

LICHEN SCLEROSUS – КЛИНИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ АСПЕКТИ

Г. Манолова¹, Г. Пехливанов¹, И. Бакърджиев², М. Сълева¹, И. Юнгарева¹, П. Лозанова¹, К. Присадашка¹, Ж. Карагьозова³

1 Катедра по дерматология и венерология, МУ София, Медицински факултет

2 Медицински колеж, Медицински университет Варна

3 Катедра по акушерство и гинекология, МУ София, Медицински факултет

Резюме. Lichen sclerosus (LS) е лимфоцит медирана възпалителна дерматоза с характерна локализация (85-98%) в аногениталната област. Авторите посочват главните особености в епидемиологията и клиничната картина на заболяването, както и възможния ход към неопластично развитие.

Разширената диференциална диагноза на LS предизвиква вниманието не само на дерматолози, но също на гинеколози, уролози и общопрактикуващи лекари.

Изтъква се хроничният ход на заболяването и резистентността към терапия. Обсъждат се резултатите от лечението на LS с нископотентни локални кортикостероиди, калциневриновите инхибитори, фототерапия и фотодинамична терапия, хирургично лечение.

Ключови думи: lichen sclerosus, генитална форма, спиноцелуларен карцином

LICHEN SCLEROSUS – CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS

G. Manolova¹, G. Pehlivanov¹, I. Bakardzhiev², M. Saleva¹, I. Yungareva¹, P. Iozanova¹, K. Prisadashka¹, Zh. Karagiozova³

1 Department of Dermatology and Venerology, Medical University Sofia, Medical Faculty

2 Medical college, Medical University Varna

3 Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University Sofia, Medical Faculty

Abstract. Lichen sclerosus (LS) is a lymphocyte-mediated inflammatory dermatosis with a characteristic location (85-98%) in the anogenital region. The authors point out the main features in the epidemiology and clinical presentation of the disease and the possible approach to neoplastic development.

Expanded differential diagnosis of LS sparked not only dermatologists but also gynecologists, urologists and GPs.

Points are the chronic course of the disease and resistance to therapy. Discuss the results of the treatment of LS with less potent topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, phototherapy and photodynamic therapy, surgery.

Key words: lichen sclerosus, genital involvement, carcinoma spinocellulare

Въведение

Lichen sclerosus (LS) е лимфоцит-медирана възпалителна дерматоза с предимно засягане на аногениталната област и при двата пола. За първи път е описана в края на XIX век от Hallopeau и Darier като разновидност на lichen planus (LP) (2-4). Заболяването често се асоциира с други автоимунни заболявания. LS е потенциално премалигнена дерматоза. Синоними на заболяването са: White spot disease, Lichen sclerosus et atrophicus, Kraurosis vulvae, Lichen albus (Johnston und Sherwell, 1903), Balanitis xerotica obliterans.

Епидемиология

Точната честота на заболяването не е известна, поради факта, че болелите търсят помощта на различни специалисти - венеролози, уролози, гинеколози, педиатри. Заболяването засяга всички

раси. По епидемиологични данни заболяемостта при жените е по-висока спрямо мъжете - 6:1 (според някои автори стига до 10:1). Характерни са два пика на заболяването - преди пубертета и преди менопауза при жените, и в четвъртата или пета декада при мъже (41). В 85% от случаите има аногенитално засягане. Честотата при деца с LS е около 15%. По-често заболяването се проявява при нециркумцизирани мъже.

Етиология и патогенеза

Етиологията на LS е неясна. Съществуват все повече доказателства за въвличането на автоимунен механизъм в патогенезата на заболяването. Наблюдава се повишена честота на тъканно-специфични антитела (7) и асоциация с други автоимунни заболявания (15,26), както и асоциация с HLA антигени от клас II (6,8,40).

Клиника:

LS протича в 85%–98% от случаите с аногенитално засягане, включващо вулвата, пениса, перианалната област и перинеума. В 15%–20% лезиите са разположени екстрагенитално по кожата на шията, клавикуларната област, областта между и под гърдите, флексорната повърхност на горните крайници и китките, седалището, бедрата, ареолите на гърдите, аксилите, периумбиликално, както и на местата, подложени на хабитуално триене (27, 31, 32, 36). Атипични локализации на LS са палмо-плантарните области, капилициума и лицето. В литературата има описани клинични случаи с лезии, възникващи на местата на поставяне на ваксини, върху пост-оперативни цикатрикси (6) или цикатрикси след изгаряне. Кожните промени обикновено са ограничени, като при 15% до 20% от случаите лезиите са дисеминирани. Съществуват лезии, които са линеарно разположени, следвайки линиите на Blaschko, както и такива, зостериформено разположени в зоните на постлезионални herpes - zoster цикатрикси (29). Понякога са налице хеморагични були, след преминаването на които остават цикатрикси – булозна форма на LS (8).

Типично за клиничната картина е появата на малки по размер (до около 0,5 см/диаметър), полигонални, окръглени или овални, синкаво-бели или порцеланови, плоски, атрофични папули, конфлуирани в плаки. По-старите лезии са с фино пергаментоподобно набръчкване на повърхността, телангиектазии и комедоноподобна фоликуларна хиперкератоза. Гениталните лезии са придружени от силен пруритус, докато при кожните промени субективни оплаквания почти липсват. Оралната мукоза се засяга рядко, като по букалната и лингвалната лигавица се появяват белезникави плаки, наподобяващи лезиите типични за lichen ruber planus mucosae oris (9). При засягане на капилициума, в областта на лезиите се наблюдава цикатрициална алопеция.

Засягането на женския пол е най-често във възрастта преди пубертета и след периода на менопауза. Гениталното засягане ангажира областта на вулвата и ануса. Понякога лезиите обхващат и вътрешната повърхност на бедрата. Характеризира се с появата на бели, лъскави, с гладка повърхност папули, симетрично разположени, на места сливащи се в плаки. В последствие повърхността им става атрофична, осеяна с малки телангиектазии и пурпура. Като резултат би могло да се стигне до склероза на вулвата, облитерация на labia majora, labia minora и до атрезия на introitus vaginae – известно като kraurosis vulvae. LS се наблюдава и в детска

възраст, макар и рядко. Водещи клинични симптоми са пруритус, дизурия, поява на кръвене и констрипация. При около половината от случаите се наблюдава регресия на заболяването до появата на менархе (10).

Диагностика

Диагнозата LS се поставя главно въз основа на клиничната картина и при необходимост хистологично потвърждение.

Биопсия:

Хистологично изследване е препоръчително, ако има нетипични клинични характеристики и е задължително при съмнение за неопластични промени. При проследяването на пациентите необходимост от биопсия ще има при: 1) съмнение за неопластични промени, т.е. персистираща лезия с хиперкератоза, ерозия или еритем, или ново екзофитно образуване; 2) липса на адекватен терапевтичен отговор; 3) екстрагенитален LS с клинични данни на морфея; 4) наличие на пигментирани области и необходимостта от изключване на абнормна меланоцитна пролиферация.

Имунология:

При наличие на клинични признаци на аутоимунно заболяване в асоциация с LS се прави скрининг за съответните аутоантитела.

Микробиология:

Микробиологична натривка не се извършва рутинно, само при наличие на ерозивни лезии за изключване суперпониране на херпес симплекс или кандидата.

Диференциална диагноза:

В диференциално-диагностично отношение на LS се обсъждат следните дерматози: lichen planus, morfea, psoriasis inversa, candidiasis intertriginosa, psoriasis inverse, vitiligo, naevus depigmentosus, piebaldism, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), carcinoma spinocellulare, имунобулозна дерматоза, естрогенов дефицит, постлезионална депигментация, сексуално насилие. Атрофичната форма на LP може да наподобява много на LS (11). Цикатрициален пемфигоид на вулвата може да имитира LS (20). Атрофичните плаки по лицето при LECD също биха могли да се оприличат на LS (5). Може да съществува клинично и хистологично припокриване на morphea, LP и LS, като по-скоро представляват спектър на едно заболяване, отколкото три самостоятелни състояния (26).

Терапия:

1. Локални кортикостероиди

Генитална форма при жени

Редица публикации посочват положителния

ефект от приложението на ултрапотентни (силни) кортикостероиди при lichen sclerosus в гениталната област (16,17,22,28,33,35,37).

Локалните кортикостероиди подобряват симптомите при около 70% от жените и водят до пълна ремисия на кожните промени при една пета от жените с генитален LS (33,34).

При тринадесет пациентки, третирани с clobetasol propionate 0.05% cream два пъти дневно за 12 седмици, се наблюдава значително редуциране на епидермална атрофия, хиперкератоза, възпалителния инфилтрат, както и хиализацията на колагена (16).

До момента не съществува единно мнение относно продължителността и интервалите на приложение на локалните КС при LS.

Британската асоциация на дерматолозите предлага точна схема за прилагане на локални КС при новодиагностицирани пациенти с генителен LS (41). Прилага се clobetasol propionate 0,05% веднъж дневно за 4 седмици, веднъж на два дни следващите четири седмици и два пъти седмично в продължение на още месец.

В проучване Cattaneo и кол. се доказва ефективността на по-ниско потентен кортикостероид. При 31 пациентки с хистологично доказан генитален LS, след прилагане на 0,1% mometasone propionate в продължение на 12 седмици, се наблюдавало значително подобрене. Счита се че лечението с нископотентни (по слаби) кортикостероиди е подходящо, (в по дългосрочен), като поддържаща терапия, с цел редуциране на страничните ефекти. (30)

2. Pimecrolimus и Tacrolimus

Калциневриновите инхибитори имат противовъзпалително действие, имуномодулиращ ефект, както и известен системно имunosупресивен потенциал. Множество публикации доказват тяхната ефективност и безопасност, като предимство пред локалните кортикостероиди, а също - липсата на атрофия като страничен ефект. Аргиров и сътр. докладват за добро повлияване от лечение с Pimecrolimus (Elidel®) локално два пъти дневно за един месец, последвано от една апликация дневно за още три месеца, Vit E 100 mg/дн за три месеца, Hydroxyzine (Atarax®) по една таблетка от 25 mg дневно (1).

Атрофията при LS, като страничен ефект от лечението с локални кортикостероиди, не е доказана с обективни данни от проучвания. Американската FDA съобщава за 19 случая на малигнено образуване във връзка с tacrolimus и 10 случая с pimecrolimus.

3. Локален Тестостерон

Лечението с локален тестостерон при генително

засягане на LS се отрича, поради лошо повлияване, както и страничните му ефекти - системна абсорбция и вирилизиране при жени (22).

4. Локални и системни ретиноиди

Въпреки добрите резултати при използването на ретиноиди, те не са широко прилагани като стандартното лечение на LS. Недостатък са познатите редица странични ефекти като тератогенност, и необходимостта от дълготрайно лечение при едно заболяване протичащо с хронично-рецидивиращ ход.

5. Хирургично лечение

При жени с генитален LS, хирургичното лечение се прилага само при пациентки с придружаваща VIN (vulvar intraepithelial neoplasia) или малигнизация, както и за корекция на склерозиращи cicatrices, нарушаващи нормалните физиологични функции (стеноза на интроитуса, микционни смущения).

6. Фототерапия и Фотодиманична терапия

Reichrath и сътрудници (36) прилагат PUVA в проучване с 5 жени. Проведени са средно 25.6 (5-104) сеанса със средна кумулативна доза UVA 44.2 J/cm. При две от пациентките била постигната пълна ремисия, при други две частична ремисия, а 1 била без повлияване. През 1997 е описан първият случай на екстрагенитален LS, лекуван успешно с PUVA-вана (24). При седем жени с напреднал LS, резистентен на силни локални КС, е приложена терапия с UVA1 нагrevки. Три жени имали частично повлияване, две минимално.

Фотодинамичната терапия (ФДТ) се счита за алтернативно лечение с добър ефект при пациенти, резистентни на другите конвенционални методи. В серия от проучвания, най-актуалното от които върху 100 жени с генитален LS, на които е приложена ФДТ (42) е постигната частична и дори пълна ремисия на субективните симптоми и клиничните прояви. След 6 курса ФДТ имунохистохимичните оцветявания показват по-голяма плътност на микросъдовете и намаляващ лимфоцитен инфилтрат.

Усложнения

Спиноцелуларният карцином е най-често срещаната неоплазия, описана в асоциация с ано-генитален lichen sclerosus (LS). Развива се предимно при жени и по-рядко при LS на пениса. Са spinocellulare не се среща в асоциация с екстрагенитален lichen sclerosus (41). На фона на lichen sclerosus могат да се развият също верукозен карцином, базалноклетъчен карцином, меланом и Меркелов карцином (9,12,13, 21). Наблюдават се два патогенетични механизма в развитието на спиноцелуларен карцином на вулвата:

- Са spinocellulare при млади жени се асоциира

с онкогенен HPV (human papilloma virus)

- При възрастни жени спиноцелуларният карцином се асоциира с хронични дерматози като lichen sclerosus, lichen planus, с или без данни за наличие на HPV (41).

Спиноцелуларен карцином при жени с генитален lichen sclerosus:

Спиноцелуларният карцином, възникващ в резултат на lichen sclerosus, се появява само в лезии, засягащи ано-гениталната област, като рискът е под 5% (38). Въпреки това хистопатологичното изследване показва, че около 60% от спиноцелуларните карциноми на вулвата възникват на фона на lichen sclerosus (14, 23, 25).

Малко са доказателствата за ролята на HPV като възможен етиологичен агент в малигнизирането на lichen sclerosus. Съществува предположението, че локалното приложение на кортикостероиди може да предизвика онкогенни HPV-типове (41). HPV се открива при вулварната интраепителна неоплазия, асоциирана с lichen

sclerosus (39). Спиноцелуларният карцином на вулвата би следвало да се наблюдава и лекува от онкогинеколози с опит в областта на хирургията, като оперативно лечение се извършва в зависимост от големината на тумора и локализацията му (18).

Стеноза на introitus vaginae. Рядко усложнение, което причинява диспареуния, микционни смущения. Лечението е хирургично, като част от задната вагинална стена се използва за реконструкция и предпазва от последващи сращения и стенози (10).

Псевдокиста на клитора

Стеноза на меатуса

Ако се наблюдава задръжка на урина е необходимо да се извърши консултация с уролог.

Vulvodynia

Изразен болков синдром в областта на вулвата, който може да се появи след възпалително заболяване. За лечението му се прилага локално 5% lidocaine ointment, както и системно приложение на трициклични антидепресанти или gabapentin (41).

Книгопис

1. А. Аргиров, И. Бакърджиев, Г. Пехливанов, Г. Чернев Генитална форма на Lichen sclerosus – успешно лечение с pimecrolimus; Дерматологичен преглед, том 1, брой 1

2. Hallopeau H. Leçons clinique sur les maladies cutanées et syphilitique. Union Med 1887; 43:742–7

3. Hallopeau H. Lichen plan sclereux. Ann Dermatol Syph 1889; 10:447–9

4. Darier J. Lichen plan sclereux. Ann Dermatol Syph 1892; 3:833–7

5. Chorzelski TP, Jablonska S, Blaszczyk M et al. Annular atrophic plaques of the face. Arch Dermatol 1976; 112:1143–5.

6. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of autoimmune disorders in patients with lichen sclerosus et atrophicus. Br J Dermatol 1981; 104:563–6.

7. Dickie RJ, Horne CHW, Sutherland HW. Direct evidence of localised immunological damage in lichen sclerosus et atrophicus. J Clin Pathol 1982; 35:1395–9.

8. Meyrick Thomas RH, Ridley CM, Black MM. The association of lichen sclerosus atrophicus and autoimmune related disease in males. Br J Dermatol 1983; 109:661–4

9. Friedman RJ, Kopf AW, Jones WB. Malignant melanoma in association with lichen sclerosus on the vulva of a 14 year old. Am J Dermatopathol 1984; 6 (Suppl. 1): 253–6.

10. Paniel BJ, Berville-Levy S, Moyal-Baracco M. La vulvopérineoplastie. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1984; 31:91–9.

11. Connelly MG, Winkelmann RK. Coexistence of lichen sclerosus, morphea, and lichen planus. J Am Acad Dermatol 1985; 12:844–51.

12. Meyrick Thomas RH, McGibbon DH, Munro DD. Basal cell carcinoma of the vulva in association with vulval lichen sclerosus et atrophicus. J R Soc Med 1985; 78:16–18.

13. Brisgotti M, Moreno A, Murcia C et al. Verrucous carcinoma of the vulva. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 5 cases. Int J Gynecol Pathol 1989; 8:1–7.

14. Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:1135–9.

15. Carli P, Cattaneo A, Pimpenelli N et al. Immunohistochemical evidence of skin immune system involvement in vulvar lichen sclerosus et atrophicus. Dermatologica 1991; 182:18–22.

16. Dalziel KL, Millard PR, Wojnarowska F. The treatment of vulval lichen sclerosus with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. Br J Dermatol. 1991; 124:461–4.

17. Dalziel KL, Wojnarowska F. Long-term control of vulval lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. J Reprod Med. 1993; 38:25–7.

18. Hacker NF, van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. Cancer 1993; 71: 1673–7.

19. Marren P, Charnock FM, Bunce M et al. The associations between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. Br J Dermatol 1995; 132:197–203.

20. Marren P, Walkden V, Mallon E, Wojnarowska F. Vulval cicatricial pemphigoid may mimic lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 1996; 134:522-4.
21. Egan CA, Bradley RR, Logsdon VK et al. Vulvar melanoma in childhood. *Arch Dermatol* 1997; 133: 345-8.
22. Joura EA, Zeisler H, Bancher-Todesca D, et al. Short-term effects of topical testosterone in vulvar lichen sclerosis. *Obstet Gynecol.* 1997;89:297-9.
23. Walkden V, Chia Y, Wojnarowska F. The association of squamous cell carcinoma and lichen sclerosis; implications for follow up. *J Obstet Gynaecol* 1997; 17:551-3.
24. von Kobyletzki, Freitag M, Hoffmann K, et al. Balneophototherapy with 8-methoxypsoralen in lichen sclerosis et atrophicus. *Hautarzt.* 1997; 48:488-91.
25. Vilmer C, Cavellier-Balloy B, Nogues C et al. Analysis of alterations adjacent to invasive vulvar cancer and their relationship with the associated carcinoma: a study of 67 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19:25-31.
26. Farrell AM, Marren P, Dean D, Wojnarowska F. Lichen sclerosis: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin. *Br J Dermatol* 1999; 140:1087-92.
27. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *The Lancet.* 1999;353(9166):1777-1783.
28. Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A et al. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol* 2000; 143:1217-23.
29. Vergara G, Betloch I, Albares MP, Pascual JC, Guijarro J, Botella R. Lichen sclerosis et atrophicus arising in urethrostomy scar. *Int J Dermatol.* 2002; 41:619-21.
30. Cattaneo A, De Magnis A, Botti E, et al. Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosis. *J Reprod Med.* 2003;48:444-8.
31. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2003; 28(2):128-133.
32. Bunker CB, Neill SM. The genital, perianal and umbilical regions. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Text Book Of dermatology.* 7th edition. Vol. 68. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications; 2004. pp. 68.1-68.104.
33. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, et al. Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Arch Dermatol.* 2004; 140:702-6.
34. Funaro D. Lichen sclerosis: a review and practical approach. *Dermatol Ther.* 2004; 17:28-37.
35. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosis, pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5:105-25.
36. Monteagudo Sánchez B, León Muñíos E, Labandeira García J et al. Liquen escleroso con lesiones extragenitales y genitales. *An Pediatr (Barc).* 2006; 64:397-8.
37. Ayhan A, Guven S, Guvendag Guven ES, et al. Topical testosterone versus clobetasol for vulvar lichen sclerosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 96:117-21.
38. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosis: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007; 178:2268-76.
39. van Seters M, ten Kate FJ, van Beurden M et al. In the absence of (early) invasive carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia associated with lichen sclerosis is mainly of undifferentiated type: new insights in histology and aetiology. *J Clin Pathol* 2007; 60:504-9.
40. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008; 144:1432-5.
41. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol.* 2010; 163:672-82.
42. Olejek A, Steplewska K, Gabriel A, et al. Efficacy of photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosis treatment based on immunohistochemical analysis of CD34, CD44, myelin basic protein, and Ki67 antibodies. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20:879-87.
43. Baskaramoorthy S, Bygum A. Lichen sclerosis can also be seen in children. *Ugeskr Laeger.* 2012 May 7; 174 (19):1309-10.