zjištěna ve věkové skupině 50-59 let (36,2 %), u mužů ve věkové skupině 60-69 (32,7 %). Věkové rozložení souboru pacientů s OLP je znázorněno v grafu 4.1.

4.1.3. Systémová onemocnění, léky, kouření

Pozitivní anamnéza ve smyslu průkazu celkové choroby a užívání různých léků byla zjištěna u 117 pacientů (68,4 %). Mezi nejčastějšími systémovými chorobami byla arteriální hypertenze (48,5 % všech pacientů), poruchy štítné žlázy (14,6 %), diabetes mellitus (14,6 %), hypercholesterolemie (12,3 %), kardiovaskulární onemocnění (11,1 %), hypotyreóza (10,5 %), úzkost a deprese (9,4 %), revmatické nemoci (5,2 %) a hypeurikémie (4,7 %). V grafu č. 4.2 jsou uvedeny nejčastěji užívané léky. U 36 pacientů (21,1 %) byla zjištěna pozitivní alergická anamnéza. Většina pacientů patřila mezi nekuřáky (83,0 %). Anamnestická data jsou shrnuta v grafu 4.3.

4.1.4. Subjektivní příznaky OLP

Přítomnost subjektivních příznaků ve smyslu nadměrné citlivosti až bolestivosti ústní sliznice byla zaznamenána u 109 pacientů (63,7 %). Výraznou bolest udávalo pouze 21,6 % pacientů, mírná až středně silná bolestivost se objevila v 42,1 % postižení. V případě tzv. "bílých" forem (retikulární a plakovitá forma) měli pouze 3 pacienti (3,8 %) silné bolesti, u formy "červené" (erozivní a erytematózní léze) však uvádělo výrazné subjektivní obtíže 34 pacientů (37 %). Subjektivní příznaky jsou přehledně uvedeny v grafu 4.4. Výskyt obou typů OLP v jednotlivých věkových kategoriích je uvedeno v tabulce 4.1.

4.1.5. Klinické projevy OLP

Nejčastěji se vyskytujícím typem OLP byla forma retikulární, která byla pozorována celkem u 93,5 % pacientů. Druhou nejčastěji se vyskytující formou OLP byla forma erozivní zastoupená ve 46,8 %. Prevalence erytematózních lézí byla 38,6 %, v podobném procentu se vyskytovala také plakovitá forma - 32,7 %. Deskvamativní gingivitida byla přítomna u 12,9 % jedinců s OLP, přičemž u všech pacientů se toto postižení vyskytovalo v kombinaci s jinou formou OLP. Více než v polovině případů (62,6 %) měli pacienti více různých klinických projevů OLP současně. Přehledně je toto znázorněno v grafu 4.5.

U většiny pacientů (73,7 %) se slizniční léze objevily v ústech na více místech. Nejčastěji postiženým místem byla bukální sliznice, na níž se slizniční změny vyskytovaly v 89,5 %, dále byl častěji postižen jazyk v 54,4 %. Méně často se projevy OLP vyskytovaly na gingivě a alveolární sliznici, a to ve 25,7 %, a na rtech v 18,7 %. Jen ojediněle byly zaznamenány projevy OLP na patře (4,7 %) a na spodině dutiny ústní (3,5 %). Distribuce slizničních lézí je znázorněna v grafu 4.6. V tomto souboru nebyla zjištěna žádná maligní transformace OLP.

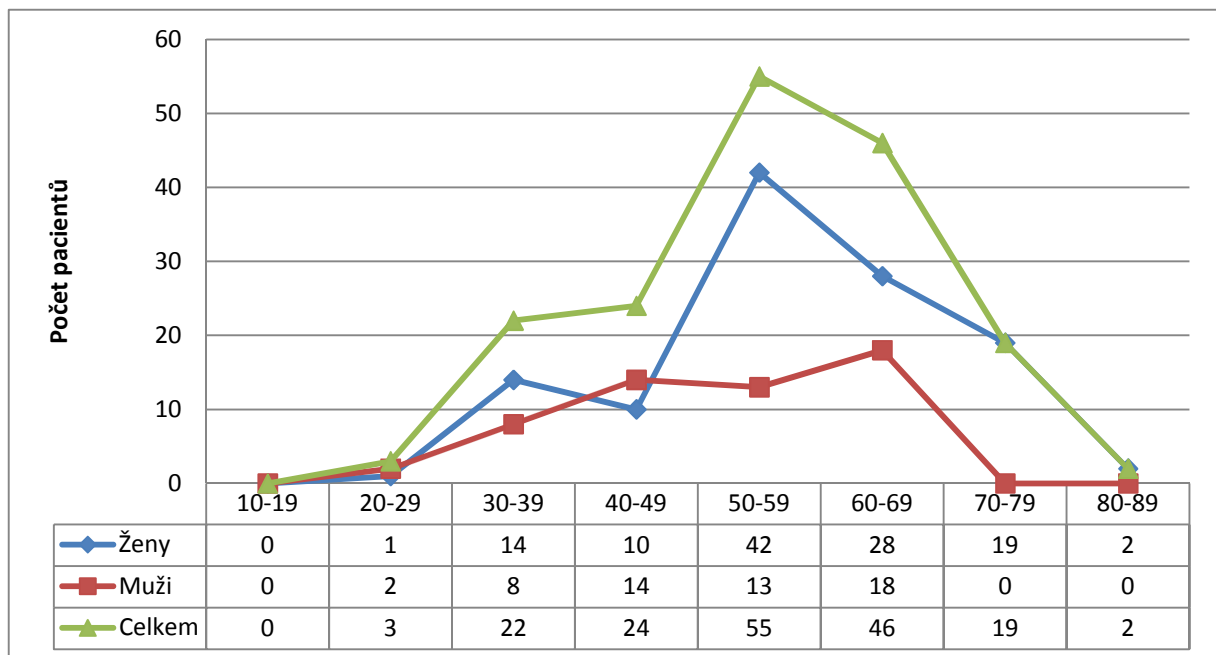
4.1.6. Extraorální manifestace lichenu

Extraorální projevy LP byly ve sledovaném souboru zaznamenány u 35 pacientů (20,5 %). Nejčastěji byly zjištěny kožní obtíže, a to u 28 pacientů (16,4 %). Dalších 7 pacientů (4,0 %) mělo postižení sliznic genitálu, v jednom případě se objevilo postižení nehtů. U tohoto pacienta byly přítomny také kožní obtíže.

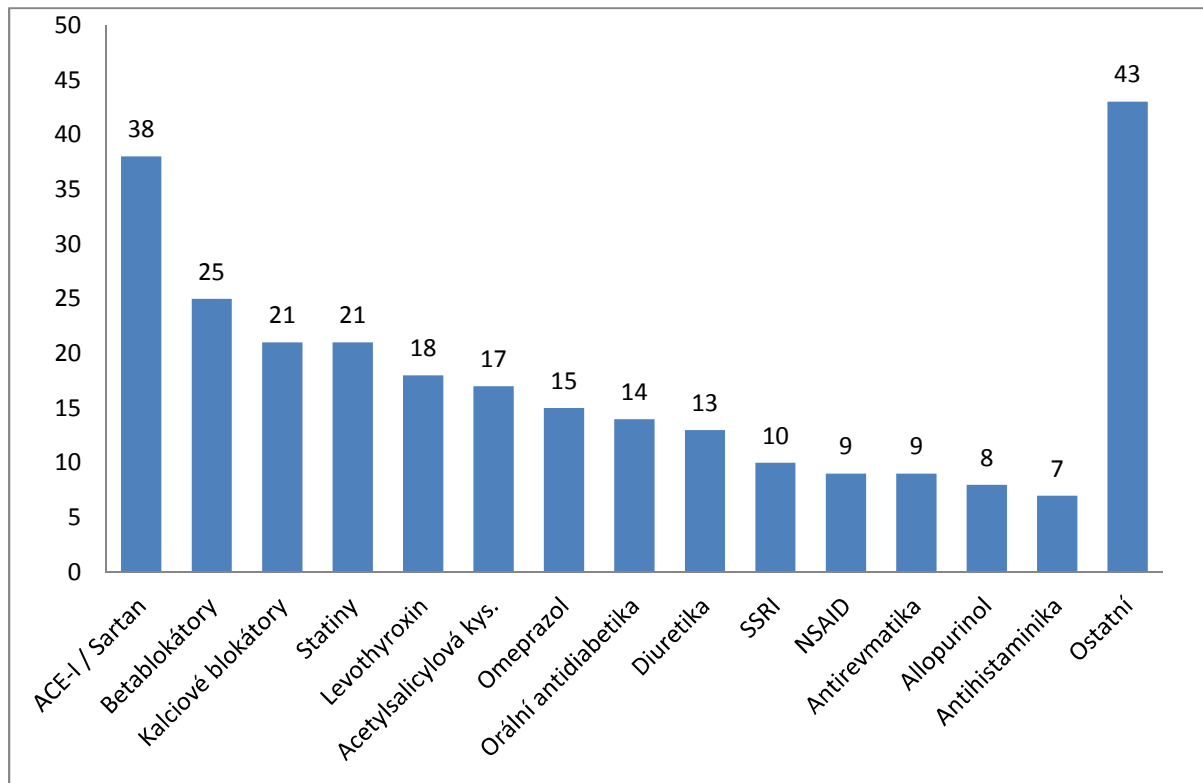
4.1.7. Způsob terapie OLP

Nejčastěji předepisovanou formou léčivých přípravků byly lokálně podávané kortikosteroidy. Ty používalo celkem 116 pacientů (67,8 %) z celkového počtu 171. Pouze v 6 případech (3,5 %) byly podány kortikosteroidy celkově-systémově. Celkem 55 pacientů bylo bez léčby, protože neměli subjektivní obtíže nebo tyto byly jen velmi malé. Pro lokální léčbu jsme použili gel či adhezivní pastu s dexamethazonem. V 61 případech byla podána depotní forma kortikosteroidu, nejčastěji v kombinaci s kortikosteroidním gelem či pastou. Souhrnně tato data ukazují grafy 4.7 a 4.8.

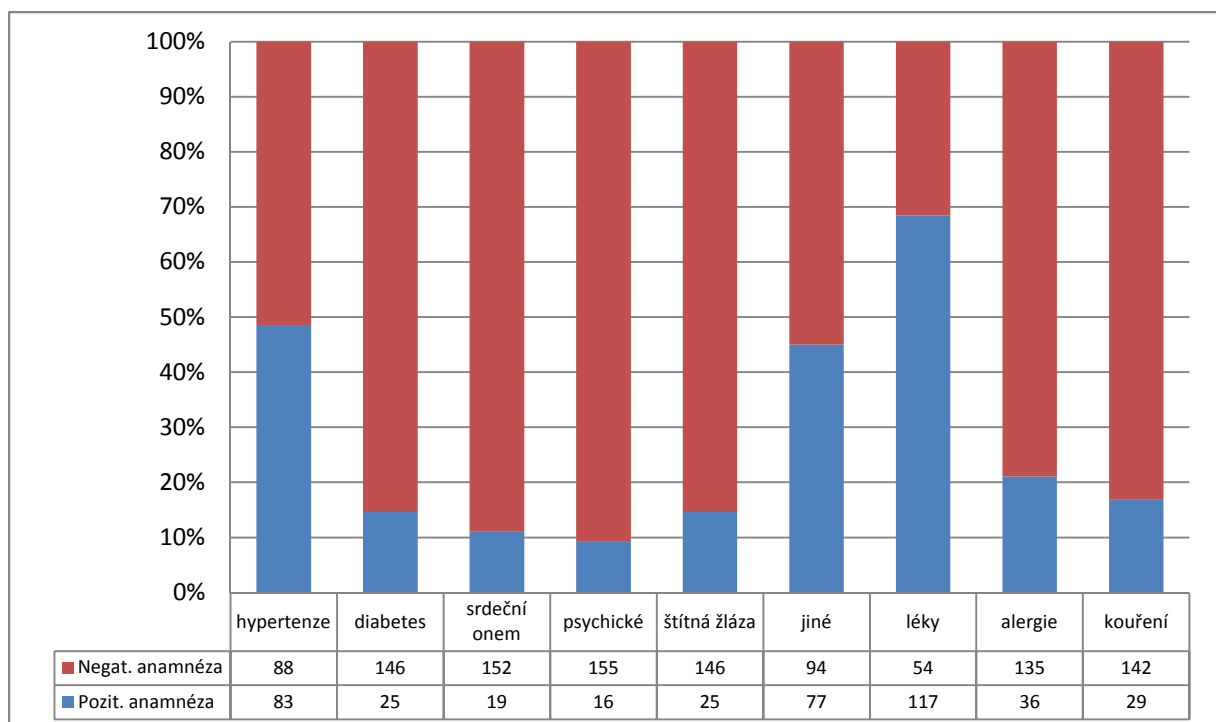
Graf 4.1 Výskyt OLP v jednotlivých věkových kategoriích



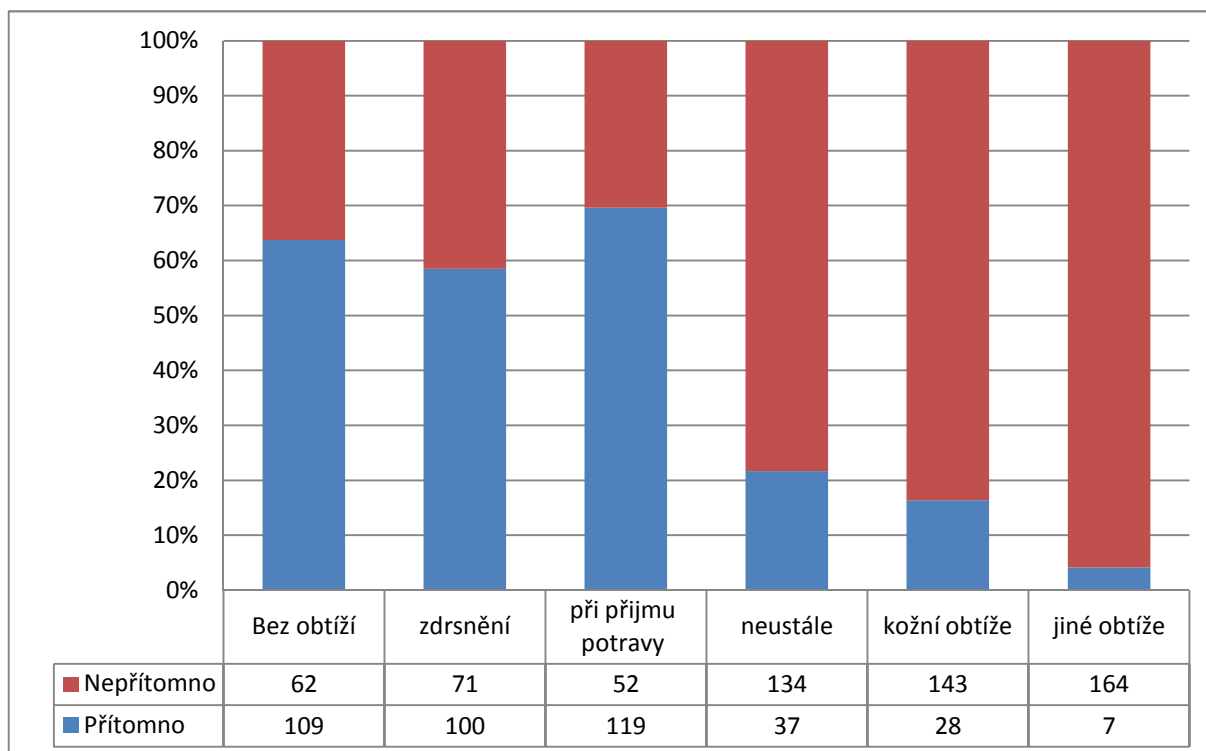
Graf 4.2 Přehled nejčastěji užívaných léků pacienty s OLP



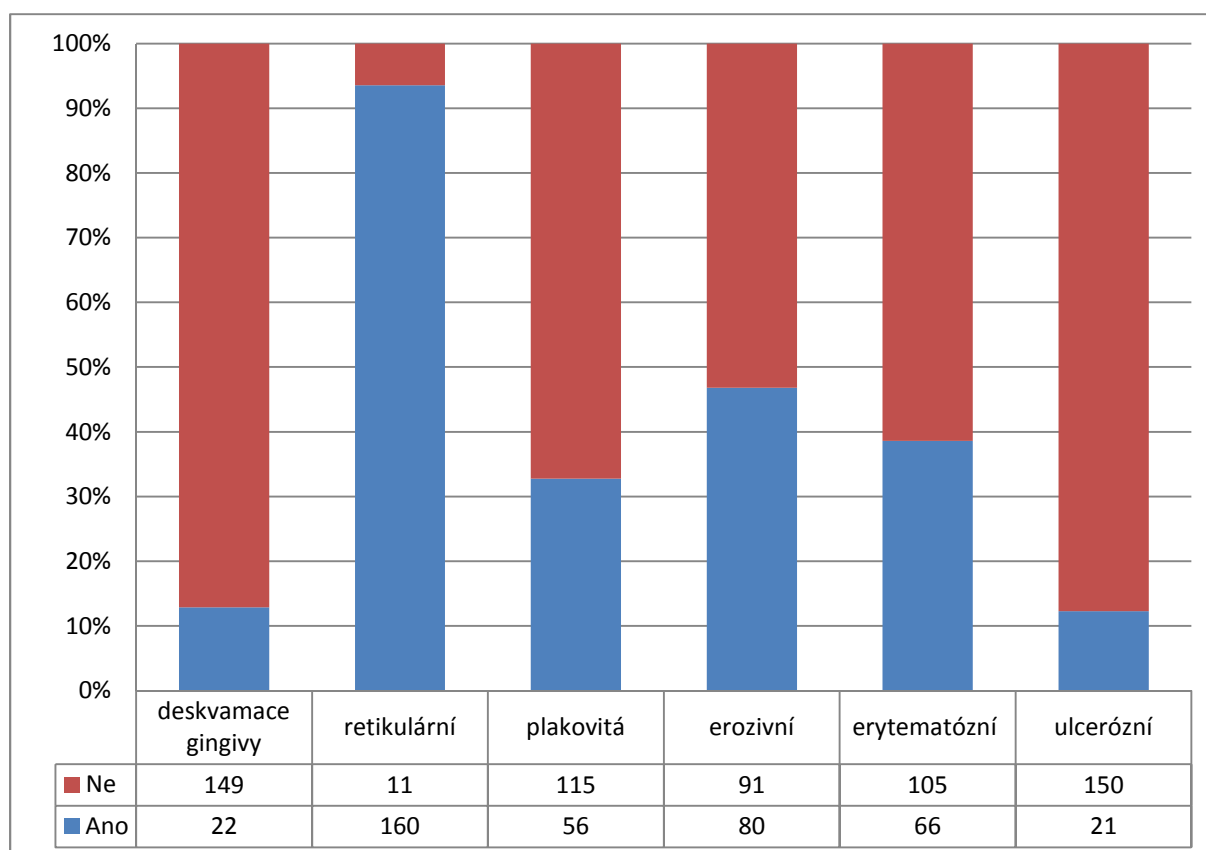
Graf 4.3 Vybrané anamnestické údaje pacientů s OLP



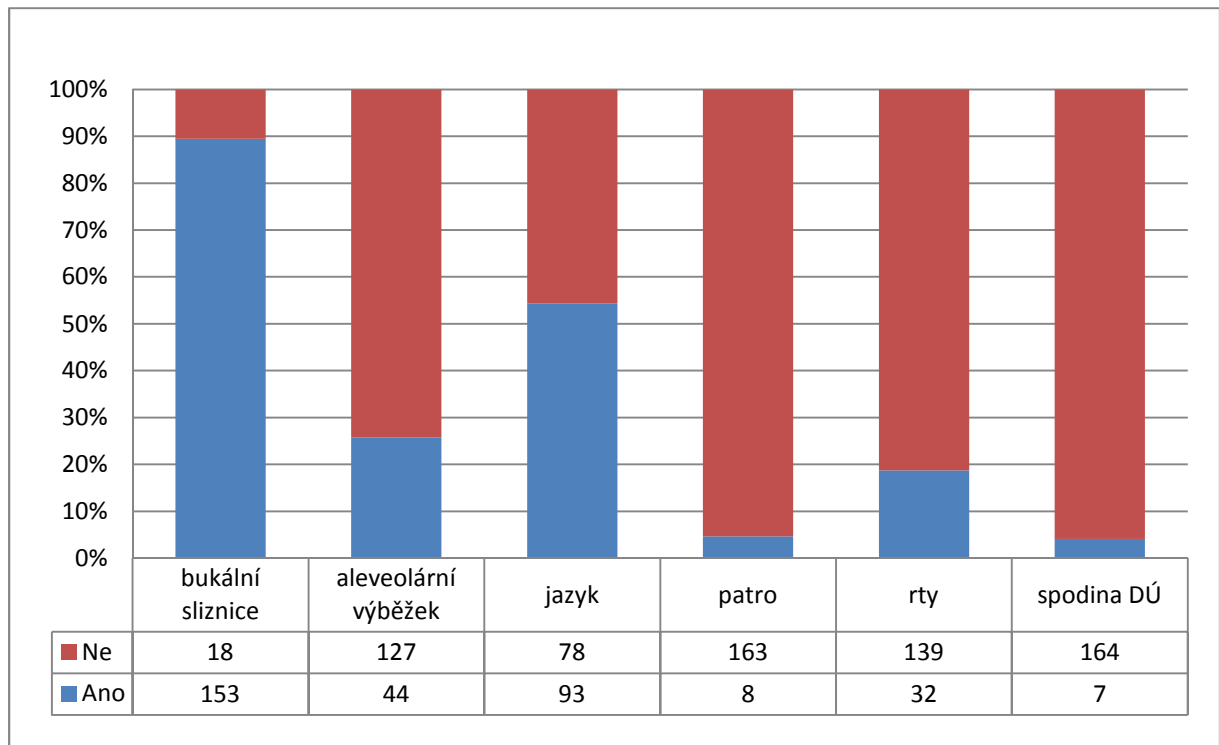
Graf 4.4 Subjektivní příznaky pacientů s OLP



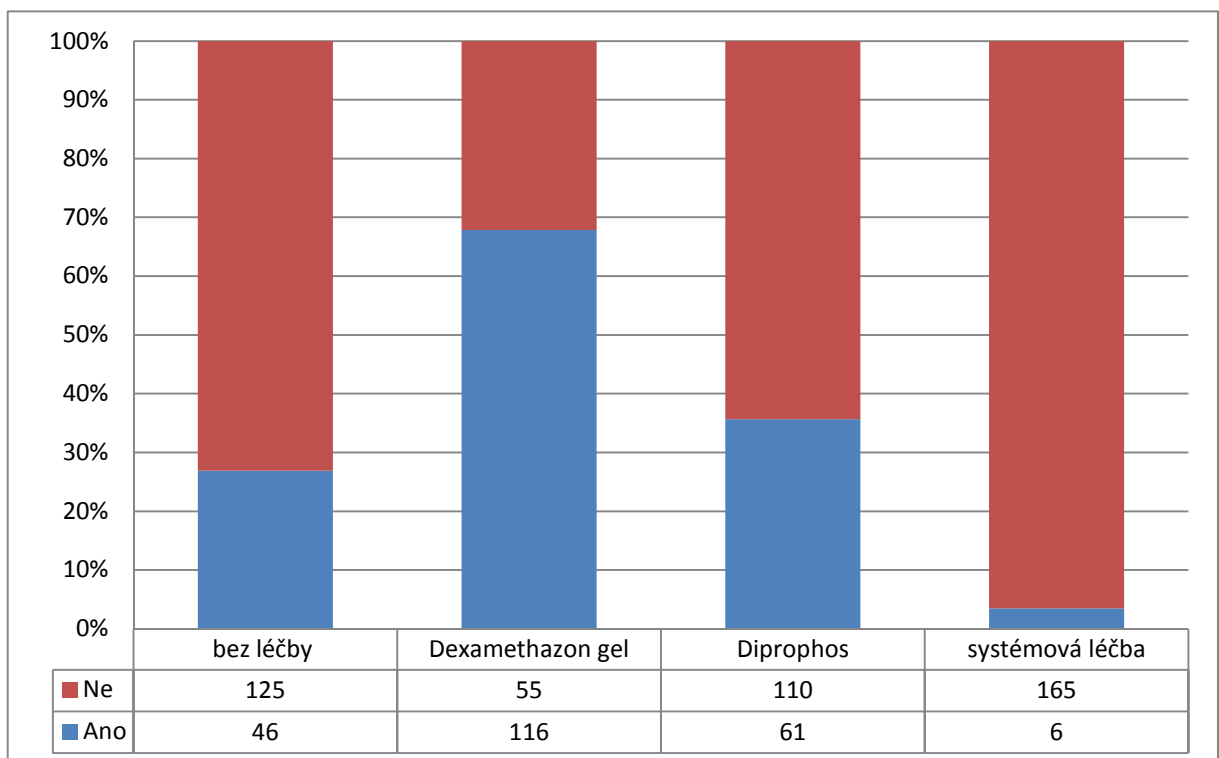
Graf 4.5 Klinické projevy OLP



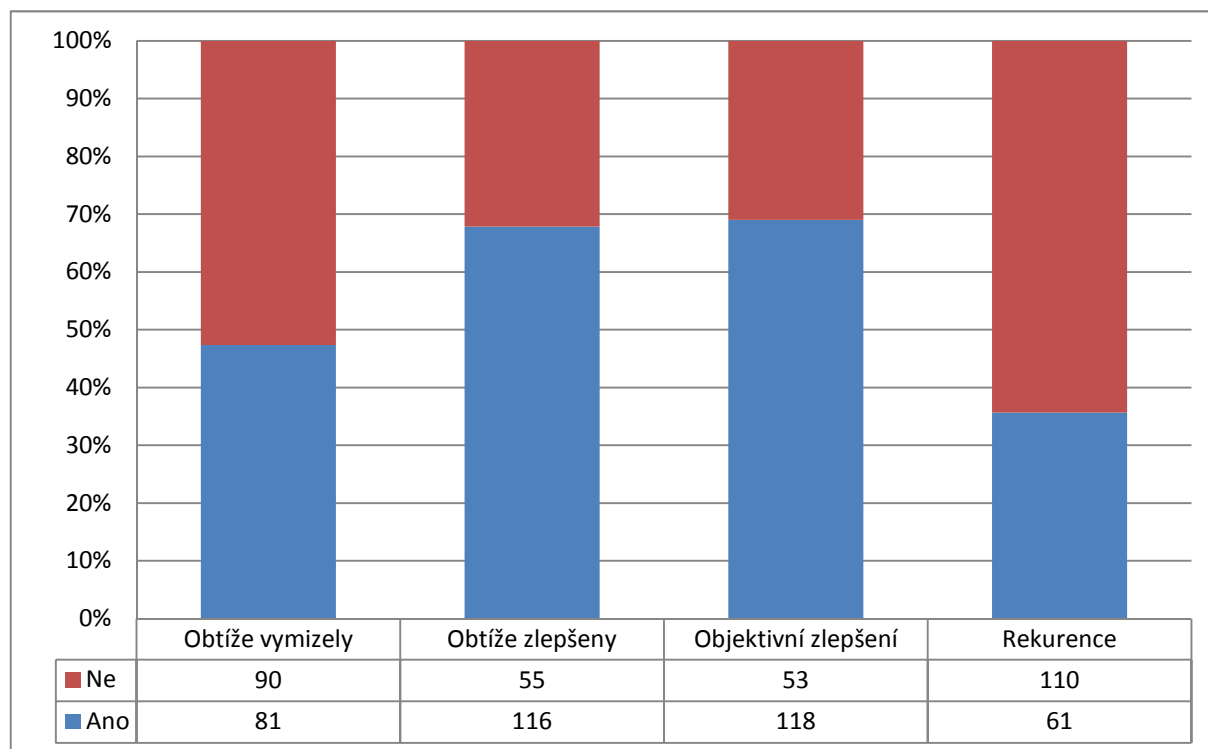
Graf 4.6 Distribuce orálních slizničních lézí při OLP



Graf 4.7 Způsob terapie pacientů s OLP



Graf 4.8 Výsledky terapie OLP



Tabulka 4.1 Porovnání vybraných klinických parametrů v podskupinách pacientů s bílými versus červenými plochami při OLP

	Červené formy	%	Bílé formy	%	p hodnota
Počet pacientů	92	53,8	79	46,2	
Anamnéza					
Hypertenze	46	50,0	37	46,8	0,6798
Diabetes mellitus	16	17,4	9	11,4	0,2683
Jiné kardiovaskul. choroby	11	12,0	8	10,1	0,7042
Psychiatrické choroby.	10	10,9	6	7,6	0,4635
Hypotyreóza	17	18,5	8	10,1	0,1233
Alergie v anamnéze	19	20,7	17	21,5	0,8898
Kuřáci	15	16,3	14	17,7	0,8055
Distribuce orálních lézí					
Bukální sliznice	82	89,1	71	89,9	0,8746
Ret	23	25,0	9	11,4	0,0229
Jazyk	62	67,4	31	39,2	0,0002
Patro	7	7,6	1	1,3	0,0502
Alveolární výběžek	30	32,6	14	17,7	0,0264
Spodina ústní	6	6,5	1	1,3	0,0837
Subjektivní symptomy					
Závažná bolest	34	37,0	3	3,8	<0,0001
Mírná bolest	59	64,1	50	63,3	0,9094
Recidiva potíží	51	55,4	10	12,7	<0,0001
Potřeba léčby					
Jakákoliv terapie	90	97,8	33	41,8	<0,0001
Topická	88	95,7	28	35,4	<0,0001
Intralezionální	56	60,9	5	6,3	<0,0001
Systémová	6	6,5	0	0,0	0,0208

4.2. Analýza vlivu variability cytochromu P450 2D6 u pacientů s OLP

Čtyři pacienti byli diagnostikováni s ulcerativní a 42 pacientů s retikulární formou OLP. Celkově bylo užívané množství léků vyšší ve skupině pacientů s OLP v porovnání s kontrolní skupinou. Průměrný počet užívaných léků činil 4,5 různých léků na jednoho pacienta ve skupině s OLP a 3,1 ve skupině kontrolní. Přibližně 93 % pacientů (43/46) udávalo užívání více než jednoho léku denně, zatímco pouze 68 % kontrolních subjektů (41/60) užívalo nějaké léky pravidelně. Toto rozložení pacientů s OLP a kontrolní skupiny z hlediska užívání léků je uvedeno v tabulce 4.2. Skupina pacientů s OLP jeví vyšší sklon k polymedikaci více léky (tento rozdíl nebyl signifikantní). Nenašli jsme ani rozdíl v medikaci mezi muži a ženami u pacientů s OLP a kontrolní skupinou. Celkem jsme identifikovali 147 různých léčivých látek užívaných alespoň jedním pacientem či kontrolním subjektem. Nejčastěji užívané léky dle kódu ATC jsou uvedeny v tabulce 4.3. Zhruba 2/3 pacientů užívaly kardiologickou medikaci. Nejčastěji u obou pohlaví dominovalo užívání hypolipidemik, antidiabetik, diuretik, beta-blokátorů, ACE inhibitorů a antitrombotik. Nesteroidní antirevmatika a anxiolytika častěji užívaly ženy v porovnání s muži. Na druhou stranu, venoprotektiva byla častěji užívaná muži. Pouze 12 z celkových 147 látek bylo identifikováno jako léky metabolizující se přes CYP2D6; jejich přehled je uveden v tabulce 4.4. Jedinou látkou, která byla častěji užívaná pacienty s OLP oproti kontrolní skupině, byl tramadol. V tabulce 4.5 je znázorněn počet pacientů a kontrolních subjektů z hlediska užívání substrátů CYP2D6, v obou skupinách není pozorován významný rozdíl. Poměr šancí na výskyt OLP u pacientů užívajících substráty CYP2D6 je 0,68 (95% CI 0,31-1,5).

Frekvence variantních alel CYP2D6 u pacientů s OLP byly 0,0 % pro CYP2D6*6; 4,0 % pro CYP2D6*5; 22,0 % pro CYP2D6*4; 2,0 % pro CYP2D6*3 a 2,0 % pro genovou duplikaci. Korespondující frekvence pro kontrolní skupinu byly 0,2 %, 3,1 %, 22,9 %, 1,1 % a 3,1 %. Genotypová distribuce a predikované fenotypy jsou uvedeny tabulce 4.6.

Tabulka 4.2 Rozložení pacientů podle pohlaví a počtu denně užívaných léků

OLP	Počet	Počet denně užívaných léků			
		0	1	2-4	>4
Muži	12	1	1	5	5
Ženy	34	2	3	11	18
Celkem	46	3*	4	16	23
Kontroly					
Muži	17	5	1	5	6
Ženy	43	14	5	13	11
Celkem	60	19	6	18	17

*p<0,05 oproti kontrolní skupině

Tabulka 4.3 Počet pacientů s OLP a kontrolních subjektů užívajících jednotlivé druhy medikace klasifikované dle ATC

ATC	název	Pacienti s OLP			Kontrolní skupina		
		Muži	Ženy	Celkem	Muži	Ženy	Celkem
C10	hypolipidemika	6	12	18*	3	6	9
A10	antidiabetika	4	12	16*	0	8	8
C03	diuretika	4	12	16	3	19	22
C07	beta-blokátory	6	9	15	10	12	22
C09	ACE inhibitory	5	9	14	8	14	22
M01	NSAID	1	12*	13*	3	0	3
B01	antitrombotika	5	7	12	5	11	16
N05	anxiolytika	1	9	10	0	5	5
C02	venoprotektiva	4	2	6	0	2	2

*p<0,05 oproti kontrolní skupině

Tabulka 4.4 Počet pacientů a kontrol užívajících substráty metabolizované CYP2D6

Lék	ATC	Pacienti s OLP			Kontrolní skupina		
		Muži	Ženy	Celkem	Muži	Ženy	Celkem
Betaxolol	S01	2	5	7	3	4	7
Karvedilol	C07	0	1	1	2	0	2
Citalopram	N06	0	1	1	0	2	2
Flupentixol	N05	0	1	1	0	0	0
Fromoterol	R03	0	0	0	0	1	1
Loratidin	R06	0	0	0	0	1	1
Metoklopramid	A03	1	1	2	0	0	0
Metoprolol	C07	3	3	6	5	3	8
Paroxetin	N06	0	1	1	0	0	0
Tamoxifen	L02	0	0	0	0	1	1
Tolterodin	G04	0	1	1	0	0	0
Tramadol	N02	1	2	3*	0	0	0
Celkem		7	16	23	10	12	22

*p<0,05 oproti kontrolní skupině

Tabulka 4.5 Počet pacientů a kontrol, kteří užívali substráty metabolizované přes CYP2D6 a ostatní systémy

OLP	non 2D6	2D6	Celkem
Muži	6	5	11
Ženy	19	13	32
Celkem	25	18	43
Kontroly			
Muži	2	10	12
Ženy	18	11	29
Celkem	20	21	41

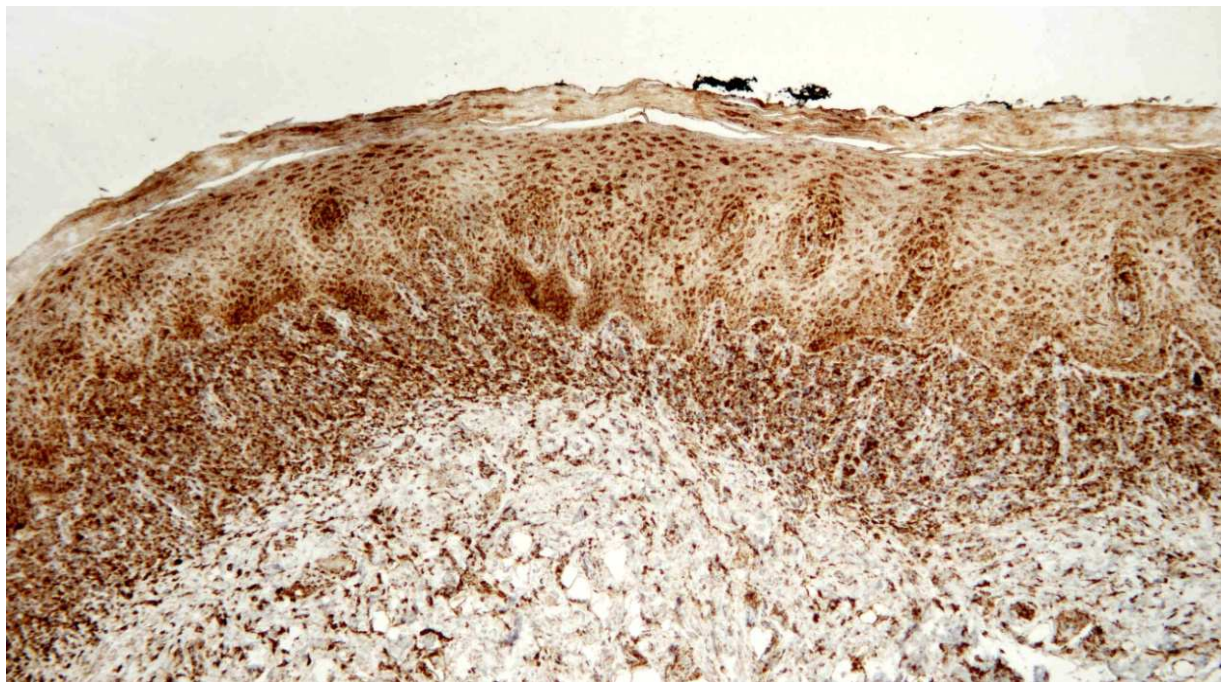
Tabulka 4.6 Frekvence CYP2D6 genotypů a fenotypů u pacientů s OLP a zdravých kontrol

	OLP (%)	Kontroly (%)
Ultrarychlí metabolizéři		
CYP2D6*1x2/CYP2D6*1	2	4
Rychlí metabolizéři		
CYP2D6*1/CYP2D6*1	52	52
Intermediární metabolizéři		
CYP2D6*1/CYP2D6*3	2	1,8
CYP2D6*1/CYP2D6*4	30	31,4
CYP2D6*1/CYP2D6*5	7	4,5
Pomalí metabolizéři		
CYP2D6*4/CYP2D6*3	0	0,4
CYP2D6*4/CYP2D6*4	5	5,3
CYP2D6*4/CYP2D6*5	2	0,4
CYP2D6*4/CYP2D6*6	0	0,4

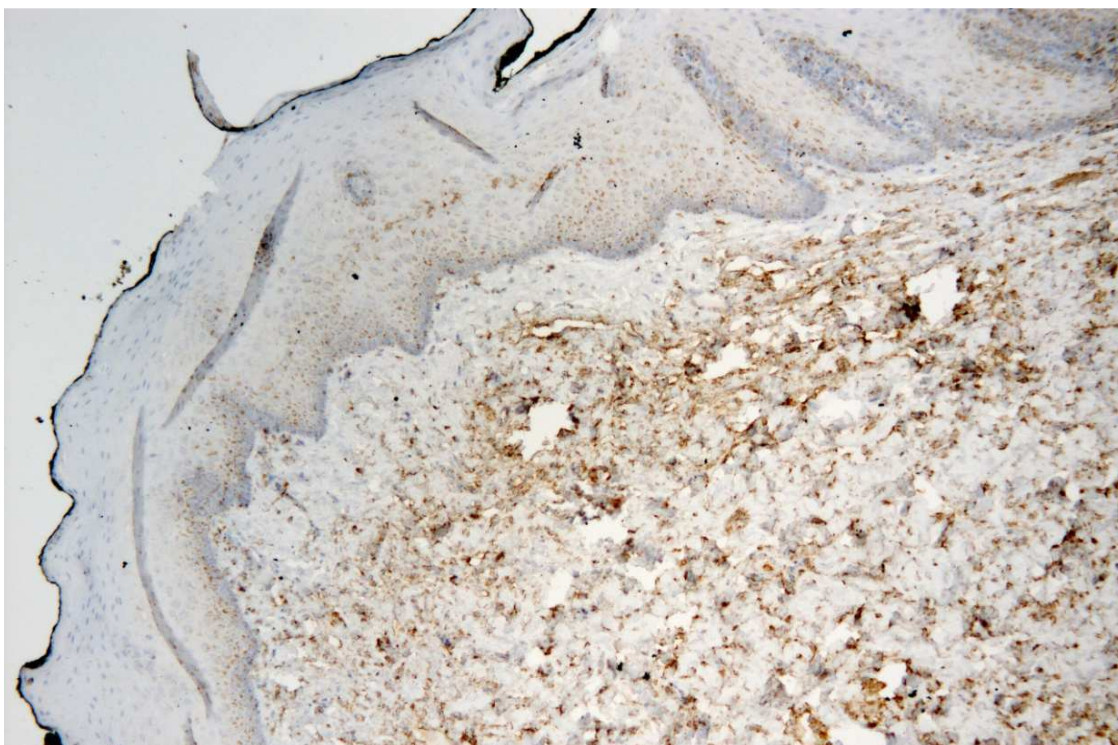
4.3. Pozice matrix metaloproteinázy 9 při OLP

Ve všech případech OLP byla exprese MMP-9 viditelná především v zánětlivých lymfocytárních infiltrátech v lamina propria a také v lymfocytech v přilehlém epitelu. Navíc byla její pozitivita pozorována též v keratinocytech, zejména ve stratum basale a stratum spinosum, s občasnou pozitivitou MMP-9 i v horních vrstvách epitelu/epidermis. Fibroblasty a endotelové buňky malých cév v lamina propria jevíly tuto pozitivitu také (obrázek.4.1). U všech fibromů byla pozitivita MMP-9 pozorovaná pouze v endotelu malých cév, pouze s částečnou pozitivitou v přilehlém epitelu (obrázek 4.2). Hematoxylinové eosinové preparáty OLP a fibromů jsou uvedeny pro srovnání na obrázcích 4.3 a 4.4.

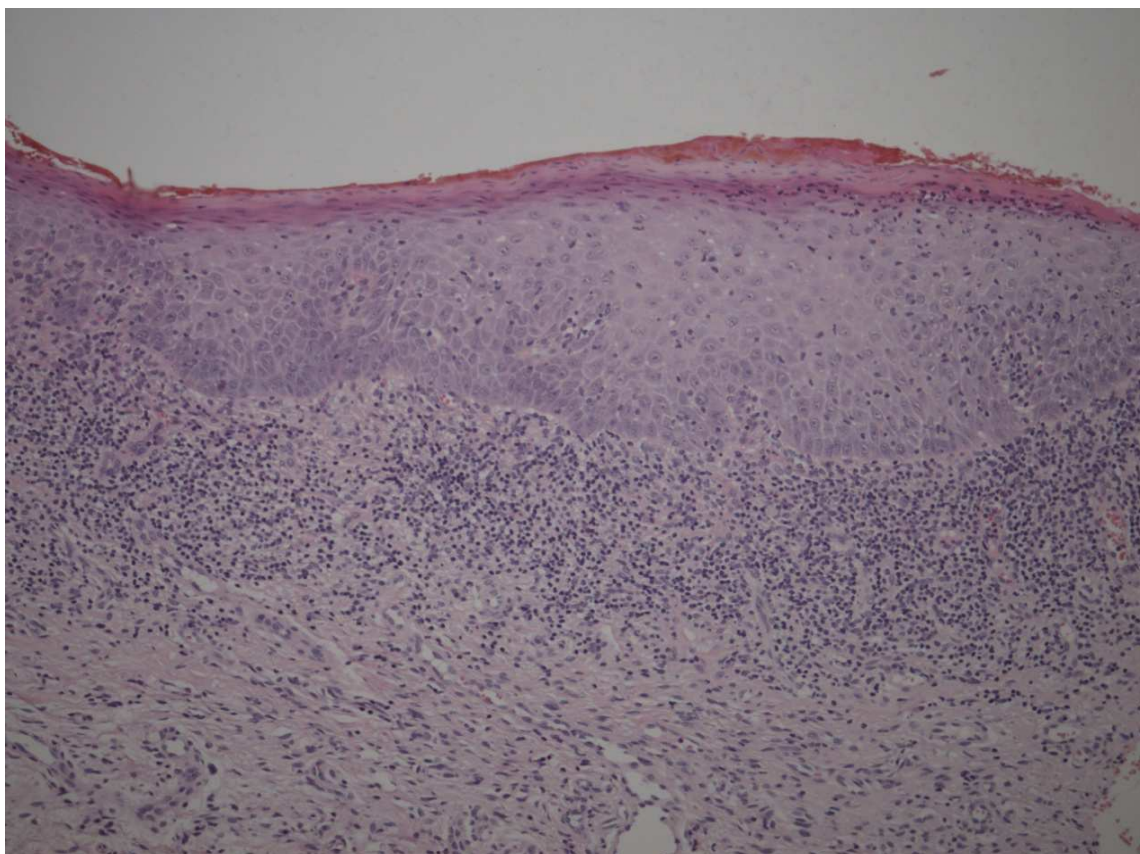
Obrázek 4.1 Pozitivita MMP-9 u OLP, zvětš. 100x



Obrázek 4.2 Pozitivita MMP-9 u fibromu (zvětšení 100x)



Obrázek 4.3 Histologický nález při OLP s barvením hematoxylinem-eosinem (zvětš. 100x)



Obrázek 4.4 Histologický nález při slizničním fibromu s barvením hematoxylinem eosinem (zvětš. 100x)



4.4. Prevalence HPV při OLP

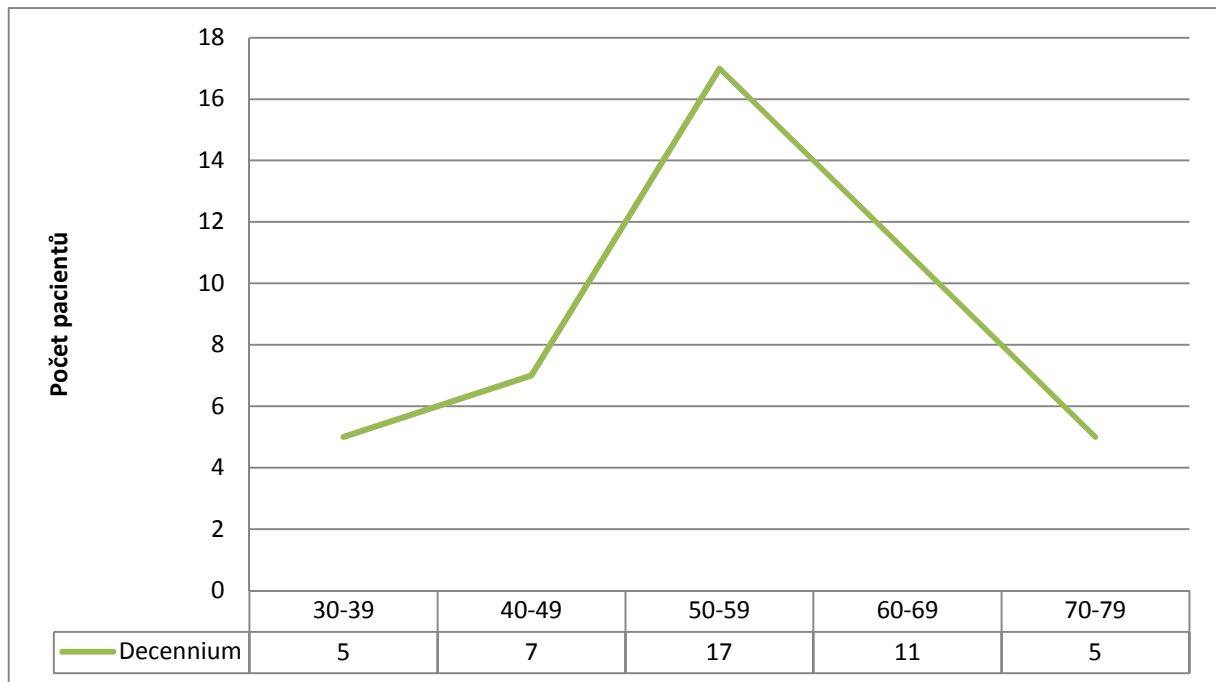
Celkem u 45 pacientů byla potvrzena diagnóza OLP a proveden odběr tkáně k vyšetření HPV DNA. Žen bylo 33 (73,3 %), mužů 12 (26,7 %), s poměrem žen vůči mužům 2,75:1. Průměrný věk pacientů byl 56 let ($\pm 14,96$), s rozpětím 33-77 let (graf 4.9).

V kontrolní skupině bylo celkem 24 subjektů, z nichž 19 byly ženy (79,2 %) a 5 mužů (20,8 %), s poměrem žen vůči mužům 3,8:1. Průměrný věk v kontrolní skupině činil 56,1 let ($\pm 11,41$), s rozpětím 29-81 let. Obě skupiny se nelišily věkem ($p=0,96$) ani pohlavím (0,59). Metodicky nebylo možné dotypovat subtypy HPV, zřejmě v důsledku malého množství virové DNA. V další analýze jsme proto byli nuceni omezit se pouze na konstatování positivity či negativity virové DNA.

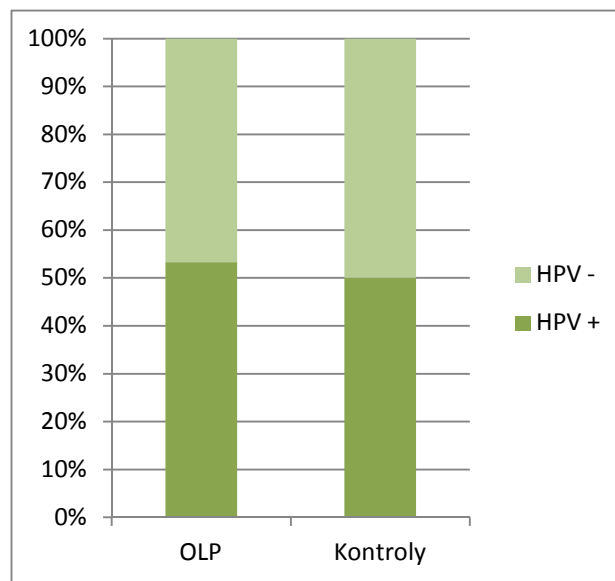
Celkem 24/45 pacientů s OLP bylo HPV pozitivních (53,3 %) a 21/45 HPV negativních (46,7 %). V kontrolní skupině bylo 12/24 jedinců pozitivních (50,0 %) a 12/24 negativních (50,0 %) (graf 4.10). Ve výskytu HPV nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů s OLP a kontrolní skupinou ($p=0,79$). Mezi HPV pozitivními pacienty bylo 8/24 mužů a 16/24 žen, mezi HPV negativními jedinci bylo 4/21 mužů a 17/21 žen (graf 4.11). Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl ve výskytu HPV mezi oběma pohlavími ($p=0,28$).

Pacienti byli následně rozděleni do podskupin podle klinického typu OLP, a sice do podskupiny bílých retikulárních lézí (16/45 pacientů) a červených erozivních či erytematózních lézí (29/45 pacientů). Celkem 16/29 pacientů ve skupině s červenými lézemi bylo HPV pozitivních (55,2 %) a 8/16 (pacientů s bílými lézemi bylo HPV pozitivních 50,0 %) (graf 4.12). Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl ve výskytu HPV positivity ($p=0,74$) v obou podskupinách pacientů s OLP. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.7.

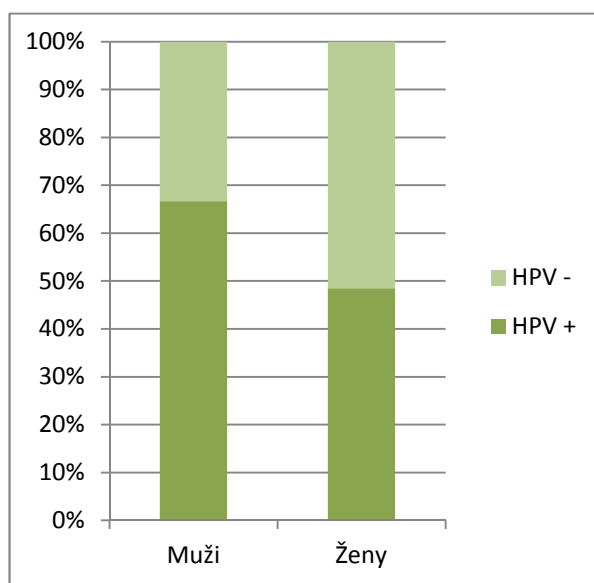
Graf 4.9 Věková distribuce pacientů s OLP



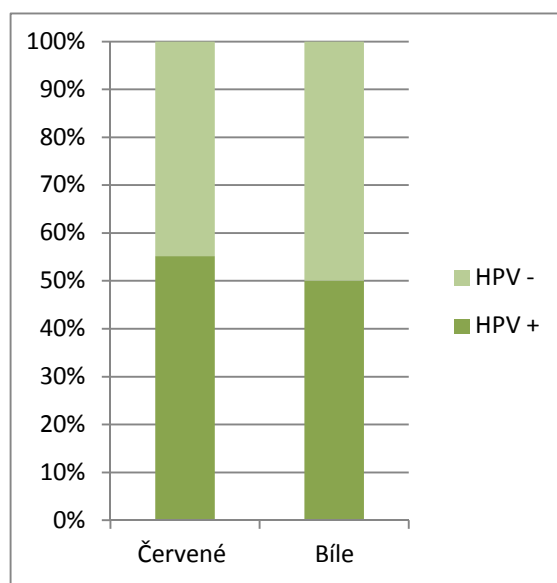
Graf 4.10 HPV pozitivita při OLP a v kontrolní skupině



Graf 4.11 HPV pozitivita u mužů a žen s OLP



Graf 4.12 HPV pozitivita v podskupinách jedinců s OLP s červenými a bílými lézemi



Tabulka 4.7 Prevalence HPV positivity v jednotlivých podskupinách dle pohlaví a typu slizničních změn u jedinců s OLP a v kontrolní skupině

	Červené	Bílé	p hodnota
HPV +	16	8	
HPV -	13	8	0,740
	Muži	Ženy	
HPV +	8	16	
HPV -	4	17	0,279
	OLP	Kontroly	
HPV +	24	12	
HPV -	21	12	0,791

5. Diskuse

Náš soubor je, pokud víme, jedinou retrospektivní analýzou klinických i jiných parametrů při OLP provedenou v České republice v poslední době. Celkově lze konstatovat, že data z Královéhradeckého kraje se významně neliší od dat pocházejících z jiných regionů světa, ačkoli určité odlišnosti a specifika lze vysledovat. Ženy jsou zastoupeny v našem souboru v 67,8 %, což odpovídá zastoupení obou pohlaví poměru 2,1:1. Tento poměr se nejvíce blíží dříve publikovaným údajům Shena (222). Podobně i průměrný věk vzniku OLP (55,2 roku) se v zásadě neliší od dříve publikovaných dat. V britské studii 690 pacientů s OLP činil průměrný věk pacientů 52 let (18). Všechny typy OLP se o něco dříve manifestovali u mužů než u žen. Na druhé straně byl v našem souboru patrný zvýšený výskyt OLP u žen ve věku od 30-39 let. Důvod pro to není na první pohled zjevný, určitou roli snad může hrát stres a vyšší sklon žen k výskytu autoimunitních onemocnění. Bez zajímavosti nezůstává též relativně vysoká koincidence OLP a arteriální hypertenzí (68,4 %) v našem souboru. Jde o znatelně vyšší koincidenci než tomu bylo například v italské studii 808 pacientů, v níž výskyt hypertenze činil 20 %, nebo ve španělské práci hodnotící data získaná v souboru 550 pacientů, v němž byla arteriální hypertenze přítomná ve 23 % případů (219, 223). V porovnání s obecnou českou populací je však tento výskyt arteriální hypertenze jen o málo vyšší, neboť její prevalence v České republice činí asi 40 % a dále stoupá ve věku nad 60 let (60-70 %) (224). Podobně prevalence diabetu je v české populaci kolem 10 % (225), přičemž pacienti s OLP v našem souboru převyšují tento údaj jen málo (14,6 %). Revmatická onemocnění, úzkost a deprese jsou v našem souboru zastoupeny méně častěji v porovnání s výše zmíněnými studiemi, což snad můžeme hodnotit jako poměrně překvapivé.

Extraorální manifestace OLP byly přítomny ve 20,5 % případů. Jde o srovnatelný počet v porovnání s dřívějšími publikacemi. Podobné zastoupení extraorálních projevů je možné najít ve studii Eisena (137). Také intraorální projevy OLP se neliší od předchozích pozorování, korelují i s literárními údaji pocházejícími ze zcela jiných regionů, jako je Irán (226). Většina pacientů má bilaterální postižení. Erozivní a erytematózní léze jsou přítomny ve více než polovině případů (53,8 %). Toto procento je však zřetelně vyšší v porovnání s jinými komunitami či etniky. V rumunské studii byl pozorován výskyt červených lézí u 35,8 % pacientů (227), brazilská data ukazují existenci 41,8 % červených lézí (228). Na druhé straně v Turecku byl pozorován výskyt červených lézí srovnatelný s našimi nálezy (60 %) (229).

Podle očekávání byl výskyt červených lézí spojen s výrazně vyšším procentem subjektivních obtíží pacientů. Stejně tak lze jednoznačně konstatovat, že červené léze vyžadují terapii daleko častěji než léze bílé, a to včetně systémové terapie, neboť celkem 98 % pacientů s červenými lézemi vyžadovalo terapii oproti 44 % jedinců s bílými lézemi ($p < 0,0001$). Stejně tak všech 6 pacientů, kteří dostávali systémovou kortikoidní terapii, mělo červené léze ($p = 0,02$). Totéž platí pro intralezionální aplikaci steroidů, kdy 61 % pacientů s červenými lézemi podstoupilo tuto terapii oproti pouhým 6 % jedinců s lézemi bílými ($p < 0,0001$). Relevantní porovnání těchto údajů s daty ze zahraničí není k dispozici.

Distribuce lichenových lézí v dutině ústní v našem souboru je velmi zajímavá. Červené léze jsme nacházeli častěji v místech méně obvyklých pro jejich výskyt oproti bílým lézím, zejména na alveolárním výběžku ($p = 0,03$) a na patře ($p = 0,03$). Recidivy byly také mnohem častější v případě červených lézí (55 % oproti 13 % bílých lézí, $p < 0,0001$). Agresivnější klinické chování a větší potřeba léčby červených lézí byly zjevné.

Po dobu sledování jsme neregistrovali žádný případ maligní transformace OLP. Skutečností však je, že průměrná doba našeho sledování byla relativně krátká, neboť činila 17-139 měsíců (medián 77 měsíců). Periodická observace jedinců s prokázaným OLP se jeví jako nutná zejména s ohledem na možnost kancerogeneze popisované u 0,5-2 % pacientů (212). Je třeba upozornit na fakt, že právě nízké riziko malignizace musí být pacientům správně tlumočeno a frekvence kontrol musí být tomuto faktu přizpůsobena.

Ve snaze objasnit možné patogenetické mechanismy uplatňující se při OLP jsme si vytyčili celkem tři základní cíle (230). Analýza vlivu metabolismu léků na vznik OLP byla poměrně komplikovaná. Navržení dvou kontrolních skupin nám však umožnilo testovat nezávisle na sobě dva možné, nezávislé faktory vzniku OLP, tj. užívání léků a metabolismus CYP2D6 genotypu. Protože kontrolní skupina subjektů bez OLP sestávala z pacientů, kteří mohli mít jiné konkomitantní onemocnění než onemocnění ústní sliznice (nejednalo se o zdravé pacienty) a tudíž by se tato skupina mohla s malou, ale ne zcela zanedbatelnou pravděpodobností genotypově lišit od zdravé české populace, zvolili jsme za kontrolní genotypovou skupinu právě zdravé vyšetřené dobrovolníky. Ačkoli etiopatogeneze OLP zůstává nejasná, interakce prostředí, léků a jiných environmentálních faktorů byla opakovaně popsána. Pacienti s OLP ve sledovaném souboru užívali signifikantně vyšší počet léků než skupina kontrolní (4,5 léku/osobu s průměrným věkem 61 let), což by v české populaci odpovídalo pacientům vyšší věkové kategorie bez OLP (>75 let). Z této perspektivy

se zdá být možné, že léková polypragmazie může být jedním s etiologických momentů vyvolávajících OLP. Stejně tak můžeme spekulovat, zda při takto extenzivním užívání léků mohou hrát určitou roli lékové interakce. Je ale nutné zdůraznit, že obecný význam těchto jevů se jeví jen jako okrajový. Celkem 93 % pacientů ve skupině s OLP užívalo pravidelně alespoň jeden lék, což je signifikantně více, než bylo popsáno v předchozích studiích (3, 231, 232), v nichž se jednalo asi o 50 % pacientů. To může být vysvětleno obecně vyšším užíváním léků v české populaci (68 % subjektů v kontrolní skupině užívalo pravidelně alespoň 1 lék) či jejich jiným socioekonomickým postavením i jinou geografickou polohou pacientů v předchozích studiích, které byly provedeny již před více než 10 lety.

V dříve provedených pracích byla naznačena možná spojitost užívání léčiv metabolizovaných enzymatickým systémem cytochromu P450 s rozvojem OLP (231, 233). Naše studie se zaměřila na význam substrátů cytochromu CYP2D6. Důvodů vedoucích k volbě tohoto enzymu bylo několik. Jde o velmi významný systém metabolizující řadu běžně užívaných léčiv. Cytochromy jsou predominantně exprimovány v játrech, ale jejich distribuce ve sliznici dutiny ústní byla také popsána včetně CYP2D6 (234). To může vést k různé lokální metabolické aktivitě a jiné expozici sliznice dutiny ústní substrátům těchto cytochromů. V neposlední řadě je důležité zmínit, že rozložení jednotlivých genotypů CYP2D6 v české populaci je již známé (221) a tudíž jsou naše výsledky srovnatelné. Ve skupině pacientů s OLP ani u kontrolních subjektů jsme nepozorovali výrazně vyšší spotřebu léků metabolizovaných CYP2D6. Toto však nemusí být v rozporu s dříve publikovanými daty Kragelunda, který našel vyšší užívání léčiv s rizikem pomalého metabolismu systémem CYP 2C9, 2C19 a 2D6, neboť řada léků, především nesteroidní antirevmatik a antidiabetik užívaných našimi pacienty spadá právě do skupiny léčiv metabolizovaných pomocí CYP2C9 (231). Distribuce genotypových a korespondujících fenotypových variant u pacientů s OLP je prakticky totožná jako u vzorku zdravé populace v České republice a také v ostatních regionech Evropy (221). Zabývali jsme se též nejfrekventnějšími alelami, které se vyskytují v naší populaci. Existují sice i jiné varianty CYP2D6 (*8, *9 a *10), ale jejich zastoupení v české populaci v homozygotní formě je odhadováno jen asi na 0,01 % (nepublikovaná data), což je s ohledem na velikost studované skupiny zanedbatelně malé množství. Není také žádný rozdíl mezi distribucí jednotlivých typů metabolizérů mezi muži a ženami, neboť jde o geny nezávislé na pohlaví. Na druhou stranu je ale nutné poukázat nejen na fakt, že ženy častěji trpí OLP, ale také na skutečnost, že ženy užívají více léků než muži.

Imunopatologické mechanismy potenciálně se uplatňující při OLP jsou intenzivně studovanou kapitolou. Řada studií se v poslední době zabývala MMP jako možnými patogenetickými činiteli v genezi tkáňového poškození spojeného s OLP. Poškození bazální membrány pravděpodobně vede k apoptóze keratinocytů, která je typická pro OLP a která je prokazatelně spojena s aktivitou MMP. Předchozí studie popsaly možné spojení MMP-2 a OLP (235). Další data podporují spojitost zvýšené exprese MMP u dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní, kdy OLP má nižší expresi MMP než karcinom, ale vyšší, než je ve zdravé tkáni (236). Tyto výsledky ukazují na dvě skutečnosti. MMP se mohou nejen účastnit patogeneze onemocnění, ale také mohou ovlivňovat chování choroby v jejím dalším průběhu a hrát určitou roli při vzniku dlaždicobuněčného karcinomu na podkladě OLP. Zhou ve své práci pozoroval také zvýšenou aktivitu MMP-9 v zánětlivých infiltrátech OLP, způsobenou pravděpodobně zvýšenou aktivitou enzymu v T lymfocytech uvnitř zánětlivého subepiteliálního infiltrátu (108). To opět vede k poškození bazální membrány a zvýrazněné apoptóze keratinocytů. Ve studii Gunduze bylo ukázáno, že u chronické dermatitidy je také přítomna zvýšená exprese MMP-9, ale není zde přítomno rozrušení bazální membrány (237). Tento fakt může snížit přímý význam zvýšené aktivity MMP-9 jakožto činitele v patogenezi OLP. Naše studie ukazuje na přítomnost MMP-9 uvnitř lymfocytárních infiltrátů, ale také v ostatních částech sliznice ve srovnání s nezápovědnými slizničními lézemi reprezentovanými fibromy, které mohou demonstrovat fyziologické rozvrstvení aktivity MMP-9. Zůstává však i nadále nejasné, zdali se tento enzym přímo účastní jako patogenetický činitel. V nedávno publikované práci Chena, v níž byl studován maligní potenciál OLP, MMP byly výrazně zvýšeny u pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem dutiny ústní a atrofickou formou OLP, naopak u neutrofických forem OLP a normální sliznice byla jejich exprese nižší (238). Obecně však není přijatá teorie, že OLP skutečně maligní potenciál nese. Tyto výsledky by mohly vnést více pochopení do dějů odehrávajících se u jednotlivých forem OLP a do otázky rizika jejich maligní transformace. Na druhé straně ve studii Mazarella byly pozorovány vyšší hladiny MMP-9 u pacientů s retikulární formou OLP než u pacientů s erozivní formou (127). Erozivní forma je však právě ta, o které se nejčastěji diskutuje ve spojitosti s maligní transformací OLP. Tyto výsledky musíme tedy interpretovat velmi obezřetně. Mezi jednotlivými studiemi existují značné metodologické rozdíly ve stanovení exprese MMP. Jak kvantitativní expresní studie tak imunohistochemické studie potvrzují zvýšenou aktivitu

MMP při OLP, ale nedovedou určit, zda MMP-9 je skutečným patogenetickým činitelem nebo jen vedlejším produktem jiných dějů (239).

V neposlední řadě jsou v diskusi o OLP podstatné i různé vnější vlivy. Zejména při sledování prevalence HPV při OLP byla zjištěna zajímavá data. HPV infekce je běžnou sexuálně přenosnou infekcí s jasným vztahem k premaligním a maligním lézím děložního čípku (240). Jeho význam u lézí dutiny ústní je daleko méně jasný. Orální a orofaryngeální dlaždicobuněčné karcinomy jeví velmi odlišnou HPV DNA pozitivitu, která je udávaná v rozpětí 15-80 % (241, 242). V italské studii Giovanelliho bylo popsáno 7,8x vyšší riziko HPV positivity v orálních premaligních lézích než v normální sliznici dutiny ústní (243). Stejná výzkumná skupina později stanovila výskyt HPV DNA positivity ve slizničních lézích na 17,6 % (66). Je zcela zjevné, že existují značné geografické rozdíly v prevalenci HPV u orálních lézí v různých oblastech světa. Například v thajské studii Arirachakarana bylo pouze 2,7 % orálních lézí pozitivních pro HPV (244). Naše data ukazují nezvykle vysokou pozitivitu vzorků pro HPV DNA činící 53,3 % při OLP. Toto procento je jednoznačně vyšší než výsledky pozorování v jiných studiích. V naší skupině pacientů se nepodařilo prokázat rozdíl ve výskytu HPV mezi pohlavími nebo jednotlivými typy lichenových lézí. Obdobné závěry byly učiněny i v předchozích studiích (66). Pouze malá práce Jontella poukázala na možnou vyšší prevalenci HPV DNA u erozivní formy OLP (245). K našemu překvapení byl výskyt HPV DNA zcela srovnatelný u pacientů s OLP a u vzorků normální sliznice dutiny ústní (v obou případech činil cca 50 %). V nedávno publikované studii na obdobné téma byla pozitivita HPV nalezena od 0 % do 7,3 % vzorků zdravé sliznice dutiny ústní. Např. v brazilské studii Esquenaziho dokonce nebyla zaznamenána ani jediná pozitivita HPV (62). Nutno však podotknout, že všichni probandi této studie byli ve věku od 20 do 31 let a že jednalo se o vysokoškolské studenty s pravděpodobně lepším či vyšším socioekonomickým postavením. To naznačuje, že právě socioekonomický stav může hrát určitou úlohu ve výskytu HPV DNA ve sliznicích dané populace. V rámci rozsáhlé studie provedené v USA Sandersem bylo vyšetřeno celkem 4846 probandů na přítomnost HPV DNA ve výplachu z dutiny ústní. Celkem bylo nalezeno 7,3 % pozitivních vzorků (246). Recentní studie Steinaua et al, pocházející také z USA, se zaměřila na současnou přítomnost HPV positivity ve sliznici děložního krčku a ve sliznici dutiny ústní. Celkem 42,7 % žen bylo HPV pozitivních v děložním krčku, ale pouze 3,8 % bylo HPV pozitivních ve sliznici dutiny ústní. Pouze 3 % žen jevílo současnou HPV pozitivitu ve sliznici

děložního krčku a sliznici dutiny ústní (247). Proč naše populace vykazuje takto vysokou pozitivitu HPV, není v současné chvíli jasné. Na druhou stranu publikovaná data z České republiky o výskytu HPV DNA v karcinomech dutiny ústní a orofaryngu naše pozorování spíše podporují. Ve studii Tacheczyho bylo pozorováno celkem 51,5 % pozitivních karcinomů (242). Tato studie ale postrádá porovnání se zdravou populací. Jiná větší studie, která by sledovala výskyt HPV u zdravých jedinců v České republice, není dosud k dispozici. Z výše uvedeného vyplývá, že naší studii nejsme schopni říci, že přítomnost HPV by mohla mít vliv na rozvoj OLP, neboť výskyt HPV u jedinců s OLP se shoduje s kontrolní skupinou. Velká analýza dosud publikovaných dat vypočítala 5,12x vyšší riziko positivity HPV u pacientů s OLP a 3,98x vyšší riziko HPV positivity u orálních karcinomů (64). Spojení mezi HPV a premaligními a maligními onemocněními sliznice dutiny ústní se nyní současnosti opírá o daleko menší množství relevantních dat než je tomu u lézí děložního čípku. Jednoznačný vztah mezi nimi zatím nebyl potvrzen.

6. Závěr

Po zhodnocení získaných dat je možné konstatovat, že naši pacienti s OLP se v zásadních parametrech neliší od jiných publikovaných souborů. Je zřejmé, že retrospektivní analýzy mají jisté limitace a jsou zatíženy určitými nepřesnostmi. Největším problémem může být fakt, že všichni pacienti s OLP nejsou referováni do fakultní nemocnice a zůstávají v péči registrujících zubních lékařů, popřípadě praktických lékařů, ale i dermatologů, alergologů a jiných ambulantních specialistů. Toto může do jisté míry, kterou nedokážeme stanovit, zkreslit výskyt jednotlivých forem OLP. Je dosti pravděpodobné, že pacienti s symptomatickými, klinicky němými formami OLP nejsou do centra odesíláni, zatímco podezřelé léze se do našeho centra velice pravděpodobně dříve či později dostanou. Dlouhodobé sledování pacientů s OLP pokládáme vzhledem k určitému riziku transformace OLP v dlaždicobuněčný karcinom ústní sliznice za nutné. Ne zcela jasná zůstává frekvence kontrol. Naše studie neprokázala statisticky významný rozdíl v polymorfismu CYP2D6 u pacientů s OLP oproti zdravé české populaci. Potenciální etiopatogenetické spojení CYP2D6 a OLP se nepodařilo potvrdit. Matrix metaloproteináza 9 je výrazně exprimována v OLP lézích a její zapojení do patogeneze OLP je pravděpodobné, zřejmě ale nejde o mechanismus specifický pro OLP. V našem souboru jsme nepotvrdili ve spojitosti s OLP vyšší prevalenci HPV než u kontrolní skupiny. Zjistili jsme však vysokou prevalenci HPV v dutině ústní u probandů bez projevů slizničního onemocnění.

7. Literatura

1. WILSON, E. On Lichen Planus: The Lichen Ruber of Hebra. *British Medical Journal*. 1866, roč. 2, č. 302. ISSN 0007-1447.
2. CARROZZO, M, GANDOLFO, S. The management of oral lichen planus. *Oral diseases*. 1999, roč. 5, č. 3, s. 196–205. ISSN 1354-523X.
3. THORN, J J, HOLMSTRUP, P, RINDUM, J, PINDBORG JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *Journal of oral pathology*. 1988, roč. 17, č. 5, s. 213–218. ISSN 0300-9777.
4. LOZADA-NUR, F, MIRANDA C. Oral lichen planus: topical and systemic therapy. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 1997, roč. 16, č. 4, s. 295–300. ISSN 1085-5629.
5. AL-HASHIMI, I, SCHIFTER, M, LOCKHART, P, WRAY, D, BRENNAN, M, MIGLIORATI, C, AXÉLL, T, BRUCE, AJ, CARPENTER, W, EISENBERG, E, EPSTEIN, JB, HOLMSTRUP, P, JONTELL, M, LOZADA-NUR, F, NAIR, R, SILVERMAN, B, THONGPRASOM, K, THORNHILL, M, WARNAKULASURIYA S, VAN DER WAAL, I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2007, roč. 103 Suppl, s. S25.e1–12. ISSN 1528-395X.
6. VAN DER MEIJ, E H, VAN DER WAAL, I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2003, roč. 32, č. 9, s. 507–512. ISSN 0904-2512.
7. BOUQUOT, J E, GORLIN, R J. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1986, roč. 61, č. 4, s. 373–381. ISSN 0030-4220.

8. AXÉLL, T. Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20,333 adult Swedish people. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1987, roč. 15, č. 1, s. 46–51. ISSN 0301-5661.
9. AXÉLL, T, RUNDQUIST, L. Oral lichen planus--a demographic study. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1987, roč. 15, č. 1, s. 52–56. ISSN 0301-5661.
10. AXÉLL, T, ZAIN, R B, SIWAMOGSTHAM, P, TANTINIRAN D, THAMPIPIT, J. Prevalence of oral soft tissue lesions in out-patients at two Malaysian and Thai dental schools. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1990, roč. 18, č. 2, s. 95–99. ISSN 0301-5661.
11. MCCARTAN, B E, HEALY, C M. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2008, roč. 37, č. 8, s. 447–453. ISSN 1600-0714.
12. IKEDA, N, DOWNER, M C, ISHII, J, FUKANO, H, NAGAO, T, INOUE, K. Annual screening for oral cancer and precancer by invitation to 60-year-old residents of a city in Japan. *Community dental health*. 1995, roč. 12, č. 3, s. 133–137. ISSN 0265-539X.
13. JAINKITTIVONG, A, ANEKSUK, V, LANGLAIS, R P. Oral mucosal conditions in elderly dental patients. *Oral diseases*. 2002, roč. 8, č. 4, s. 218–223. ISSN 1354-523X.
14. REICHART, P A, KOHN, H. Prevalence of oral leukoplakia in 1000 Berliners. *Oral diseases*. 1996, roč. 2, č. 4, s. 291–294. ISSN 1354-523X.
15. PENTENERO, M, BROCCOLETTI, R, CARBONE, M, CONROTTO, D, GANDOLFO, S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral diseases*. 2008, roč. 14, č. 4, s. 356–366. ISSN 1601-0825.
16. BÁNÓCZY, J, RIGÓ, O. Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system in Hungary. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1991, roč. 19, č. 5, s. 265–267. ISSN 0301-5661.

17. BAGÁN-SEBASTIÁN, J V, MILIÁN-MASANET, M A, PEÑARROCHA-DIAGO, M, JIMÉNEZ, Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1992, roč. 50, č. 2, s. 116–118. ISSN 0278-2391.
18. INGAFOU, M, LEAO, J C, PORTER, S R, SCULLY, C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral diseases*. 2006, roč. 12, č. 5, s. 463–468. ISSN 1354-523X.
19. CHAINANI-WU, N, SILVERMAN Jr, S, LOZADA-NUR, F, MAYER, P, WATSON, J J. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *Journal of the American Dental Association*. 2001, roč. 132, č. 7, s. 901–909. ISSN 0002-8177.
20. XUE, J-L, FAN, M-W, WANG, S-Z, CHEN, S-M, LI, Y, WANG, L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2005, roč. 34, č. 8, s. 467–472. ISSN 0904-2512.
21. EISEN, D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002, roč. 46, č. 2, s. 207–214. ISSN 0190-9622.
22. SCULLY, C, DE ALMEIDA, O P, WELBURY, R. Oral lichen planus in childhood. *The British journal of dermatology*. 1994, roč. 130, č. 1, s. 131–133. ISSN 0007-0963.
23. LAEIJENDECKER, R, VAN JOOST, T, TANK, B, ORANJE A, NEUMANN, H A. Oral lichen planus in childhood. *Pediatric dermatology*. 2005, roč. 22, č. 4, s. 299–304. ISSN 0736-8046.
24. GUNASHEKHAR, M, SUDHAKAR, R, SHAHUL, M, TENNY, J, RAVIKANTH, J, MANIKYAKUMAR, N. Oral lichen planus in childhood: A rare case report. *Dermatology online journal*. 2010, roč. 16, č. 8, s. 9. ISSN 1087-2108.
25. PANDHI, D, SINGAL, A, BHATTACHARYA, S N. Lichen planus in childhood: a series of 316 patients. *Pediatric dermatology*. 2014, roč. 31, č. 1, s. 59–67. ISSN 1525-1470.

26. KANWAR, A J, DE, D. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. *Clinical and experimental dermatology*. 2010, roč. 35, č. 3, s. 257–262. ISSN 1365-2230.
27. SHARMA, R, MAHESHWARI, V. Childhood lichen planus: a report of fifty cases. *Pediatric dermatology*. 1999, roč. 16, č. 5, s. 345–348. ISSN 0736-8046.
28. FARHI, D, DUPIN, N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010, roč. 28, č. 1, s. 100–108. ISSN 1879-1131.
29. VILLARROEL DORREGO, M, CORRENTI, M, DELGADO, R, TAPIA, F J. Oral lichen planus: immunohistology of mucosal lesions. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2002, roč. 31, č. 7, s. 410–414. ISSN 0904-2512.
30. SCULLY, C, BEYLI, M, FERREIRO, M C, FICARRA, G, GILL, Y, GRIFFITHS, M, HOLMSTRUP, P, MUTLU, S, PORTER, S, WRAY, D. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 1998, roč. 9, č. 1, s. 86–122. ISSN 1045-4411.
31. LODI, G, SCULLY, C, CARROZZO, M, GRIFFITHS, M, SUGERMAN P B, THONGPRASOM, K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2005, roč. 100, č. 1, s. 40–51. ISSN 1528-395X.
32. YIANNIAS, J A, EL-AZHARY, R A, HAND, J H, PAKZAD, S Y, ROGERS, R S. 3rd. Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000, roč. 42, č. 2 Pt 1, s. 177–182. ISSN 0190-9622.
33. DITRICOVA, D, KAPRALOVA, S, TICHY, M, TICHA, V, DOBESOVA, J, JUSTOVA, E, EBER, M, PIREK, P. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomedical papers*

- of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc*. 2007, roč. 151, č. 2, s. 333–339. ISSN 1213-8118.
34. DUNSCHE, A, KÄSTEL, I, TERHEYDEN, H, SPRINGER, I N G, CHRISTOPHERS E, BRASCH, J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *The British journal of dermatology*. 2003, roč. 148, č. 1, s. 70–76. ISSN 0007-0963.
 35. KOCH, P, BAHMER F A. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999, roč. 41, č. 3 Pt 1, s. 422–430. ISSN 0190-9622.
 36. HIETANEN, J, PIHLMAN, K, FÖRSTRÖM, L, LINDER, E, REUNALA, T. No evidence of hypersensitivity to dental restorative metals in oral lichen planus. *Scandinavian journal of dental research*. 1987, roč. 95, č. 4, s. 320–327. ISSN 0029-845X.
 37. LIND, P O. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. Preliminary report. *Acta odontologica Scandinavica*. 1988, roč. 46, č. 1, s. 63–65. ISSN 0001-6357.
 38. THORNHILL, M H, PEMBERTON, M N, SIMMONS, R K, THEAKER, E D. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2003, roč. 95, č. 3, s. 291–299. ISSN 1079-2104.
 39. OSTMAN, P O, ANNEROTH, G, SKOGLUND, A. Amalgam-associated oral lichenoid reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1996, roč. 81, č. 4, s. 459–465. ISSN 1079-2104.
 40. KAOMONGKOLGIT, R. Oral lichenoid drug reaction associated with antihypertensive and hypoglycemic drugs. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2010, roč. 9, č. 1, s. 73–75. ISSN 1545-9616.
 41. HABBAB, K M, MOLES, D R, PORTER, S R. Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. *Oral diseases*. 2010, roč. 16, č. 8, s. 769–773. ISSN 1601-0825.

42. ZAIN, R B. Oral lichenoid reactions during antimalarial prophylaxis with sulphadoxine-pyrimethamine combination. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 1989, roč. 20, č. 2, s. 253–256. ISSN 0125-1562.
43. CLAYTON, R, CHAUDHRY, S, ALI, I, COOPER, S, HODGSON T, WOJNAROWSKA, F. Mucosal (oral and vulval) lichen planus in women: are angiotensin-converting enzyme inhibitors protective, and beta-blockers and non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with the condition? *Clinical and experimental dermatology*. 2010, roč. 35, č. 4, s. 384–387. ISSN 1365-2230.
44. DO PRADO, R F, MAROCCHIO, L S, FELIPINI, R. Oral lichen planus versus oral lichenoid reaction: difficulties in the diagnosis. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*. 2009, roč. 20, č. 3, s. 361–364. ISSN 1998-3603.
45. CARROZZO, M, THORPE, R. Oral lichen planus: a review. *Minerva stomatologica*. 2009, roč. 58, č. 10, s. 519–537. ISSN 0026-4970.
46. YILDIRIM, B, SENGÜVEN B, DEMIR, C. Prevalence of herpes simplex, Epstein Barr and human papilloma viruses in oral lichen planus. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2011, roč. 16, č. 2, s. e170–174. ISSN 1698-6946.
47. SAND, L P, JALOULI, J, LARSSON P A, HIRSCH, J M. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2002, roč. 93, č. 5, s. 586–592. ISSN 1079-2104.
48. YADAV, M, ARIVANANTHAN, M, CHANDRASHEKARAN, A, STAN B, HASHIM, B Y. Human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA and virus-encoded antigen in oral lesions. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 1997, roč. 26, č. 9, s. 393–401. ISSN 0904-2512.

49. MOKNI, M, RYBOJAD, M, PUPPIN Jr, D, CATALA, S, VENEZIA, F, DJIAN R, MOREL, P. Lichen planus and hepatitis C virus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991, roč. 24, č. 5 Pt 1, s. 792. ISSN 0190-9622.
50. NAGAO, Y, SATA, M. A retrospective case-control study of hepatitis C virus infection and oral lichen planus in Japan: association study with mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus. *BMC gastroenterology*. 2012, roč. 12, s. 31. ISSN 1471-230X.
51. CHUNG, C-H, YANG, Y-H, CHANG, T-S, SHIEH, D-B, LIU, S-Y, SHIEH T-Y. Relationship of oral lichen planus to hepatitis C virus in southern Taiwan. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2004, roč. 20, č. 4, s. 151–159. ISSN 1607-551X.
52. MIGNOGNA, M D, FEDELE, S, LO RUSSO, L, RUOPPO, E, ADAMO, D LO MUZIO, L. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C virus infection: the slowly unraveling picture of oral lichen planus. *Journal of hepatology*. 2002, roč. 37, č. 3, s. 412–413. ISSN 0168-8278.
53. DUPIN, N, CHOSIDOW, O, LUNEL, F, FRETZ, C, SZPIRGLAS, H, FRANCES, C. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection: a fortuitous association? *Archives of dermatology*. 1997, roč. 133, č. 8, s. 1052–1053. ISSN 0003-987X.
54. ZHOU, Y, JIANG, L, LIU, J, ZENG, X, CHEN, Q-M. The prevalence of hepatitis C virus infection in oral lichen planus in an ethnic Chinese cohort of 232 patients. *International journal of oral science*. 2010, roč. 2, č. 2, s. 90–97. ISSN 1674-2818.
55. PETTI, S, RABIEI, M, DE LUCA, M, SCULLY, C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. *Odontology / the Society of the Nippon Dental University*. 2011, roč. 99, č. 2, s. 168–178. ISSN 1618-1255.
56. LODI, G, PELLICANO, R, CARROZZO, M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral diseases*. 2010, roč. 16, č. 7, s. 601–612. ISSN 1601-0825.

57. SHENGYUAN, L, SONGPO, Y, WEN, W, WENJING, T, HAITAO, Z, BINYOU, W. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Archives of dermatology*. 2009, roč. 145, č. 9, s. 1040–1047. ISSN 1538-3652.
58. KALFUS, P, DŘÍŽHAL, I, ŽIVNÝ, P. Orální lichen planus a hepatitida C. *LKS*. 2006, roč. 16, č. 2, s. 18–21. ISSN 1210-3381.
59. CARROZZO, M, BRANCATELLO, F, DAMETTO, E, ARDUINO, P, PENTENERO, M, RENDINE, S, PORTER, S R, LODI, G, SCULLY, C, GANDOLFO, S. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 2005, roč. 34, č. 4, s. 204–208. ISSN 0904-2512.
60. PRABHU, S R, WILSON, D F. Human papillomavirus and oral disease - emerging evidence: a review. *Australian dental journal*. 2013, roč. 58, č. 1, s. 2–10; quiz 125. ISSN 1834-7819.
61. LO MUZIO, L, CAMPISI, G, GIOVANNELLI, L, AMMATUNA, G, GRECO, I, STAIBANO, S, PANNONE, S, DE ROSA, G, DI LIBERTO C, D'ANGELO, M. HPV DNA and survivin expression in epithelial oral carcinogenesis: a relationship? *Oral oncology*. 2004, roč. 40, č. 7, s. 736–741. ISSN 1368-8375.
62. ESQUENAZI, D, BUSSOLOTI FILHO, I, CARVALHO, M, de BARROS, M. The frequency of human papillomavirus findings in normal oral mucosa of healthy people by PCR. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2010, roč. 76, č. 1, s. 78–84. ISSN 1808-8686.
63. ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature reviews. Cancer*. 2002, roč. 2, č. 5, s. 342–350. ISSN 1474-175X.
64. SYRJÄNEN, S, LODI, G, VON BÜLTZINGSLÖWEN, I, ALIKO, A, ARDUINO, P, CAMPISI, G, CHALLACOMBE, S, FICARRA, G, FLAITZ, C, ZHOU, H M, MAEDA, H, MILLER C, JONTELL M. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral diseases*. 2011, roč. 17 Suppl 1, s. 58–72. ISSN 1601-0825.

65. GIOVANNELLI, L, CAMPISI, G, COLELLA, G, CAPRA, G, DI LIBERTO, C, CALECA, M P, MATRANGA, D, D'ANGELO, M, LO MUZIO, L, AMMATUNA, P. Brushing of oral mucosa for diagnosis of HPV infection in patients with potentially malignant and malignant oral lesions. *Molecular diagnosis & therapy*. 2006, roč. 10, č. 1, s. 49–55. ISSN 1177-1062.
66. CAMPISI, G, GIOVANNELLI, L, ARICÒ, P, LAMA, A, DI LIBERTO, C, AMMATUNA, P, D'ANGELO, M. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2004, roč. 98, č. 6, s. 705–711. ISSN 1079-2104.
67. CHAUDHARY, S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. *Australian dental journal*. 2004, roč. 49, č. 4, s. 192–195. ISSN 0045-0421.
68. VALLEJO, M J, HUERTA, G, CERERO R, SEOANE, J M. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. *Dermatology*. 2001, roč. 203, č. 4, s. 303–307. ISSN 1018-8665.
69. SOTO ARAYA, M, ROJAS ALCAYAGA, G, ESGUEP, A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. *Medicina oral: órgano oficial de la Sociedad Española de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal*. 2004, roč. 9, č. 1, s. 1–7. ISSN 1137-2834.
70. ROJO-MORENO, J L, BAGÁN, J V, ROJO-MORENO, J, DONAT, J S, MILIÁN, M A, JIMÉNEZ, Y. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1998, roč. 86, č. 6, s. 687–691. ISSN 1079-2104.
71. KORAY, M, DÜLGER, O, AK, G, HORASANLI, S, UÇOK, A, TANYERI, H, BADUR, S. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral diseases*. 2003, roč. 9, č. 6, s. 298–301. ISSN 1354-523X.

72. PEKINER, F N, DEMIREL, G Y, BORAHAN, M O, OZBAYRAK, S. Cytokine profiles in serum of patients with oral lichen planus. *Cytokine*. 2012, roč. 60, č. 3, s. 701–706. ISSN 1096-0023.
73. HUMPHRIS, G, FIELD, A. „Psychological factors in oral lichen planus". *British dental journal*. 1992, roč. 173, č. 10, s. 331. ISSN 0007-0610.
74. MCCARTAN, B E. Psychological factors associated with oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 1995, roč. 24, č. 6, s. 273–275. ISSN 0904-2512.
75. RÖDSTRÖM, P O, JONTELL, M, HAKEBERG, M, BERGGREN, LINDSTEDT, U. Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2001, roč. 30, č. 5, s. 257–263. ISSN 0904-2512.
76. LOWE, N J, CUDWORTH, A G, WOODROW, J C. HL-A antigens in lichen planus. *The British journal of dermatology*. 1976, roč. 95, č. 2, s. 169–171. ISSN 0007-0963.
77. LA NASA, G, COTTONI, F, MULARGIA, M, CARCASSI, C, VACCA, A, PIZZATI, A, LEDDA, A, MONTESU, M A, CERIMELE, D, CONTU, L. HLA antigen distribution in different clinical subgroups demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus. *The British journal of dermatology*. 1995, roč. 132, č. 6, s. 897–900. ISSN 0007-0963.
78. CARROZZO, M, FRANCA DI CELLE, P, GANDOLFO, S, CARBONE, M, CONROTTO, D, FASANO, M E, ROGGERO, S, RENDINE, S, GHISSETTI, V. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. *The British journal of dermatology*. 2001, roč. 144, č. 4, s. 803–808. ISSN 0007-0963.
79. XAVIER, G M, DE SÁ, A R, GUIMARÃES, A L S, DA SILVA, T A, GOMEZ, R S. Investigation of functional gene polymorphisms interleukin-1beta, interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor in individuals with oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists*

- and the American Academy of Oral Pathology*. 2007, roč. 36, č. 8, s. 476–481. ISSN 0904-2512.
80. BAI, J, JIANG, L, LIN, M, ZENG, X, WANG, Z, CHEN Q. Association of polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 genes with oral lichen planus: a study in a chinese cohort with Han ethnicity. *Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2009, roč. 29, č. 7, s. 381–388. ISSN 1557-7465.
 81. CARROZZO, M, UBOLDI DE CAPEI, M, DAMETTO, E, FASANO, E E, ARDUINO, P, BROCCOLETTI, R, VEZZA, S, RENDINE, S, CURTONI, E S, GANDOLFO, S. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. *The Journal of investigative dermatology*. 2004, roč. 122, č. 1, s. 87–94. ISSN 0022-202X.
 82. WANG, Z, YAO, H, CUI, B, NING, G, TANG G Y. Genetic linkage analysis of oral lichen planus in a Chinese family. *Genetics and molecular research: GMR*. 2011, roč. 10, č. 3, s. 1427–1433. ISSN 1676-5680.
 83. CONKLIN, R J, BLASBERG, B. Oral lichen planus. *Dermatologic clinics*. 1987, roč. 5, č. 4, s. 663–673. ISSN 0733-8635.
 84. PATIL, P, BATHI B R, CHAUDHARI, S. Prevalence of oral mucosal lesions in dental patients with tobacco smoking, chewing, and mixed habits: A cross-sectional study in South India. *Journal of family & community medicine*. 2013, roč. 20, č. 2, s. 130–135. ISSN 1319-1683.
 85. GORSKY, M, EPSTEIN, J B, HASSON-KANFI, H, KAUFMAN, E. Smoking habits among patients diagnosed with oral lichen planus. *Tobacco induced diseaseS*. 2004, roč. 2, č. 2, s. 103–108. ISSN 1617-9625.
 86. EISEN, D. The therapy of oral lichen planus. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 1993, roč. 4, č. 2, s. 141–158. ISSN 1045-4411.

87. BAGAN, J V, DONAT, J S, PENARROCHA, M, MILIAN M A, SANCHIS, J M. Oral lichen planus and diabetes mellitus. A clinico-pathological study. *Bulletin du Groupèment international pour la recherche scientifique en stomatologie & odontologie*. 1993, roč. 36, č. 1-2, s. 3–6. ISSN 0250-4693.
88. VAN DIS, M L, E T PARKS, E T. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1995, roč. 79, č. 6, s. 696–700. ISSN 1079-2104.
89. BORGHELLI, R F, PETTINARI, I L, CHUCHURRU J A, STIRPARO M A. Oral lichen planus in patients with diabetes. An epidemiologic study. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1993, roč. 75, č. 4, s. 498–500. ISSN 0030-4220.
90. CHATTOPADHYAY, A. Arterial blood pressure and blood glucose levels in oral lichen planus patients in Calcutta (India). *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*. 1992, roč. 3, č. 3, s. 84–89. ISSN 0970-9290.
91. CHRISTENSEN, E, HOLMSTRUP, P, WIBERG-JORGENSEN, F, NEUMANN-JENSEN B, PINDBORG J J. Arterial blood pressure in patients with oral lichen planus. *Journal of oral pathology*. 1977, roč. 6, č. 3, s. 139–142. ISSN 0300-9777.
92. GRINSPAN, D, DIAZ J, VILLAPOL J O, SCHNEIDERMAN, J, BERDICHESKY, R, PALÈSE D, FAERMAN, J. Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes. *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie*. 1966, roč. 73, č. 6, s. 898–899.
93. EBRAHIMI, M, LUNDQVIST, L, WAHLIN, Y, NYLANDER, B. Mucosal lichen planus, a systemic disease requiring multidisciplinary care: a cross-sectional clinical review from a multidisciplinary perspective. *Journal of lower genital tract disease*. 2012, roč. 16, č. 4, s. 377–380. ISSN 1526-0976.
94. ROBLEDO-SIERRA, J, MATTSSON, U, JONTELL, M . Use of systemic medication in patients with oral lichen planus - a possible association with hypothyroidism. *Oral diseases*. 2013, roč. 19, č. 3, s. 313–319. ISSN 1601-0825.

95. Epidemiological evidence of the association between lichen planus and two immune-related diseases. Alopecia areata and ulcerative colitis. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. *Archives of dermatology*. 1991, roč. 127, č. 5, s. 688–691. ISSN 0003-987X.
96. LUKAC, J, BROZOVIĆ, S, VUCICEVIĆ-BORAS, V, MRAVAK-STIPETIĆ, M, MALENICA B, KUSIĆ, Z. Serum autoantibodies to desmogleins 1 and 3 in patients with oral lichen planus. *Croatian medical journal*. 2006, roč. 47, č. 1, s. 53–58. ISSN 1332-8166.
97. PAYERAS, M R, CHERUBINI, K, FIGUEIREDO, M A, SALUM, F G. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Archives of Oral Biology*. 2013, roč. 58, č. 9, s. 1057–1069. ISSN 1879-1506.
98. KARATSAIDIS, A, HAYASHI, K, SCHREURS, O, HELGELAND K, SCHENCK, K. Survival signalling in keratinocytes of erythematous oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2007, roč. 36, č. 4, s. 215–222. ISSN 0904-2512.
99. YAMAMOTO, T, NAKANE, T, OSAKI, T. The mechanism of mononuclear cell infiltration in oral lichen planus: the role of cytokines released from keratinocytes. *Journal of Clinical Immunology*. 2000, roč. 20, č. 4, s. 294–305. ISSN 0271-9142.
100. MBONGUE, J, NICHOLAS, D, FIREK A, LANGRIDGE, W. The Role of Dendritic Cells in Tissue-Specific Autoimmunity. *Journal of Immunology Research*. 2014, roč. 2014, s. 857143. ISSN 2314-7156.
101. BARRETT, A W, CRUCHLEY, A T, WILLIAMS, D M. Oral mucosal Langerhans' cells. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*. 1996, roč. 7, č. 1, s. 36–58. ISSN 1045-4411.
102. SANTORO, A, MAJORANA, A, ROVERSI, L, GENTILI, F, MARRELLI, S, VERMI, W, BARDELLINI, E, SAPELLI, P, FACCHETTI, F. Recruitment of dendritic cells in oral lichen planus. *The Journal of Pathology*. 2005, roč. 205, č. 4, s. 426–434. ISSN 0022-3417.

103. VAN DEN BERG, W B, MCINNES, I B. Th17 cells and IL-17 a--focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2013, roč. 43, č. 2, s. 158–170. ISSN 1532-866X.
104. XIE, S, DING, L, XIONG, Z, ZHU, S. Implications of Th1 and Th17 cells in pathogenesis of oral lichen planus. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences = Hua Zhong Ke Ji Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ying De Wen Ban = Huazhong Keji Daxue Xuebao. Yixue Yingdewen Ban*. 2012, roč. 32, č. 3, s. 451–457. ISSN 1672-0733.
105. ZHOU, X J, SUGERMAN, P B, SAVAGE, N W, WALSH, L J, SEYMOUR, G J. Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2002, roč. 31, č. 1, s. 23–27. ISSN 0904-2512.
106. JOSE, M, RAGHU, A R, RAO, N N. Evaluation of mast cells in oral lichen planus and oral lichenoid reaction. *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research*. 2001, roč. 12, č. 3, s. 175–179. ISSN 0970-9290.
107. SHARMA, R, SIRCAR, K, SINGH S, RASTOGI, V. Role of mast cells in pathogenesis of oral lichen planus. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. 2011, roč. 15, č. 3, s. 267–271. ISSN 1998-393X.
108. ZHOU, X J, SUGERMAN, P B, SAVAGE N W, WALSH, L J. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2001, roč. 28, č. 2, s. 72–82. ISSN 0303-6987.
109. KUNKEL, S, GODESSART, L. Chemokines in autoimmunity: from pathology to therapeutics. *Autoimmunity Reviews*. 2002, roč. 1, č. 6, s. 313–320. ISSN 1568-9972.
110. MARQUES, R E, GUABIRABA, R, RUSSO, R C, TEIXEIRA, M M. Targeting CCL5 in inflammation. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2013, roč. 17, č. 12, s. 1439–1460. ISSN 1744-7631.

111. ZHAO, Z Z, SUGERMAN, P B, WALSH, L J, SAVAGE, N W. Expression of RANTES and CCR1 in oral lichen planus and association with mast cell migration. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2002, roč. 31, č. 3, s. 158–162. ISSN 0904-2512.
112. STAMENKOVIC, I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *The Journal of Pathology*. 2003, roč. 200, č. 4, s. 448–464. ISSN 0022-3417.
113. LU, P, TAKAI, K, WEAVER, V M, WERB, Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2011, roč. 3, č. 12. ISSN 1943-0264.
114. CLARK, I M, SWINGLER, T E, SAMPIERI, C L, EDWARDS D R. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2008, roč. 40, č. 6-7, s. 1362–1378. ISSN 1357-2725.
115. MANNELLO, F, LUCHETTI, F, FALCIERI, E, PAPA, S. Multiple roles of matrix metalloproteinases during apoptosis. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*. 2005, roč. 10, č. 1, s. 19–24. ISSN 1360-8185.
116. DODDAWAD, V G. Histopathological analysis of apoptotic cell count and its role in oral lichen planus. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. 2014, roč. 18, č. 1, s. 42–45. ISSN 0973-029X.
117. BERGERS, G, BREKKEN, R, MCMAHON, G, VU, T H, ITOH, T, TAMAKI, K, TANZAWA, K, THORPE, P, ITOHARA, S, WERB, Z, HANAHAN, D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nature Cell Biology*. 2000, roč. 2, č. 10, s. 737–744. ISSN 1465-7392.
118. VU, T H, WERB, Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes & Development*. 2000, roč. 14, č. 17, s. 2123–2133. ISSN 0890-9369.

119. WU, B, RAMPTON, S P, HUGHES, C W C. Wnt signaling induces matrix metalloproteinase expression and regulates T cell transmigration. *Immunity*. 2007, roč. 26, č. 2, s. 227–239. ISSN 1074-7613.
120. WEISS, S. J. Tissue destruction by neutrophils. *The New England Journal of Medicine*. 1989, roč. 320, č. 6, s. 365–376. ISSN 0028-4793.
121. AL-AZRI, A R, GIBSON, R J, KEEFE, D M K, LOGAN R M. Matrix metalloproteinases: do they play a role in mucosal pathology of the oral cavity? *Oral Diseases*. 2013, roč. 19, č. 4, s. 347–359. ISSN 1601-0825.
122. BAUGH, M D, PERRY, M J, HOLLANDER, A P, DAVIES, D R, CROSS, S S, LOBO, A J, TAYLOR, C J, EVANS, G S. Matrix metalloproteinase levels are elevated in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1999, roč. 117, č. 4, s. 814–822. ISSN 0016-5085.
123. JORDAN, R C K, MACABEO-ONG, M, SHIBOSKI, C H, DEKKER, N, GINZINGER, D G, WONG, D W, SCHMIDT, B L. Overexpression of matrix metalloproteinase-1 and -9 mRNA is associated with progression of oral dysplasia to cancer. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2004, roč. 10, č. 19, s. 6460–6465. ISSN 1078-0432.
124. PATEL, B P, SHAH, S V, SHUKLA, S N, SHAH, P M, PATEL, P S. Clinical significance of MMP-2 and MMP-9 in patients with oral cancer. *Head & Neck*. 2007, roč. 29, č. 6, s. 564–572. ISSN 1043-3074.
125. DE VICENTE, J C, FRESNO, M F, VILLALAIN, L, VEGA, J A, LÓPEZ ARRANZ, J S. Immunoexpression and prognostic significance of TIMP-1 and -2 in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2005, roč. 41, č. 6, s. 568–579. ISSN 1368-8375.
126. HONG, S D, HONG, S P, LEE, J I, LIM, C Y. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 in oral squamous cell carcinomas with regard to the metastatic potential. *Oral Oncology*. 2000, roč. 36, č. 2, s. 207–213. ISSN 1368-8375.
127. MAZZARELLA, N, FEMIANO, F, GOMBOS, F, DE ROSA, A, GIULIANO, M. Matrix metalloproteinase gene expression in oral lichen planus: erosive vs. reticular forms.

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2006, roč. 20, č. 8, s. 953–957. ISSN 0926-9959.

128. KIM, S G, CHAE, C H, CHO, B O, KIM, H N, KIM, H J, KIM, I S, CHOI, J Y. Apoptosis of oral epithelial cells in oral lichen planus caused by upregulation of BMP-4. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2006, roč. 35, č. 1, s. 37–45. ISSN 0904-2512.
129. SUGERMAN, P B, SAVAGE, N W, WALSH, J L, ZHAO, Z Z, ZHOU, X J, KHAN, A, SEYMOUR, G A, BIGBY, M. The pathogenesis of oral lichen planus. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2002, roč. 13, č. 4, s. 350–365. ISSN 1045-4411.
130. ANDREASEN, J O. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1968, roč. 25, č. 1, s. 31–42. ISSN 0030-4220.
131. SILVERMAN, S, Jr, GORSKY, M, LOZADA-NUR, F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1985, roč. 60, č. 1, s. 30–34. ISSN 0030-4220.
132. SILVERMAN, S, Jr, GORSKY, M, LOZADA-NUR, F, GIANNOTTI, K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1991, roč. 72, č. 6, s. 665–670. ISSN 0030-4220.
133. ZEGARELLI, D J. The treatment of oral lichen planus. *Annals of dentistry*. 1993, roč. 52, č. 2, s. 3–8. ISSN 0003-4770.
134. MIGNOGNA, M D, LO RUSSO, L, FEDELE, S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. *Journal of clinical periodontology*. 2005, roč. 32, č. 10, s. 1029–1033. ISSN 0303-6979.

135. ROBINSON, N A, WRAY, D. Desquamative gingivitis: a sign of mucocutaneous disorders--a review. *Australian dental journal*. 2003, roč. 48, č. 4, s. 206–211. ISSN 0045-0421.
136. SCULLY, C, PORTER, S R. The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 1997, roč. 16, č. 4, s. 308–313. ISSN 1085-5629.
137. EISEN, D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1999, roč. 88, č. 4, s. 431–436. ISSN 1079-2104.
138. PELISSE, M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *International journal of dermatology*. 1989, roč. 28, č. 6, s. 381–384. ISSN 0011-9059.
139. ROGERS, R S 3rd, EISEN, D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatologic clinics*. 2003, roč. 21, č. 1, s. 91–98, vi–vii. ISSN 0733-8635.
140. THORSTENSEN, K A, BIRENBAUM, D. Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus, and lichen simplex chronicus. *Journal of midwifery & women's health*. 2012, roč. 57, č. 3, s. 260–275. ISSN 1542-2011.
141. BAIN, L, GERONEMUS, R. The association of lichen planus of the penis with squamous cell carcinoma in situ and with verrucous squamous carcinoma. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1989, roč. 15, č. 4, s. 413–417. ISSN 0148-0812.
142. NIELSEN, J A, LAW, R M, FIMAN, K H, ROBERTS, C A. Esophageal lichen planus: a case report and review of the literature. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013, roč. 19, č. 14, s. 2278–2281. ISSN 2219-2840.
143. HAREWOOD, G C, MURRAY, J A, CAMERON, A J. Esophageal lichen planus: the Mayo Clinic experience. *Diseases of the esophagus: official journal of the International*

- Society for Diseases of the Esophagus / I.S.D.E.* 1999, roč. 12, č. 4, s. 309–311. ISSN 1120-8694.
144. SCULLY, C, CARROZZOM M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2008, roč. 46, č. 1, s. 15–21. ISSN 1532-1940.
145. EISENBERG, E. Oral lichen planus: a benign lesion. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2000, roč. 58, č. 11, s. 1278–1285. ISSN 0278-2391.
146. KRAMER, I R, LUCAS, R B, PINDBORG, J J, SOBIN, L H. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1978, roč. 46, č. 4, s. 518–539. ISSN 0030-4220.
147. ISSA, Y, DUXBURY, A J, MACFARLANE, T V, BRUNTON, P A. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *British dental journal*. 2005, roč. 198, č. 6, s. 361–366; discussion 549; quiz 372. ISSN 0007-0610.
148. THORNHILL, M H, SANKAR, V, XU, X J, BARRETT, A W, HIGH, A S, ODELL, E W, SPEIGHT, P M, FARTHING, P M. The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2006, roč. 35, č. 4, s. 233–240. ISSN 0904-2512.
149. LAMEY, P J, MCCARTAN, B E, MACDONALD, D G, MACKIE, R M. Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1995, roč. 79, č. 1, s. 44–49. ISSN 1079-2104.
150. LÓPEZ-JORNET, P, CAMACHO-ALONSO, F, GOMEZ-GARCIA, F, BERMEJO FENOLL, A. The clinicopathological characteristics of oral lichen planus and its relationship with dental materials. *Contact dermatitis*. 2004, roč. 51, č. 4, s. 210–211. ISSN 0105-1873.

151. LAEIJENDECKER, R, DEKKER, S K, BURGER, P M, MULDER, P G H, VAN JOOST, T, NEUMANN, M H A. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Archives of dermatology*. 2004, roč. 140, č. 12, s. 1434–1438. ISSN 0003-987X.
152. ISSA, Y, BRUNTON, P A, GLENNY, A M, DUXBURY, A J. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2004, roč. 98, č. 5, s. 553–565. ISSN 1079-2104.
153. LARSSON, A, WARFVINGE, G. The histopathology of oral mucosal lesions associated with amalgam or porcelain-fused-to-metal restorations. *Oral diseases*. 1995, roč. 1, č. 3, s. 152–158. ISSN 1354-523X.
154. SKOGLUND, A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral, mucosal lesions of lichenoid character. *Scandinavian journal of dental research*. 1994, roč. 102, č. 4, s. 216–222. ISSN 0029-845X.
155. ISMAIL, S B, KUMAR, S K S, ZAIN, R B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Journal of oral science*. 2007, roč. 49, č. 2, s. 89–106. ISSN 1343-4934.
156. ARTICO, G, BRUNO, I S, SEO, J, HIROTA, S K, ACAY, R, MIGLIARI, D A. Lichenoid reaction to carbamazepine in the oral mucosa: case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011, roč. 86, č. 4, s. 152–155 [vid. 14. červen 2014]. ISSN 0365-0596.
157. FESSA, C, LIM, P, KOSSARD, S, RICHARDS, S, PEÑAS, P F. Lichen planus-like drug eruptions due to β -blockers: a case report and literature review. *American journal of clinical dermatology*. 2012, roč. 13, č. 6, s. 417–421. ISSN 1175-0561.
158. FIRTH, N A, READE, P C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1989, roč. 67, č. 1, s. 41–44. ISSN 0030-4220.

159. BAGÁN, J V, THONGPRASOM K, SCULLY, C. Adverse oral reactions associated with the COX-2 inhibitor rofecoxib. *Oral diseases*. 2004, roč. 10, č. 6, s. 401–403. ISSN 1354-523X.
160. MCCARTAN, B E, LAMEY, P. Lichen planus--specific antigen in oral lichen planus and oral lichenoid drug eruptions. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2000, roč. 89, č. 5, s. 585–587. ISSN 1079-2104.
161. MCCARTAN, B E, MCCREARY, C E. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral diseases*. 1997, roč. 3, č. 2, s. 58–63. ISSN 1354-523X.
162. SCULLY, C, BAGAN, J V. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*. 2004, roč. 15, č. 4, s. 221–239. ISSN 1544-1113.
163. WOO, S B, LEE, S J, SCHUBERT, M M. Graft-vs.-host disease. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 1997, roč. 8, č. 2, s. 201–216. ISSN 1045-4411.
164. IMANGULI, M M, PAVLETIC, S Z, GUADAGNINI, J P, BRAHIM, J S, ATKINSON, J C. Chronic graft versus host disease of oral mucosa: review of available therapies. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006, roč. 101, č. 2, s. 175–183. ISSN 1528-395X.
165. MATTSSON, T, SUNDQVIST, K G, HEIMDAHL, A, DAHLLÖF, G, LJUNGMAN, P, RINGDÉN, O. A comparative immunological analysis of the oral mucosa in chronic graft-versus-host disease and oral lichen planus. *Archives of oral biology*. 1992, roč. 37, č. 7, s. 539–547. ISSN 0003-9969.
166. DEMAROSI, F, SOLIGO, D, LODI, G, MONEGHINI, L, SARDELLA, A, CARRASSI, A. Squamous cell carcinoma of the oral cavity associated with graft versus host disease: report of a case and review of the literature. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2005, roč. 100, č. 1, s. 63–69. ISSN 1528-395X.

167. RANGINWALA, A M, CHALISHAZAR, M M, PANJA, P, BUDDHDEV, K P, KALE, H M. Oral discoid lupus erythematosus: A study of twenty-one cases. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. 2012, roč. 16, č. 3, s. 368–373. ISSN 0973-029X.
168. SCHMIDT, E, ZILLIKENS, D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013, roč. 381, č. 9863, s. 320–332. ISSN 1474-547X.
169. CAM, K, SANTORO, A, LEE J B. Oral frictional hyperkeratosis (morsicatio buccarum): an entity to be considered in the differential diagnosis of white oral mucosal lesions. *Skinmed*. 2012, roč. 10, č. 2, s. 114–115. ISSN 1540-9740.
170. AXÉLL, T, PINDBORG, J J, SMITH, C J, VAN DER WAAL, I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco- related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 1996, roč. 25, č. 2, s. 49–54. ISSN 0904-2512.
171. SLEZÁK, R, RYŠKA, A. *Kouření a dutina ústní*. 1. vyd. Praha: Česká stomatologická komora, 2006. ISBN 80-903609-6-3.
172. VAN DER WAAL, I, SCHEPMAN, K P, VAN DER MEIJ, E H, SMEELE, L E. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral oncology*. 1997, roč. 33, č. 5, s. 291–301. ISSN 1368-8375.
173. SONGU, M, ADIBELLI, H, DINIZ, G. White sponge nevus: clinical suspicion and diagnosis. *Pediatric dermatology*. 2012, roč. 29, č. 4, s. 495–497. ISSN 1525-1470.
174. TERRINONI, A, RUGG, E L, LANE, E B, MELINO, G, FELIX, D H, MUNRO, C S, MCLEAN, W H. A novel mutation in the keratin 13 gene causing oral white sponge nevus. *Journal of dental research*. 2001, roč. 80, č. 3, s. 919–923. ISSN 0022-0345.
175. HOLMSTRUP, P, SCHIØTZ, A W, WESTERGAARD, J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1990, roč. 69, č. 5, s. 585–590. ISSN 0030-4220.

176. THONGPRASOM, K, YOUNGNAK, P, ANEKSUK, V. Folate and vitamin B12 levels in patients with oral lichen planus, stomatitis or glossitis. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2001, roč. 32, č. 3, s. 643–647. ISSN 0125-1562.
177. THONGPRASOM, K, LUANGJARMEKORN, L, SERERAT, T, TAWEESAP, W. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 1992, roč. 21, č. 10, s. 456–458. ISSN 0904-2512.
178. VINCENT, S D, FOTOS, P G, BAKER, K A, WILLIAMS, T P. Oral lichen planus: the clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1990, roč. 70, č. 2, s. 165–171. ISSN 0030-4220.
179. LO MUZIO, L, DELLA VALLE, A, MIGNOGNA, M D, PANNONE, G, BUCCI, P, BUCCI E, SCIUBBA, J. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2001, roč. 30, č. 10, s. 611–617. ISSN 0904-2512.
180. EISEN, D, ELLIS, C N, DUELL, E A, GRIFFITHS, C E, VOORHEES, J J. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *The New England journal of medicine*. 1990, roč. 323, č. 5, s. 290–294. ISSN 0028-4793.
181. VOÛTE, A B, SCHULTEN, E A, LANGENDIJK, P N, NIEBOER C, VAN DER WAAL, I. Cyclosporin A in an adhesive base for treatment of recalcitrant oral lichen planus. An open trial. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1994, roč. 78, č. 4, s. 437–441. ISSN 0030-4220.
182. SIEG, P, VON DOMARUS, H, VON ZITZEWITZ, V, IVEN, H, FÄRBER, L. Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. *The British journal of dermatology*. 1995, roč. 132, č. 5, s. 790–794. ISSN 0007-0963.

183. HODGSON, T A, SAHNI, N, KALIAKATSOU, F, BUCHANAN, J A G, PORTER, S R. Long-term efficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosive oral lichen planus. *European journal of dermatology: EJD*. 2003, roč. 13, č. 5, s. 466–470. ISSN 1167-1122.
184. OLIVIER, V, LACOUR, J P, MOUSNIER, A, GARRAFFO, R, MONTEIL, R A, ORTONNE, J P. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Archives of dermatology*. 2002, roč. 138, č. 10, s. 1335–1338. ISSN 0003-987X.
185. SWIFT, J C, REES, T D, PLEMONS, J M, HALLMON, W W, WRIGHT, J C. The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus. *Journal of periodontology*. 2005, roč. 76, č. 4, s. 627–635. ISSN 0022-3492.
186. VOLZ, T, CAROLI, U, LÜDTKE, H, BRÄUTIGAM, M, KOHLER-SPÄTH, H, RÖCKEN, M, BIEDERMANN, T. Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus--a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. *The British journal of dermatology*. 2008, roč. 159, č. 4, s. 936–941. ISSN 1365-2133.
187. EISEN, D, CARROZZO, M, BAGAN SEBASTIAN, J V, THONGPRASOM, K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral diseases*. 2005, roč. 11, č. 6, s. 338–349. ISSN 1354-523X.
188. SORIA, A, AGBO-GODEAU, S, TAÏEB, A, FRANCÈS, C. Treatment of refractory oral erosive lichen planus with topical rapamycin: 7 cases. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2009, roč. 218, č. 1, s. 22–25. ISSN 1421-9832.
189. BUAJEEB, W, KRAIVAPHAN, P, POBRURKSA, C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1997, roč. 83, č. 1, s. 21–25. ISSN 1079-2104.
190. CRIBIER, B, FRANCES, C, CHOSIDOW, O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Archives of dermatology*. 1998, roč. 134, č. 12, s. 1521–1530. ISSN 0003-987X.

191. GUYOT, A D, FARHI, D, INGEN-HOUSZ-ORO, S, BUSSEL, A, PARQUET, N, RABIAN, C, BACHELEZ, H, FRANCÈS, C. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *The British journal of dermatology*. 2007, roč. 156, č. 3, s. 553–556. ISSN 0007-0963.
192. TREHAN, M, TAYLOR, C R. Low-dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus. *Archives of dermatology*. 2004, roč. 140, č. 4, s. 415–420. ISSN 0003-987X.
193. GONZALEZ-MOLES, M A, SCULLY, C, GIL-MONTOYA, J A. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral diseases*. 2008, roč. 14, č. 3, s. 229–243. ISSN 1601-0825.
194. KRUTCHKOFF, D J, CUTLER, L, LASKOWSKI, S. Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *Journal of oral pathology*. 1978, roč. 7, č. 1, s. 1–7. ISSN 0300-9777.
195. VAN DER MEIJ, E H, SCHEPMAN, K P, PLONAIT, D R, AXÉLL, T, VAN DER WAAL, I. Interobserver and intraobserver variability in the clinical assessment of oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2002, roč. 31, č. 2, s. 95–98. ISSN 0904-2512.
196. VAN DER MEIJ, E H, SCHEPMAN, SMEELE, L E, VAN DER WAL, L E, BEZEMER, P D, VAN DER WAAL, I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1999, roč. 88, č. 3, s. 307–310. ISSN 1079-2104.
197. RODE, M, KOGOJ-RODE, M. Malignant potential of the reticular form of oral lichen planus over a 25-year observation period in 55 patients from Slovenia. *Journal of oral science*. 2002, roč. 44, č. 2, s. 109–111. ISSN 1343-4934.
198. BROWN, R S, BOTTOMLEY, W K, PUENTE, E, LAVIGNE, G J. A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine: official*

- publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 1993, roč. 22, č. 2, s. 69–72. ISSN 0904-2512.
199. LO MUZIO, L, MIGNOGNA, M D, FAVIA, G, PROCACCINI, M, TESTA, N F, BUCCI, E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral oncology*. 1998, roč. 34, č. 4, s. 239–246. ISSN 1368-8375.
 200. MIGNOGNA, M D, FEDELE, S, LO RUSSO, L. Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: a description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. *Oral oncology*. 2006, roč. 42, č. 8, s. 819–824. ISSN 1368-8375.
 201. VAN DER MEIJ, E H, MAST, H, VAN DER WAAL, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral oncology*. 2007, roč. 43, č. 8, s. 742–748. ISSN 1368-8375.
 202. FITZPATRICK, S G, HIRSCH, S A, GORDON, S C. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2014, roč. 145, č. 1, s. 45–56. ISSN 1943-4723.
 203. LANFRANCHI-TIZEIRA, H E, AGUAS, S C, SANO, S M. Malignant transformation of atypical oral lichen planus: a review of 32 cases. *Medicina oral: órgano oficial de la Sociedad Española de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal*. 2003, roč. 8, č. 1, s. 2–9. ISSN 1137-2834.
 204. RAJENTHERAN, R, MCLEAN, N R, KELLY, G C, REED, M F, NOLAN, A. Malignant transformation of oral lichen planus. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1999, roč. 25, č. 5, s. 520–523. ISSN 0748-7983.
 205. SILVERMAN, S, Jr. Oral lichen planus: a potentially premalignant lesion. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2000, roč. 58, č. 11, s. 1286–1288. ISSN 0278-2391.

206. GANDOLFO, S, RICHIARDI, L, CARROZZO, M, BROCCOLETTI, R, CARBONE, M, PAGANO, M, VESTITA, C, ROSSO, S, MERLETTI, F. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral oncology*. 2004, roč. 40, č. 1, s. 77–83. ISSN 1368-8375.
207. SILVERMAN, S, Jr, BAHL, S. Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. *American journal of dentistry*. 1997, roč. 10, č. 6, s. 259–263. ISSN 0894-8275.
208. MARKOPOULOS, A K, ANTONIADES, D, PAPANAYOTOU, P, TRIGONIDIS, G. Malignant potential of oral lichen planus; a follow-up study of 326 patients. *Oral oncology*. 1997, roč. 33, č. 4, s. 263–269. ISSN 1368-8375.
209. HIETANEN, J, PAASONEN, M R, KUHLEFELT, M, MALMSTRÖM, M. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. *Oral oncology*. 1999, roč. 35, č. 3, s. 278–282. ISSN 1368-8375.
210. MIGNOGNA, M D, LO MUZIO, L, LO RUSSO, L, FEDELE, S, RUOPPO, E, BUCCI, E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral oncology*. 2001, roč. 37, č. 3, s. 262–267. ISSN 1368-8375.
211. LOZADA-NUR, F. Oral lichen planus and oral cancer: is there enough epidemiologic evidence? *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2000, roč. 89, č. 3, s. 265–266. ISSN 1079-2104.
212. VAN DER MEIJ, E H, SCHEPMAN, K P, VAN DER WAAL, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2003, roč. 96, č. 2, s. 164–171. ISSN 1079-2104.
213. NAGAO, Y, SATA, M, TANIKAWA, K, ITOH, K, KAMEYAMA, T. Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. *European journal of clinical investigation*. 1995, roč. 25, č. 12, s. 910–914. ISSN 0014-2972.

214. SORENSEN, H T, FRIIS, S, OLSEN, J H, THULSTRUP, A M, MELLEMKJAER, L, LINET, M, TRICHOPOULOS, D, VILSTRUP, H, OLSEN, J. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1998, roč. 28, č. 4, s. 921–925. ISSN 0270-9139.
215. FATAHZADEH, M, RINAGGIO, J, CHIODO, T. Squamous cell carcinoma arising in an oral lichenoid lesion. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2004, roč. 135, č. 6, s. 754–759; quiz 796. ISSN 0002-8177.
216. MIGNOGNA, M D, FEDELE, A, LO RUSSO, L, MIGNOGNA, C, DE ROSA, G, PORTER, S R. Field cancerization in oral lichen planus. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007, roč. 33, č. 3, s. 383–389. ISSN 0748-7983.
217. KAUGARS, G E, SVIRSKY, J A. An update on the dysplastic/carcinomatous transformation of oral lichen planus. *Journal of Oral Medicine*. 1982, roč. 37, č. 3, s. 75–79. ISSN 0022-3247.
218. LARSSON, A, WARFVINGE, G. Malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncology*. 2003, roč. 39, č. 6, s. 630–631. ISSN 1368-8375.
219. BERMEJO-FENOLL, A, SÁNCHEZ-SILES, M, LÓPEZ-JORNET, P, CAMACHO-ALONSO, F, SALAZAR-SÁNCHEZ, N. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2010, roč. 39, č. 6, s. 491–496. ISSN 1600-0714.
220. SZARKA, K, TAR, I, FEHÉR, E, GÁLL, T, KIS, A, TÓTH, E D, BODA, R, MÁRTON, I, GERGELY, L. Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential. *Oral microbiology and immunology*. 2009, roč. 24, č. 4, s. 314–318. ISSN 1399-302X.
221. BUZKOVÁ, H, PECHANDOVÁ, K, SLANAR, O, PERLÍK, F. Frequency of single nucleotide polymorphisms of CYP2D6 in the Czech population. *Cell Biochemistry and Function*. 2008, roč. 26, č. 1, s. 76–81. ISSN 1099-0844.

222. SHEN, Z Y, LIU, W, ZHU, L K, FENG, J Q, TANG, G Y, ZHOU, Z T. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: analysis of 518 cases. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2012, roč. 17, č. 6, s. e943–947. ISSN 1698-6946.
223. CARBONE, M, ARDUINO, P G, CARROZZO, M, GANDOLFO, S, ARGIOLOS, M R, BERTOLUSSO, G, CONROTTO, D, PENTENERO, M, BROCCOLETTI, R. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral diseases*. 2009, roč. 15, č. 3, s. 235–243. ISSN 1601-0825.
224. CÍFKOVÁ, R, SKODOVÁ, Z, BRUTHANS, J, HOLUB, J, ADÁMKOVÁ, V, JOZÍFOVÁ, M, GALOVCOVÁ, M, WOHLFAHRT, P, KRAJČOVIECHOVÁ, A, PETRŽÍLKOVÁ, Z, LÁNSKÁ, V. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *Journal of hypertension*. 2010, roč. 28, č. 11, s. 2196–2203. ISSN 1473-5598.
225. DONIČOVÁ, V, BROŽ, J, SORIN, I. Health care provision for people with diabetes and postgraduate training of diabetes specialists in eastern European countries. *Journal of diabetes science and technology*. 2011, roč. 5, č. 5, s. 1124–1136. ISSN 1932-2968.
226. PAKFETRAT, A, JAVADZADEH-BOLOURI, A, BASIR-SHABESTARI, S, FALAKI, F. Oral Lichen Planus: a retrospective study of 420 Iranian patients. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2009, roč. 14, č. 7, s. E315–318. ISSN 1698-6946.
227. TOVARU, S, PARLATESCU, I, GHEORGHE, C, TOVARU, M, COSTACHE, M, SARDELLA, A. Oral lichen planus: a retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2013, roč. 18, č. 2, s. e201–206. ISSN 1698-6946.
228. OLIVEIRA ALVES, M G, ALMEIDA, J D, BALDUCCI, I, GUIMARÃES CABRAL, L A. Oral lichen planus: A retrospective study of 110 Brazilian patients. *BMC research notes*. 2010, roč. 3, s. 157. ISSN 1756-0500.

229. GÜMRÜ, B. A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2013, roč. 18, č. 3, s. e427–432. ISSN 1698-6946.
230. PAULUSOVÁ, V, RÖSCH, C, DRÍZHAL, I, PERLÍK, F, MASÍN, V, SUKUMAR, S, SLEZÁK, R, SLANAR, O. Cytochrome P450 2D6 polymorphism and drug utilization in patients with oral lichen planus. *Acta odontologica Scandinavica*. 2010, roč. 68, č. 4, s. 193–198. ISSN 1502-3850.
231. KRAGELUND, C, THOMSEN, C E, BARDOW, A, PEDERSEN, A M, NAUNTOFTE, B, REIBEL, J, TORPET, L A. Oral lichen planus and intake of drugs metabolized by polymorphic cytochrome P450 enzymes. *Oral diseases*. 2003, roč. 9, č. 4, s. 177–187. ISSN 1354-523X.
232. ROBERTSON, W D, WRAY, D. Ingestion of medication among patients with oral keratoses including lichen planus. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1992, roč. 74, č. 2, s. 183–185. ISSN 0030-4220.
233. TORPET, L A, KRAGELUND, C, REIBEL, J, NAUNTOFTE, B. ORAL ADVERSE DRUG REACTIONS TO CARDIOVASCULAR DRUGS. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*. 2004, roč. 15, č. 1, s. 28–46. ISSN 1544-1113.
234. VONDRACEK, M, XI, Z, LARSSON, P, BAKER, V, MACE, K, PFEIFER, A, TJÄLVE, H, DONATO, M T, GOMEZ-LECHON, M J, GRAFSTRÖM, R C. Cytochrome P450 expression and related metabolism in human buccal mucosa. *Carcinogenesis*. 2001, roč. 22, č. 3, s. 481–488. ISSN 0143-3334.
235. GIANNELLI, G, BRASSARD, J, FOTI, C, STETLER-STEVENSON, W G, FALK-MARZILLIER, J, ZAMBONIN-ZALLONE, A, SCHIRALDI, O, QUARANTA, V. Altered expression of basement membrane proteins and their integrin receptors in lichen planus: possible pathogenetic role of gelatinases A and B. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 1996, roč. 74, č. 6, s. 1091–1104. ISSN 0023-6837.

236. SUTINEN, M, KAINULAINEN, T, HURSKAINEN, T, VESTERLUND, E, ALEXANDER, J P, OVERALL, C M, SORSA, T, SALO, T. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-1 and -2) and their inhibitors (TIMP-1, -2 and -3) in oral lichen planus, dysplasia, squamous cell carcinoma and lymph node metastasis. *British Journal of Cancer*. 1998, roč. 77, č. 12, s. 2239–2245. ISSN 0007-0920.
237. GUNDUZ, K, DEMIRELI, P, INANIR, I, NESE, N. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-3, and MMP-9) and fibronectin in lichen planus. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2006, roč. 33, č. 8, s. 545–550. ISSN 0303-6987.
238. CHEN, Y, ZHANG, W, GENG, N, TIAN, K, JACK WINDSOR, L. MMPs, TIMP-2, and TGF-beta1 in the cancerization of oral lichen planus. *Head & Neck*. 2008, roč. 30, č. 9, s. 1237–1245. ISSN 1097-0347.
239. PAULUSOVÁ, V, LACO, J, DRÍZHAL, I, SLEZÁK, R. Expression of matrix metalloproteinase 9 in patients with oral lichen planus. *Acta medica (Hradec Králové)*. 2012, roč. 55, č. 1, s. 23–26. ISSN 1211-4286.
240. CIESIELSKA, U, NOWIŃSKA, K, PODHORSKA-OKOŁÓW, M, DZIEGIEL, P. The role of human papillomavirus in the malignant transformation of cervix epithelial cells and the importance of vaccination against this virus. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. 2012, roč. 21, č. 2, s. 235–244. ISSN 1899-5276.
241. LACO, J, VOSMIKOVA, H, NOVAKOVA, V, CELAKOVSKY, P, DOLEZALOVA, H, TUCEK, L, NEKVINDOVA, J, VOSMIK, M, CERMAKOVA, E, RYSKA, A. The role of high-risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: a clinicopathological and molecular study of 46 cases. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2011, roč. 458, č. 2, s. 179–187. ISSN 1432-2307.
242. TACHEZY, R, KLOZAR, J, SALÁKOVÁ, M, SMITH, E, TUREK, L, BETKA, J, KODET, R, HAMSÍKOVÁ, E. HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral diseases*. 2005, roč. 11, č. 3, s. 181–185. ISSN 1354-523X.

243. GIOVANNELLI, L, CAMPISI, G, LAMA, A, GIAMBALVO, O, OSBORN, J, MARGIOTTA, V, AMMATUNA, P. Human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *The Journal of infectious diseases*. 2002, roč. 185, č. 6, s. 833–836. ISSN 0022-1899.
244. ARIRACHAKARAN, P, CHANSAENGROJ, J, LURCHACHAIWONG, W, KANJANABUD, P, THONGPRASOM, K, POOVORAWAN, Y. Oral lichen planus in thai patients has a low prevalence of human papillomavirus. *ISRN dentistry*. 2013, roč. 2013, s. 362750. ISSN 2090-4371.
245. JONTELL, M, WATTS, S, WALLSTRÖM, M, LEVIN, L, SLOBERG, K. Human papilloma virus in erosive oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 1990, roč. 19, č. 6, s. 273–277. ISSN 0904-2512.
246. SANDERS, A E, SLADE, G D, PATTON, L L. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S. adult population. *Oral diseases*. 2012, roč. 18, č. 5, s. 430–441. ISSN 1601-0825.
247. STEINAU, M, HARIRI, S, GILLISON, M L, BROUTIAN, T R, DUNNE, E F, TONG, Z Y, MARKOWITZ, L E, UNGER, E R. Cervical and Oral HPV Prevalence among Females in the United States. *The Journal of infectious diseases*. 2013. ISSN 1537-6613.