

FIZIOPATOLOGIA LICHENULUI PLAN ORAL - IPOTEZE ȘI CERTITUDINI

ORAL LICHEN PLANUS PATHOPHYSIOLOGY - ASSUMPTIONS AND CERTAINTY

TATIANA ȚĂRANU*, LAURA GHEUCĂ SOLOVĂSTRU**, MARIA ROTARU***,
MARIA MAGDALENA CONSTANTIN****, MIHAELA PAULA TOADER*

Rezumat

Lichenul plan este o condiție morbidă inflamatorie cronică cu etiologie neprecizată și cu manifestări cutanate și/sau mucoase, mucoasa orală fiind cel mai frecvent interesată. Patogenia, parțial elucidată, constituie subiect de dezbateri și temă actuală de cercetare. Ipotezele acceptate privesc implicarea fiziopatologică a mecanismelor antigen-specifice, a unor mecanisme nespecifice și a autoimunității. Rezultatele cercetărilor recente documentează natura imunologică complexă a bolii dar și potențiala relație dintre aceasta și inflamația sistemică, sindromul metabolic și riscul cardiovascular.

Cuvinte cheie: mecanism antigen-specific, autoimunitate, inflamație sistemică.

Intrat în redacție: 4.08.2014

Acceptat: 8.09.2014

Summary

Lichen planus is a morbid chronic inflammatory condition of unknown etiology and has skin manifestations and/or mucous, the oral mucosa is most frequently concerned. Pathogenesis, partially elucidated, is the subject of debate and a current research topic. Accepted assumptions concerning pathophysiological involving of antigen-specific mechanisms, some nonspecific mechanisms and of autoimmunity. The results of recent research documenting complex immunological nature of the disease but also the potential relationship between it and systemic inflammation, metabolic syndrome and cardiovascular risks.

Keywords: mechanism of antigen-specific, autoimmunity, systemic inflammation.

Received: 4.08.2014

Accepted: 8.09.2014

Introducere

Lichenul plan este o dermatoză inflamatorie cronică cu etiologie neelucidată care se manifestă prin leziuni cutanate caracteristice și/sau leziuni

Introduction

Lichen planus is a chronic inflammatory dermatosis unexplained etiology manifested by characteristic skin lesions and/or lesions more or

* U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași, Facultatea de Medicină Dentară, Disciplina Dermatologie orală.

U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași, Faculty of Dentistry, Department of Oral Dermatology.

** U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași, Facultatea de Medicină, Disciplina Dermatologie.

U.M.F. „Gr. T. Popa” Iasi, Faculty of Medicine, Department of Dermatology.

*** Universitatea "Lucian Blaga" Sibiu, Facultatea de Medicină Dentară, Disciplina Dermatologie.

„Lucian Blaga” University of Sibiu, Faculty of Dentistry, Department of Dermatology.

**** U.M.F. "Carol Davila" București, Facultatea de Medicină, Disciplina Dermatologie.

U.M.F. „Carol Davila” Bucharest, Faculty of Medicine, Department of Dermatology.

mai mult sau mai puțin sugestive la nivelul mucoaselor, mai ales orală și genitală. Lichenul plan oral (LPO) este forma clinică cea mai frecventă a lichenului plan al mucoaselor, afectează persoanele adulte preponderent între 40 și 60 de ani și de sex feminin (1,4:1) și se localizează predilect pe mucoasa bucală, linguală și gingivală. Poate evolua solitar sau concomitent cu erupția papuloasă cutanată dar are o evoluție mai îndelungată decât aceasta, cu perioade de latență și perioade de exacerbare. După Andreasen [1] variantele clinice de LPO sunt reprezentate de: forma papuloasă, reticulată, în plăci, atrofică, erozivă și buloasă. Se estimează că afecțiunea interesează 1-2% din populația adultă.[2,3,4] Atingerea orală poate fi parte a unui sindrom vulvo-vagino-gingival (sindromul Hewitt-Pelisse), considerat o variantă neobișnuită, severă, a lichenului plan sau parte a sindromului Grinspan în care se asociază diabetului zaharat tip II și hipertensiunii arteriale. Deși asupra mecanismului patogenic există încă nelămuriri și controverse, cercetări recente susțin natura imunologică complexă a dezordinii, precum și posibila relație cu inflamația sistemică.

Ipoteze patogenice

Plecând de la observații epidemiologice (incidența mai mare a afecțiunii în anumite perioade ale anului, asocierea cu hepatopatia cu virus C, (semnificativă statistic mai ales pentru forma clinică erozivă a LPO și în anumite areale geografice) și de la trăsăturile histologice caracteristice ale bolii (degenerescența de lichefacție a zonei bazale epiteliale și infiltratul dens limfocitar cu dispoziție în bandă subepitelială), se consideră că în patogenia LPO, ar interveni mecanisme imune antigen-specifice și procese inflamatorii nespecifice.[5,6] Toate cele trei componente principale ale sistemului imun (fagocitoza, imunitatea umorală și imunitatea mediată celular) sunt modificate la pacienții cu LPO.[6]

1. Mecanisme antigen-specifice

Antigenul țintă nu este încă identificat dar se presupune existența unei reactivități încrucișate între diverse antigene ambientale (microorganisme bacteriene, virale, fungice, medicamente) și autoantigene epiteliale. Cascada imunologică ce duce la apariția infiltratului

less suggestive of mucosal, oral and genital especially. Oral lichen planus (OLP) is the most common clinical form of lichen planus of the mucous membranes, affecting mostly adults between 40 and 60 years and females (1.4: 1) and locate favorite buccal mucosa, lingual and gingival. Can evolve solitary or simultaneous skin papular rash while but has a much longer evolution than this, with latency periods and periods of exacerbation. After Andreasen, OLP clinical variants are: papular form, reticulated plaque, atrophic, erosive and bullous. It is estimated that condition may interest 1-2% of the adult population. Oral touching can be part of a vulvas-vaginal-gingival-vagino syndrome (Hewitt-Peli's syndrome), considered an unusual variant, severe, of lichen planus or part of a Grinspan syndrome that is associated with type II diabetes and hypertension. Although, over the pathogenic mechanism are still doubts and controversies, recent research supporting complex immunological nature of the disorder and the possible relation with systemic inflammation.

Assumptions pathogenic

Based on epidemiological observations (the higher incidence of the disease in certain periods of the year, the association with hepatopathy C virus (statistically significant especially for erosive clinical form of OLP and in certain geographical areas) and characteristic histological features of the disease (liquefaction degeneration of the basal area and dense lymphocytic infiltration with epithelial and available in sub epithelial band), it is considered that the pathogenesis OLP would intervene antigen-specific immune mechanisms and nonspecific inflammatory process. All three main components of the immune system (phagocytosis, humoral immunity and cell mediated immunity) are altered in patients with OLP.

1. Mechanisms of antigen-specific

Target antigen is not yet identified but is suspected of cross-reactivity between the various environmental antigens (bacterial microorganisms, viral, fungal, medicines) and epithelial auto antigens. Immunological waterfall leads to

limfocitar subepitelial debutează cu expresia sau demascarea de cauză necunoscută a unui antigen pe suprafața keratinocitară. Se speculează că, acest auto-antigen ar fi o proteină "self" sau o proteină de șoc caloric.[7,8] Limfocitele T (CD8+ și CD4+) migrează spre keratinocitele bazale, activarea lor datorându-se fie întâlnirii cu antigenul în cursul procesului de supraveghere imunologică, fie intervenției unor chemokine[8]. Astfel, s-a demonstrat că în lichenul plan oral există o expresie crescută a moleculelor de adeziune la suprafața celulelor endoteliale ale plexului vascular subepitelial (CD62E, CD54, CD106) sub influența unor citokine ca TNF α , IFN γ și IL1 derivate din macrofage, celule Langerhans (activate și în număr mare), limfocite și keratinocite. Limfocitele infiltratului exprimă la rândul lor receptori CD11a față de aceste molecule de adeziune vasculară.[7,8,9] Inițial infiltratul inflamator este constituit din limfocite CD4+ și, ulterior, domină limfocitele CD8+ ceea ce semnifică modificarea răspunsului imun pe parcursul bolii.[10] Cascada imunologică continuă cu activarea limfocitelor Th1 autoreactive care, prin secreția de IFN γ , induc expresia patologică a HLA-DR și a receptorilor pentru ICAM-1 și Fas-L pe suprafața keratinocitelor. ICAM-1 asigură conexiunea cu proteina superficială de pe limfocitul T(LFA-1), rezultatul final al acestor interacțiuni fiind apoptoza keratinocitelor bazale.[10] Supraproducția de IFN γ de către limfocitele CD4+ în leziunile de LPO ar induce și un dezechilibru între acesta și TGF β 1 al cărui consecință ar fi inhibarea, pe de o parte, a efectului imunosupresor al TGF β 1 și, pe de altă parte, stimularea expresiei clasei II MHC pe suprafața keratinocitelor, precum și activarea celulelor T citotoxice CD8+ cu inducerea consecutivă a apoptozei.[2,6,7,11.] Un alt element ce contribuie la apoptoza keratinocitară este granzima B secretată de limfocitele T care pătrunde intrakeratinocitar via perforine prin porii membranari.[5,8]

2. Mecanisme nespecifice

În zona bazală subepitelială, keratinocitele viabile contribuie la integritatea membranei bazale prin secreția de collagen 4 și laminină. La rândul ei, membrana bazală este sursa semnalelor ce împiedică apoptoza, asigurând

sub epithelial lymphocytic infiltration begins with expression or unmasking of unknown cause or a keratinocyte surface antigen. It is speculated that the antigen as „self” protein or a caloric shock protein. T lymphocytes (CD8 + and CD4 +) migrate to the basal keratinocytes, their activation is due to the encounter with the antigen in the process of immunological surveillance or intervention of chemokines. Thus, it was demonstrated that oral lichen planus there is increased expression of adhesion molecules on endothelial cells surface of the vascular plexus sub epithelium (CD62, CD54, CD106) under the influence of cytokines TNF α , IFN γ and IL1-derived macrophages, Langerhans cells (activated and in large numbers), lymphocytes and keratinocytes. Lymphocytes infiltrate expressing CD11a receptors to these vascular adhesion molecules. Initially, the inflammatory infiltrate consists of CD4 + lymphocytes and then dominate the CD8 + lymphocytes which means modification of the immune response during the disease. Immunological cascade continues with the self-reactive Th1 cell activation witch by secreting deIFN γ induce pathological expression of HLA-DR and receptor of ICAM-1 and Fas-L on the surface of keratinocytes. ICAM-1 provides the connection with the T (LFA-1) lymphocyte surface protein, the final result of these interactions is the basal keratinocyte apoptosis. Overproduction of IFN γ by CD4 + lymphocytes in the lesions of the OLP it induces an imbalance between it and the TGF β 1, the consequence of which would be the inhibition of, on one hand, the immunosuppressant effects of TGF β 1 and, on the other hand, stimulation of expression of class II MHC on the keratinocytes surface and activation of CD8 + cytotoxic T cells with the subsequent induction of apoptosis. Another element that contributes to keratinocyte apoptosis is B granzyme secreted by T lymphocytes cells penetrating intra keratinocita via perforating through membrane pores.

2. Mecanisme nonspecific

In the sub epithelial basal area, viable keratinocytes contribute of basement membrane integrity to the secretion of collagen 4 and laminin. In return, the basal membrane is the signal source that prevents apoptosis, ensuring

supraviețuirea keratinocitelor. Alterarea acestei relații de interdependență în LPO creează un cerc vicios ce explică, parțial, caracterul cronic al bolii.[2,7,11] La lezarea membranei bazale participă de asemenea MMP9, gelatinaza a cărei supraproducție este stimulată de celulele T din infiltratul subepitelial și care clevează colagenul 4.[12,13]

Un alt element implicat patogenic în LPO este RANTES din familia chemokinelor CC, cu rol în recrutarea limfocitelor T și în recrutarea și degranularea mastocitelor eliberatoare de mediatori proinflamatori precum triptaza, chimaza și TNF α prin intermediul cărora este stimulată expresia moleculelor de adeziune vasculară (CD62E, CD54, CD106) și implicit, aderarea limfocitelor la endoteliul vascular și extravazarea lor. În plus, chimaza este un activator al MMP9, contribuind astfel la lezarea membranei bazale. [5,13] Studiile arată ca 60% din mastocite sunt degranulate în leziunile de LPO, față de doar 20% în mucoasa normală.[8]

3. Autoimunitatea

Caracterul de boală autoimună este susținut, în principal, de cronicitatea dezordinii, de asocierea cu alte boli autoimune, de deficitul reacțiilor imune supresoare și de prezența celulelor T autocitotoxice în leziunile de lichen plan.[8]

Mimetismul antigenic și dispersia epitopilor-factori patogenici în LPO.

În 1976 Shapiro a lansat ipoteza că existența unor similitudini între molecule de naturi diferite ar putea constitui cauza autoimunității și a creat conceptul de "mimetism molecular".[15] Datorită tehnicilor avansate de producere și analiză a biomoleculelor, precum și datorită computerelor de putere înaltă și rețelelor informatice, în ultimul deceniu cercetările în acest domeniu s-au dezvoltat semnificativ.[16]

Specificitatea răspunsului imun se datorează complementarității fizice și chimice dintre complexul MHC-Ag de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigene și receptorul (TCR) de pe suprafața celulei T. Un antigen însă, posedă un număr de 10^{12} - 10^{15} fragmente, iar mărimea repertoriului celulei T este de aproximativ 10^8 . De aceea, o clonă de celule T poate recunoaște mai multe antigene ce prezintă caracteristici comune.

the survival of keratinocytes. Interdependence alteration of this in OLP creates a vicious circle which partly explained chronic nature of the disease. On basal membrane damage also participate MMP9, gelatinase whose overproduction is stimulated of T cells from sub epithelial infiltrate and cleave collagen 4.

RANTES is another pathogenic element involved in OLP from CC chemokines family, with involving role in the recruitment of T lymphocytes and mast cell degranulation proinflammatory mediators releaser such as tryptase, chymase and TNF α through which stimulated the expression of vascular adhesion molecules (CD62, CD54, CD106) and implicit the adherence to vascular endothelium and their extravasations. In addition, chymase is an activator of MMP9, thus contributing to the basal membrane damage. Studies show that 60% of mast degranulates in OLP lesions, compared to only 20% in normal mucosa.

3. Autoimmunity

The autoimmune disease character is supported mainly by the chronic disorder, association with other autoimmune diseases, deficiency immune suppressor reactions and the presence of T cells in lesions of lichen planus.

Antigenic mimicry and dispersion of pathogenic epitopes factors in OLP.

In 1976 Shapiro released the assumption that the existence of similarities between molecules of different nature could be due to autoimmunity and created the concept of „molecular mimicry“. Due to the advanced production techniques and bio molecules analysis, and because high power computers and computer networks in the last decade research in this field has grown significantly.

The immune response specificity is due to physical and chemical complementarities of Ag-MHC complex on the surface of antigen presenting cells and the (TCR) receptor of a T cell surface. However, an antigen has a number of 10^{12} to 10^{15} pieces, and the size of the T cell repertoire is about 10^8 . Therefore, a T cell clone may recognize several antigens that have common characteristics. Thereby, recognition of antigens is flexible and efficient in case of microbial antigens mutations inducing an

În felul acesta, recunoașterea antigenelor este flexibilă și eficientă și în cazul unor mutații ale antigenelor microbiene, ea inducând un răspuns imun împotriva tuturor agenților patogeni care posedă antigene similare.[16] Această flexibilitate a sistemului de recunoaștere a antigenelor poate determina reacții autoimune prin intermediul mimetismului molecular. Mimetismul molecular a fost puțin studiat ca factor trigger în bolile autoimune dermatologice: în sclerodermie, psoriazis, urticarie, boala Behçet, lupus eritematos sistemic, pemfigus, boala grefă contra gazdă, sdr. Vogt-Koyanagi-Harada, eritemul polimorf postherpetic, sarcoidoza, lepra.[16,17]

Antigenele bacteriene, virale, fungice, medicamentele, pot genera reacții autoimune prin mimetism antigenic. Legătura etiopatogenică între LPO și hepatopatia cu virus C, dovedită epidemiologic mai ales în anumite arii geografice, deși controversată, s-ar baza pe faptul că metaplasia hepatocitară ar induce un răspuns imun mediat de celulele T care ar reacționa încrucișat cu elemente structurale ale pielii inducând apariția infiltratului inflamator. Studiile au demonstrat prezența limfocitelor CD4+ și CD8+ specifice VHC la nivelul acestui infiltrat subepitelial, ceea ce sugerează că acesta este direcționat împotriva celulelor infectate cu VHC. Ar fi vorba de un mimetism antigenic de natură primitiv exogenă, virală. Eliminarea focarului infecțios ar trebui să conducă deci la remisiunea leziunilor de lichen plan [18,19]. Persistența unui factor inductor al mimetismului antigenic determină o persistență a clonelor de celule T și ar explica agravarea prognosticului bolii pacientului tratat cu imunosupresoare (corticosteroizi) la scăderea dozei sau la întreruperea acestora, prin instalarea unor modificări ireversibile ale homeostaziei tisulare.[18]

Fenomenul de dispersie a epitopilor este un eveniment patogenetic secundar în LP și se definește ca declanșarea unor reacții imune față de epitopi diferiți de antigenul țintă principal, cu care nu reacționează încrucișat.[10] El este documentat în lichenul plan bulos, în sindromul vulvo-vagino-gingival, în lichenul plan pemfigoid.[10,20] Procesul inflamator local duce la demascarea și expunerea unor noi antigene care stimulează reacțiile imune mediate de celulele B. Intervin deci reacții autoimune antigen-specifice

immune response against pathogens that have similar antigens. This flexibility in the recognition system of antigens can cause autoimmune reactions through molecular mimicry. Molecular mimicry has been little studied as trigger factor in skin autoimmune diseases: in scleroderma, psoriasis, urticaria, Behçet's disease, systemic lupus erythematosus, pemphigus, graft versus host disease, Vogt Koyanagi-Harada syndrome, postherpetic erythema multiform, sarcoidosis, leprosy.

Bacterial antigens, viral, fungal, drugs, can cause autoimmune reactions through antigenic mimicry. Etiopathogenical link between OLP and C virus hepatopathy, epidemiological proven especially in certain geographic areas, although controversial, would be based on the fact that hepatocyte metaplasia would induce an immune response mediated by T cells that cross-react with the structural skin elements inducing the inflammatory infiltrate appearance. Studies have demonstrated the presence of CD4+ and CD8+ lymphocyte HCV specific on this sub epithelium infiltrate, suggesting that it is directed against HCV-infected cells. This could be about an antigenic mimicry of primitive exogenous nature, viral. Infectious source removal should therefore lead to remission of lichen planus lesions. Persistence of an antigenic mimicry inducer factor causes a persistence of T cell clones and would explain the worsening prognosis patients treated with immunosuppressive agents (corticosteroids) to dose reduction or discontinuation by installing the irreversible changes in tissue homeostasis.

The leakage of pathogenic epitopes is a secondary event in LP and is defined as the onset of immune response against different epitopes of the main target antigen with which does not cross react. It is documented in bullous lichen planus, in syndrome vulvo- vagino-gingival in pemphigoid lichen planus. The local inflammatory process leading to the unmasking and the exposure of new antigens which stimulate mediated immune reactions by B cells. Therefore, the specific antigen autoimmune reactions extended / dispersed occurs to different epitopes of the same protein (intermolecular dispersion of epitopes), or to epitopes on other structural proteins (epitopes intermolecular

extinse/dispersate față de epitopi diferiți ai unei aceleiași proteine (dispersie intramoleculară a epitopilor) sau față de epitopi ai altor proteine structurale (dispersie intermoleculară a epitopilor).[10] Inductorii imunogenici ai mimetismului antigenic sunt capabili să inițieze și fenomenul de dispersie a epitopilor, fapt care explică dificultatea de a diagnostica sindroamele overlap.[10]

Infecțiile subclinice precum candidoza vaginală, infecțiile uro-genitale cu *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, bronșitele cronice cu germeni Gram-negativi ar putea juca un rol etiopatogenic în LPO. Evoluția lor cronică în absența unei terapii adecvate determină mimetism antigenic cu consecințe importante asupra homeostaziei tisulare, iar un tratament doar patogen și nu etiologic ar explica recurențele bolii la întreruperea acestuia.[10] Formele clinice severe de LPO evoluează, în prezența unor focare infecțioase netratate, spre manifestări mai grave, diseminate sau ulcerative, precum lichenul plan exantematic, lichenul plan ulcerat, keratosis lichenoides chronica, sindromul Little-Picardi, sindromul vulvo-vagino-gingival, rezistente la tratamentul sistemic cu retinoizi, corticosteroizi, PUVA-terapie.[10]

4. LPO-marker al inflamației sistemice?

Cercetări efectuate în ultimul deceniu au relevat faptul că variate dezordini inflamatorii dermatologice sunt asociate factorilor de risc cardiovascular cum ar fi sindromul metabolic sau componentele sale (scăderea toleranței la glucoză, dislipidemie, hipertensiune arterială, obezitate, hiperinsulinemie[21]). Mecanismul conex între lichenul plan cutaneo-mucos sau solitar oral și sindromul metabolic și implicit riscul cardiovascular este neelucidat încă și puțin explorat. Există studii care vizează corelația dintre lichenul plan cutaneo-mucos și dislipidemie, modificarea toleranței la glucoză, markerii inflamației sistemice și care încearcă să documenteze ideea că lichenul plan cutaneo-mucos sau mucos ar putea fi privit ca factor de risc independent pentru sindromul metabolic și implicit pentru morbiditatea cardiovasculară. Încă din 1963 Grinspan raporta 23 cazuri de lichen plan oral asociat cu diabet zaharat și HTA.[22] Toleranța anormală la glucoză a fost

dispersion). Immunogenic inducers of antigenic mimicry are able to initiate the dispersion of epitopes phenomenon which explains the difficulty to diagnose overlap syndromes.

Subclinical infections such as vaginal candidosis, uric-genital infections with *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, chronic bronchitis with Gram-negative germs could play an etiopathogenic role in OLP. Their chronic evolution in the absence of an adequate therapies leads to antigenic mimicry with important consequences for tissue homeostasis and pathogenesis and pathogenic treatment and not only etiologic could explain disease relapse following discontinuation of treatment. OLP severe clinical forms evolving in the presence of untreated infectious source, to more serious manifestations, disseminated or ulcerative such as exanthema lichen planus, ulcerated lichen planus, keratosis lichenoides chronica, Little-Picardi syndrome, vulvo-vaginal-gingival syndrome, resistant to systemic treatment with retinoid, corticosteroids, PUVA therapy.

4. OLP-Marker of systemic inflammation?

Conducted research over the past decade have revealed that various inflammatory skin disorders associated to cardiovascular risk factors such as metabolic syndrome or its components (glucose tolerance decrease, dyslipidemia, arterial hypertension, obesity, hyperinsulinemia). Related mechanism between cutaneous-mucous lichen planus or oral solitary and metabolic syndrome and implicit the cardiovascular risk is unclear and least explored. There are studies aimed correlation between cutaneous-mucosal lichen planus and dyslipidemia, abnormal glucose tolerance, systemic inflammation markers and trying to document the idea that cutaneous-mucous lichen planus or mucosal could be regarded as an independent risk factor for metabolic syndrome and thus for cardiovascular morbidity. Since 1963 Grinspan report 23 cases of oral lichen planus associated with diabetes and hypertension. Abnormal glucose tolerance was later reported to be associated with oral lichen planus by several authors. Chronic systemic inflammation is the result of pro inflammatory cytokines release in immune cells and chronic activation of the innate

ulterior raportată ca fiind asociată lichenului plan oral de mai mulți autori.[23,24,25] Inflamația sistemică cronică este rezultatul eliberării de citokine proinflamatorii din celulele imune și a activării cronice a sistemului imun înăscut sub acțiunea unor factori externi (agenți biologici, chimici) sau a unor factori interni (mutații, variații genice). Chiar nivele joase de inflamație sistemică pot constitui un mediu ambiant permisiv pentru morbidități cardiovasculare. Mediatori potențial protectori (antiinflamatori) sunt leptina, adiponectina, IL10 iar mediatorii proinflamatori (proaterogeni) sunt, printre alții, proteina S100, TNF α , IL1, IL6, IFN γ , MMP9, CRP.[26] Citokinele eliberate de keratinocitele apoptotice joacă un rol proinflamator important prin recrutarea selectivă a celulelor T în zona subepitelială. Celulele T sunt la rândul lor sursa unor nivele crescute de chemokine și citokine precum IL2, IL6, IL10, TNF α , TGF β care promovează inflamația. [SIMAR] Unele căi celulare și moleculare ale inflamației pot fi deci declanșate în piele, implicând ulterior structuri potențial inductoare ale riscului cardiovascular. Ajunse în circulația sistemică, citokine precum IL1, IL6, TNF α , sunt capabile să altereze funcția hepatică, a celulelor vasculare, plăcile de aterom, funcționalitatea leucocitelor și astfel să inducă, pe lângă riscul cardiovascular, comorbidități asociate acestuia.[27] Dezordini documentate a fi corelate cu inflamația sistemică sunt inflamația cronică bacteriană periodontală, psoriazisul, unele procese inflamatorii articulare. Ele sunt recunoscute deja ca markeri ai inflamației sistemice, disfuncției endoteliale aterosclerotice subclinice care constituie factori de risc pentru morbiditatea/mortalitatea prin boli cardiovasculare.[21]

Implicații clinice/concluzii

1. Monitorizarea focarelor de infecție sau a altor surse imunogene (farmacologice de exemplu) ca și monitorizarea markerilor inflamației sistemice în LPO sunt importante pentru controlul evoluției bolii.

2. Documentarea unor eventuale corelații pozitive între eliminarea focarelor infecțioase și/sau schimbarea medicației la pacienți cu comorbidități și polipragmazie necesită studii pe cohorte mai mari de pacienți și pe perioade mai lungi de timp.

immune system under the external factors action (biological agents, chemical) or internal factors (mutations, gene variations). Even low levels of systemic inflammation may be a permissive environment for cardiovascular morbidity. Potential protective mediators (anti-inflammatory) are leptin, adiponectin, IL-10 and pro inflammatory mediators (pro-atherogenic) are, among others, S100 protein, TNF α , IL1, IL6, IFN γ , MMP9, CRP. [26] The cytokines released by apoptotic keratinocytes plays a pro inflammatory important T cells selective recruitment role in the sub epithelial. T cells are also a source of elevated levels of chemokines and cytokines such as IL2, IL6, IL10, TNF α , TGF β that promote inflammation. [SIMAR] Some inflammation cellular pathways and molecular can therefore be triggered in the skin involving potentially induce structures further cardiovascular risk. Once in the systemic circulation, cytokines such as IL1, IL6, TNF α are able to alter the liver function, vascular cells, atheroma plaque, leucocytes functionality and thus inducing in addition to cardiovascular risk, the associated co morbidity. Documented disorders correlated with systemic inflammation are chronic periodontal bacterial inflammation, psoriasis, some joints inflammatory processes. They are already recognized as systemic inflammation markers, endothelial dysfunction subclinical atherosclerotic which are risk factors for cardiovascular disease morbidity / mortality.

Clinical implications / conclusions

1. Monitoring the source of infection or other sources of immunogens (e.g. pharmacological) as well as markers of systemic inflammation monitoring in the OLP are important to control the disease progression.

2. Documentation of any positive correlation between the infectious source removal and/or medication changing in patients with co morbidities and polypharmacy require studies on larger cohorts of patients and longer periods of time.

3. OLP recurrences on dose reduction or stopping immunosuppressive therapy can be explained by immune cascades enhancing and in this way potentiating of exogenous antigenic determinants responsible for molecular mimicry and epitopes dispersion.

3. Recurențele LPO la scăderea dozei sau la stoparea tratamentului imunosupresor pot fi explicate prin intensificarea cascadei imune și prin potențarea pe această cale a determinanților antigenici exogeni responsabili de mimetismul molecular și de dispersia epitopilor.

4. Înțelegerea mecanismului patogenic în LPO este esențială pentru instituirea tratamentului precoce adecvat care să diminueze morbiditatea corelabilă cu boala (sindromul metabolic asociat inflamației sistemice, carcinomul scuamocelular dezvoltat mai ales pe leziuni atrofo-erozive și apreciat la o rată a incidenței între 0,2 și 2%) și să prevină totodată evoluția spre forme clinice severe, greu responsive la tratament, ca formele clinice ulcerative sau diseminate.

5. Analiza mecanismelor implicate în patogenia bolii sugerează că blocarea farmacologică a activității IL12, IFN γ , TNF α , RANTES, MMP9 sau stimularea TGF β 1 ar putea avea valoare terapeutică în viitor.

4. Understanding the OLP pathogenic mechanism is essential for establishing the adequate early treatment to reduce morbidity related to this disease (metabolic syndrome associated with systemic inflammation, squamous cell carcinoma developed especially on atrophic-erosive lesions and appreciated at an incidence rate between 0.2 and 2%) and also prevent the progress to severe clinical forms, hardly responsive to treatment as the ulcerative or disseminated clinical forms.

5. The analysis of the mechanisms involved in the pathogenesis of the disease suggests that pharmacological blockade of IL-12, IFN γ , TNF α , RANTES, MMP9 activity or TGF β 1 stimulation may have a therapeutic value in the future.

Bibliografie/Bibliography

1. Andreassen JO. Oral lichen planus: I.A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1968;25(1):31-42.
2. Carrozo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol.* 2009;58(10):519-37.
3. Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Australian Dental J* 2002;47(4):290-297.
4. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J of Oral Science* 2007;49(2):89-106.
5. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13(4):350-65.
6. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus-a review. *J Oral Pathol Med.* 2010;39:729-34.
7. Lavanya N, Jayanthi P, Rao U K, Ranganathan K. Oral lichen planus : An update on pathogenesis and treatment. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2011;15(2):127-132.
8. SINGH P, Patel P, Raghu AR., Shergill AK., Solomon MC. Current assessment regarding the pathogenesis and treatment strategies of oral lichen planus-a review. *Asian Pac J Health Sci.* 2014;1(2):96-103.
9. Fahri D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2010;28(1):100-8.
10. Tchernev G, Nenoff P. Antigen mimicry followed by epitope spreading; A pathogenetic trigger for the clinical morphology of lichen planus and its transition to Graham Lassueur Piccardi Little syndrome and keratosis lichenoides chronic-Medical hypotheses or reality ? *An. Bras. Dermatol* 2009;84(6):682-8.
11. Tar I, Marton I. The oral lichen planus: doubts and evidence. *Fogorv. Sz.* 2009;102(3):103-9.
12. ZHOU XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour GJ. Intraepithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2002;31:23-7.
13. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol.* 2001;28:72-82.
14. Zhao ZZ, Sugerman PB, Zhou XJ, Walsh LJ, Savage NW. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. *Oral Dis* 2001;7:246-51.

15. Shapiro RF, Wiesner KB, Bryan BL, Utsinger PD, Resnick D, Castles JJ. HLA-B27 and modified bone formation. *Lancet*. 1976;1:230-231.
16. Guarneri F, Guarneri C. Molecular mimicry in cutaneous autoimmune diseases *World J. Dermatol*. 2013;2(4):36-43.
17. Tchernev G, Dagatti MS, Apostolova M, Trebing D, Göring HD. Molecular Mimicry, Lichen ruber planus and the Dermatologic Mascarade. *Derm- Hamburg*. 2009;3:226-35.
18. Tchernev G, Apostolova M.D, Georgieva Y, Dikova-Tchernova M, Kotzev A, Zhelyazkov A. Lichen ruber planus: The undiscovered Way from Infection to Autoimmunity. *Med. Rev*. 2008;44:5-13.
19. Cusik MF, Libbery JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42:102-111.
20. Buffon RB, Lisboa AP, Carvalho F, Müller KR, Bonamigo RR, Vulvovaginal-gingival lichen planus-a rare or underreported syndrome ? *Int J Dermatol*. 2009;48:322-4.
21. Fedele S. Common oral mucosal diseases, systemic inflammation and cardiovascular diseases. *Am Heart j*. 2011;161:344-350.
22. Grinspan D, Diaz J, Villapol L O. Liquen rufo plano erosive de lar mucosa buccal see association con diabetes. *Actes finals del V Congress Ibero Latino Americano de Dermatologica* 1963,1243.
23. Jolly M. Lichen planus and its association with diabetes mellitus. *Med J Aus* 1972;1:190-92.
24. Smith M J A. Oral lichen planus and its association with diabetes mellitus, a possible association. *J Oral Med* 1977;32:110-12.
25. Bagewadi A, Bhoweer A K Oral lichen planus and its association with diabetes mellitus and hypertension *J Indian Acad Oral Med and Radiol* 2011;23(3):S300-303.
26. Davidovici B B, Satar N, Prinz C J, Emery P, Barker J N, Van de Kerkhof, Stahle M, Nestle O F, Girolomoni G. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanism links between skin diseases and comorbid conditions *J Invest Dermatol* 2010;130:1785-96.
27. Simark-Mattson C, Bergenholtz G, Jontell M et al. Distribution of interleukine 2, 4, 10, tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta mRNA in oral lichen planus *Arch Oral Biol* 1999;44:499-507.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Toader Mihaela Paula
E-mail : toaderpaula@gmail.com
Correspondance address: Toader Mihaela Paula
E-mail: toaderpaula@gmail.com