

Semmelweis Egyetem ÁOK, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, STD Centrum
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)¹
Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Farsang Csaba dr., egyetemi tanár)²

Genitalis lichen sclerosus – irodalmi áttekintés Genital lichen sclerosus – review of the literature

SZANDÁNYI RÉKA DR.¹, ÁBRAHÁM KATALIN DR.¹, PÁLFI ZSUZSA DR.¹,
PÓNYAI KATINKA DR.¹, TABÁK RÉKA DR.¹, PALIKÓ BARNA DR.¹, TABÁK GY. ÁDÁM DR.²,
VÁRKONYI VIKTÓRIA DR.¹, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők áttekintik a genitális lichen sclerosussal (LS) kapcsolatos új ismereteket az utóbbi évek irodalmi közléseinek tükrében. A LS ismeretlen eredetű, lichenoid, dominálónan lymphocyter krónikus gyulladással, a nemi szerveket és/vagy a bőrt érintő betegség. Bár pontos etiológiája tisztázatlan, genetikai hajlam, infekciók és autoimmun faktorok valószínűleg szerepet játszanak pathogenezisében. Női predominancia és bimodális életkori eloszlás jellemzi. A mindennapi gyakorlatban is látjuk a komplikációkat: phimosis, atrophia, hegesedés és infekciók kialakulása. Néhány betegnél spontán remisszió figyelhető meg. Idősebb korban a malignizálódás magas kockázata miatt a betegek hosszú távú követése szükséges. Kezelésre lokális szteroidok ajánlottak, azonban jó eredményeket közöltek calcineurin inhibitorokkal is.

Kulcsszavak:

lichen sclerosus - phimosis - calcineurin inhibitorok - lokális szteroidok

SUMMARY

The authors provide a literature review on the accumulating evidence regarding genital lichen sclerosus (LS). LS is a chronic lichenoid inflammatory disease of undetermined origin that affects mostly the genitals and/or the skin. Although its exact etiology is unknown, genetic susceptibility, infections, and autoimmunity are probably all involved in its development. It has a bimodal age distribution with a female predominance. The complications (phimosis, atrophie, scarring and infections) are observed in clinical practice. Due to a high risk of malignant transformation, the patients' regular follow-up is of essential importance. Topical steroids are the first choice of treatment, however favorable results were published regarding calcineurin inhibitors recently.

Key words:

lichen sclerosus - phimosis - calcineurin inhibitors - local steroids

A lichen sclerosus (LS) definíciója szerint ismeretlen eredetű, lymphocytákkal gyulladással járó betegség, mely mindkét nemben a nemi szervek bőrét és nyálkahártyáját érinti. 1887-ban írta le Hallopeau, a lichen planus variánsaként, szövettani elkülönítése Darier nevéhez fűződik. Korábban számos szinoním néven ismerték: kraurosis vulvae, hypoplasiás dysplasia, leukoplakia. A balanitis xerotica obliterans elnevezés manapság is elfogadott a gyermekkorban. 1976-ban a Vulvovaginális Betegségek Kutatóinak Nemzetközi Társasága törölte az elnevezésből az atrophicus terminust, azonban ez a mai napig használatos maradt (11, 25).

Epidemiológia

A betegség nőkben irodalmi adatok alapján 6-10-szer gyakrabban fordul elő mint férfiakban (3, 6, 23). Minden életkorban megfigyelhető 6 hónaptól a késő agykorig. A koreloszlása mindkét nemben bimodális, nőknél a két csúcs a prepubertásban, ill. a postmenopausában van, fér-

fiaknál kisgyermekkorban majd 30-50 éveseknél (21). A legtöbb beteg kaukázusi rasszhoz tartozik; ázsiaiakon és feketéken ritka.

2005-ban a Heim Pál Kórház Urológiai osztályán retrospektíven elemezték 1778 phimosis miatt circumcisió átesett gyermek adatait (15). A kulturális, szociális okból circumcindáltakat a vizsgálatból kizárták. A szövettani vizsgálat 40%-ban LS-t írt le. Ez a relatív magas arányú előfordulás azért kiemelendő, mert az LS okozta phimosis korai felismerés esetén konzervatív kezeléssel megelőzhető lehet (16,18).

Etiológia

Etiológiája ismeretlen. Autoimmun eredetét felveti gyakori társulása autoimmun betegségekkel. Irodalmi adatok alapján a betegek kb. 40%-ában találhatunk autoantitesteket, főleg a pajzsmirigy és a parietális sejtek ellen (25). Nőbetegek között leggyakrabban a következő autoimmunitással összefüggő állapotokat találták: alopecia areata, vitiligo,

autoimmun thyroiditis. Ritkábban 1-es típusú diabetes, anaemia perniciosa, hegesedő pemphigoid, primer bilialis cirrhosis, SLE, polimyalgia rheumatica kísérője (19).

A betegek 75 %-ban kimutatható ECM-1 (extracelluláris matrix protein-1) ellen termelődött IgG ellenanyag. (8) A cytotoxicus T sejtek abnormális cytokintermelése nyomán alakul ki a hydropikus degeneráció a basálmembránban, ill. fibrogenikus citokinek (IL-4, IL-6, b-TGF) termelése révén a sclerosis (3).

A betegség kialakulását összefüggésbe hozták bizonyos HLA antigénekkal is. Szignifikáns összefüggést találtak HLA-A29, -B44, DQ7, DQ8, DQ9, DR12 típusokkal (12). Érdekes, hogy az autoimmunitásban szerepet játszó HLA típusokat (HLA-A1, -B8, -DR3, -DQ3) lichen sclerosusban nem írták le (11). Az IL-1 receptor antagonistá gén polimorphismusai szignifikáns összefüggést mutattak a betegség súlyosságával (9).

A hormonális hatások szerepe nem bizonyított, bár a bimodális életkori eloszlás alapján korábban feltételezték az 5-alpha-reduktáz enzim defektusát és az androgének következményes kóros metabolizmusát (25). Nagyszámú beteganyagon végzett vizsgálatokból tudjuk, hogy a terhesség, a hormonális fogamzásgátlók, ill. a hormonpótló kezelés a lefolyást nem változtatja meg (10, 25).

Ismert viszont a tünetek köbnerezhetősége: megjelenésüket nem ritkán trauma, műtét előzi meg.

Az utóbbi években számos vizsgálat kutatta a Borrelia fertőzés lehetséges szerepét lichen sclerosusban. A gyanú a Borrelia fertőzésre terelődött, mivel a LS, morphea és acrodermatitis chronica atrophicans között jelentős szövettani és klinikai hasonlóság észlelhető. (24, 26). Borrelia ellenes antitesteket is kimutattak a betegek egy részénél, ill. magát a kórokozót is a tünetes bőrből. Ismert emellett a betegség jó terápiás hajlama antibiotikum kezelésre. A multicentrikus vizsgálatok eredményei meglehetősen ellentmondásosak, különösen nagy a különbség az európai és az amerikai közlésekben. Ezeket a bizonytalanságokat a mai napig feloldani nem sikerült, a hivatalos álláspont szerint a Borrelia fertőzés nem oka a lichen sclerosus kialakulásának (6, 24, 26).

Tünetek

Klinikai tünetei jellegzetesek. Kezdetben erythemás, majd porcelánfehér papulák, plakkok alakulnak ki a nemi szerveken, gyakran a széli részeken gyulladással gyűrűvel. Ebben a stádiumban a vezető panasz általában pruritus. Nőknél a vulva érintettsége mellett kb. 30%-ban perianalis terjedés is detektálható, férfiakon ez ritka. A vulva viszketése kínzó lehet. A plakkokon atrophia alakul ki, gyakran erosiókkal, fájdalmas fissurákkal, végül a szeméremrés szűkülésével (1. ábra). Fiatal lányokon, gyermekeken gyakran láthatunk bevérzett ecchimosisokat, bullosus tüneteket. Ilyenkor a traumát nehéz kizárni. Gyermekkorban jellemző tünet a fájdalom miatt kialakuló krónikus obstipatio. Férfiaknál a fehér plakkok kezdetben panaszokat nem okoznak, a folyamat előrehaladtával alakul ki a phimosis, súlyos esetben dysuriás tüneteket is okozva (2. ábra). A bőr LS társulhat a genitális tünehez, máskor ön-



1. ábra

Kiterjedt, a kisajkak és a clitoris atrophiját okozó, az orificium urethrae környékét is érintő plakk, erosiókkal



2. ábra

A preputiumon phimosiszt okozó porcelánfehér plakk



3. ábra

Szövődményként kialakult synechia.

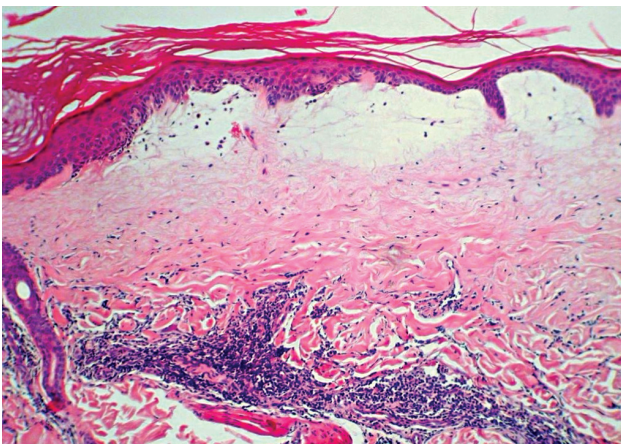
Kisajkak sorvadása (fehér nyíl). Nagysajkak atrophíája, scleroticus nyálkahártya atrophia (fekete nyíl)

állón alakul ki leggyakrabban a nyakon, a törzs felső részén, néha a végtagokon, általában nőkn.

A genitális kórkép komplikációja főleg hegesedés, sclerotizáció, így alakul ki a fájdalmas clitoris pseudocysta és a phimosis. A vulvodynia, vestibulodynia, érzészavarok oka a társuló neuropathia. Gyakori szövődmény a bakteriális, mycoticus infekció (3. ábra).

Szövettani kép

Jellegzetes szövettani képen az elvékonyodott hámat a tágult folliculusnyílásokat kitöltő szarucsapok szakítják meg. A hám alatt a kollagén és elasztikus rostok kórosan átalakultak, a rostmaradványok oedemán fellazott anyagba ágyazódnak, a kötőszöveti rostrendszer folytonossága megszakad, hólyagúr alakulhat ki a hám alatt. Az elváltozást a dermis mélyebb rétegei felé éles határral csíkszerű lymphocytás beszűrődés kíséri (4. ábra).



4. ábra

Jellegzetes szövettani kép

Prognózis

Spontán remisszió gyermekkorban, és későbbi életkorban is előfordul.

A lichen sclerosus hajlama a malignizációra régóta ismert, a nők kb. 5%-ában alakul ki rosszindulatú daganat, mely 317-szer nagyobb kockázatot jelent azonos korú egészségesekhez képest (23, 25, 27). Oncogen HPV típusok gyakoribbak genitális LS-ban (20). Olaszországban urológusok 130 beteg 10-éves követése során 8,4%-ban észlelték lichen sclerosus nyomán preblastomatosist vagy malignus eltérés kialakulását (2). Ezen adatok ismeretében különösen fontosnak tűnik a betegek rendszeres követése, ill. a gyanús területekből ismételt biopsziák elvégzése.

Kezelés

A hatékony terápia meghatározására több multicentrikus vizsgálat történt. 2002-ben az Angol Bőrgyógyászati Társaság kiadott egy ajánlást, melyet az addig elérhető összesített eredményekre alapoztak (21). Véleményük szerint az elsőként választandó kezelés a lokális szteroid napi 1-szer 4 hétig, majd egy hónapig másodnaponta, majd heti 2-szer újabb 3 hónapig. A kezelés jól tolerálható, és igen hatékony. Hátránya, hogy tovább rontja az atrophíát, és megnöveli a fertőzéshajlamot. A nemi hormont tartalmazó externák hatékonysága elmarad a szteroidhoz képest.

2006-ban közölték az USA-ban egy érdekes vizsgálat eredményeit, amiben 14 szteroid-terápiára rezisztens betegnél elhúzódon, több hónapig heti 1-szer antibiotikum kezelést alkalmaztak. (penicillin G im., vagy cephalosporin). Néhány héten belül a szubjektív panaszok minden betegnél jelentősen csökkentek, több esetben teljes remisszió alakult ki 3 hónap alatt. A hatásmechanizmusban valószínűleg fontos szerep jut ezen antibiotikumok antiinflammatorikus hatásának (22).

A peroralis retinoidok – főleg mellékhatásaik miatt – nem elsőként választandók, extragenitális esetekben érdemes velük próbálkozni. PUVA kezelés extragenitális lokalizációnál jó eredménnyel javasolható. Kisebb vizsgálatok hatékonynak találták cryotherápiát, photodinámias kezelést alkalmazását az egyéb terápiára nem reagáló esetekben (10, 20).

Napjainkban korszerű kezelés a calcineurin inhibitorok alkalmazása. Több multicentrikus vizsgálat számolt be kiváló hatékonyságról (4, 5, 7, 11, 13, 14, 17). Használata gyermekekénél is eredményes, extragenitális tünetek esetén is hatásos. Hatásmechanizmusuk szerint az aktivált T-lymphocyták gén transzkripcióját gátolják, nem befolyásolják a keratinocytá proliferációt és a kollagén szintézist, nem atrophizálnak. Hosszú távú biztonságosságról még nem állnak rendelkezésre adatok. A LS egyelőre nem szerepel az indikációik között.

A kezelés fontos részét képezi a semleges hidratálók, emolliensek használata és a másodlagos infekciók kezelése.

Összefoglalás

Genitális LS-ban szenvedő betegeinknél malignitás gyanúja esetén a biopszia (szükség esetén rebiopszia)

elvégezése elengedhetetlen. Fontos a betegek tartós követése és felvilágosítása. A kivizsgálásban szerep jut az autoimmun- és Borrelia szerológiai vizsgálatoknak. A kezelésben elsőként választandók a lokális szteroidok, hidratálók, emolliensek. A calcineurin inhibitorok az irodalmi adatok alapján kiváló hatékonyságúnak bizonyultak. A kísérő infekciók célzott kezelésével a szubjektív panaszok gyors javulását érhetjük el. Szövődményes esetben, phimosis esetén szükséges az urológiai konzultáció, és a circumcisio elvégzése.

IRODALOM

1. Arican O., Ciralik H., Sasmaz S.: Unsuccessful treatment of extragenital lichen sclerosus with topical 1% pimecrolimus cream. *J Dermatol* (2004) *31*, 1014-1017.
2. Barbagli G.I. és mtsai: Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol* (2006) *175*, 1359-1363.
3. Beattie P. és mtsai: UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* (2006) *31*, 343-347.
4. Boms S. és mtsai: Pimecrolimus 1% cream for anogenital lichen sclerosus in childhood. *BMC Dermatology* (2004) *4*, 14-18.
5. Böhm M. és mtsai: Successful treatment of anogenital lichen sclerosus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* (2003) *13*, 922-924.
6. Braun-Falco O. és mtsai: *Dermatology*, 2nd edition, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2000.
7. Bunker C. B., Neill S., Staughton R. C. D.: Topical tacrolimus, genital lichen sclerosus, and risk of squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* (2004) *140*, 1169.
8. Chan I., Oyama N., Neil S. M.: Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* (2004) *29*, 499-504.
9. Clay F. E. és mtsai: Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosus. *Human Genet* (1994) *94*, 407-410.
10. Friedrich E. G., Kalra P. S.: Serum levels of sex hormones in vulval lichen sclerosus and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* (1984) *310*, 488-491.
11. Funario D.: Lichen sclerosus: a review and practical approach. *Dermatologic Therapy* (2004) *17*, 28-37.
12. Gao X. H., Barnardo M. C., Winsey S.: The association between HLA DR, DQ antigens, and vulvar lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulvar lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulvar lichen sclerosus. *J Invest Dermatol* (2005) *125*, 895-899.
13. Goldstein A. T., Marinoff S. C., Christopher K.: Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* (2004) *17*, 35-37.
14. Goldstein A. T., Marinoff S. C., Christopher K.: Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus: a report of 4 cases. *J Reprod Med* (2004) *49*, 778-780.
15. Kiss A. és mtsai: High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol* (2005) *22*, 305-308.
16. Krogh G., Horenblas S.: Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* (2000) *205*, 201-214.
17. Luesley D. M., Downey G. P.: Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosus. *Int J Obstet Gynecol* (2006) *113*, 832-834.
18. Meuli M. és mtsai: Lichen sclerosus et atrophicus causing phimosis in boys: a prospective study with 5-year follow-up after complete circumcision. *J Urol* (1994) *152*, 987-989.
19. Meyrick Thomas R. H. és mtsai: Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity – a study of 350 women. *Br J Dermatol* (1988) *118*, 41-46.
20. Nasca M. R., Innocenzi D., Micali G.: Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papilloma infection. *Int J Dermatol* (2006) *45*, 681-683.
21. Neill S. M., Tannall F. M., Cox N. H.: Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* (2002) *147*, 640-649.
22. Shelly W. B., Shelley E. D., Amurao C. V.: Treatment of lichen sclerosus with antibiotics. *Int J Dermatol* (2006) *45*, 1104-1106.
23. Tasker G. L., Wojnarowska F.: Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* (2003) *28*, 128-133.
24. Trevisan G.: Atypical dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Acta Dermatoven APA* (2001) *10*, 120-124.
25. Val I., Almeida G.: An Overview of lichen sclerosus. *Clin Obstet Gynecol* (2005) *48*, 808-817.
26. Weide B., Walz T., Garbe C.: Is morphea caused by Borrelia burgdorferi? A review. *Br J Dermatol* (2000) *142*, 636-644.
27. Yesudian P. D. és mtsai: Lichen sclerosus. *Int J STD & AIDS* (2005) *16*, 465-474.

Érkezett: 2007. IV. 17.

Közlésre elfogadva: 2007. XII. 12.