

# Prehľad a nové trendy v liečbe Lichen sclerosus

## Lichen sclerosus - Review and new trends in the treatment

Rajcigelová, T., Pěč, J.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,  
Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

### Súhrn

Lichen sclerosus (LS) je chronická, lymfocytmi mediovaná zápalová dermatóza vyžadujúca si multidisciplinárny prístup. Symptomatická liečba ako aj samotná liečba klinických prejavov predstavuje neustále aktuálnu problematiku. Na tejto skutočnosti sa podieľajú chýbajúce informácie z pohľadu patogenézy. Skorá diagnóza a adekvátna liečba je dôležitá z hľadiska redukcie komplikácií vyplývajúcich z chronicky prebiehajúceho zápalového procesu a možných nádorových zmien. V článku autori sumarizujú doterajšiu konvenčnú terapiu a prezentujú alternatívne možnosti liečby.

**Kľúčové slová:** Lichen sclerosus, patogenéza, terapia, plazma bohatá na trombocyty

### Abstract

Lichen sclerosus (LS) is a chronic immune mediated inflammatory dermatosis with multidisciplinary needs. Lack of knowledge based on pathogenesis reflects the treatment challenge of symptomatic and clinical levels. Early diagnosis and adequate treatment are necessary to avoid complications due to chronic inflammatory process and to minimize progression into malignant changes. The authors summarize standard treatment and present alternative therapeutic options.

**Key words:** Lichen sclerosus, pathogenesis, therapy, platelet rich plasm

### Úvod

Lichen sclerosus (LS) bol po prvýkrát popísaný v roku 1887 [1] a odvtedy prešiel rôznou nomenklatúrou (craurosis vulvae, vulvárna dystrofia, balanitis sclerotica obliterans, lichen sclerosus et atrophicus, gutátna sklerodermia), hypotézami o etiopatogenéze a rôznymi liečebnými modalitami. Vznik LS je charakteristický dvomi vekovými obdobiami – prepubertálne a postmenopauzálne obdobie. Z pôvodnej kľúčovej patogenézy – hormonálne a infekčné vplyvy sa v súčasnosti stali kofaktory spolupodieľajúce sa na vzniku ochorenia. Samotný pôvod ochorenia je prisudzovaný imunitným zmenám u geneticky predisponovaných jedincov.

### Patogenéza

LS je výsledkom narušenej homeostázy imunitného systému. Podkladom patogenézy je aktivácia Th1 imunologickej odpovede prostredníctvom INF $\lambda$  s následnou produkciou prozápalových cytokínov a nedostatočnou supresívnou funkciou T regulačných lymfocytov (Tregs). Nerovnováha v imunitnom systéme vyplýva aj zo zvýšenej expresie mikro-RNA-155 v bunkách lézií LS, čím sa uľahčuje diferenciácia Th-1 lymfocytov a utlmuje sa Tregs mediovaná supresia.

Výsledné štrukturálne zmeny sú výsledkom kombinácie zvýšenej expresie mikroRNA, ktorá je zodpovedná za remodeláciu tkaniva, oxidačného stresu a peroxidácie lipidov DNA. Zároveň sa postupne vytvárajú podmienky pre vznik autoimunity a karcinogenézu. Dopusiaľ boli izolované autoprotiilátky proti extracelulárnemu matrixovému proteínu 1 a hemidesmozómom BP180 a BP230. Hladiny týchto protilátok variujú, predpokladá sa, že odzrkadľujú náchylnosť imunitného systému k tvorbe autoprotiilátok a sú považované za epifenomenón [2 - 4].

Neustále sa objavujú nové kazuistiky a hypotézy, ktoré by mohli pôsobiť ako spúšťače. Najviac diskutovanými sú infekcie – predovšetkým spirochéty, vírusy – EBV, HCV, HPV, hormonálne vplyvy a v neposlednom rade aj lieky. Liekmi indukovaný LS môže byť spôsobený predovšetkým cytostatikami (imatinib, karbamazepin) a monoklonálnymi protilátkami využívanými v onkológii (pembrolizumab, nivolumab alebo ipilimumab). Prejavy vznikajú v rozmedzí od troch do piatich mesiacov od začiatku onkologickej liečby [5 - 11].

### Klinický obraz a diagnostika

Diagnóza je stanovená na základe klinického obrazu a zlatým štandardom je histologické vyšetrenie v prípade pochybností. Charakteristické sú porcelánovo

biele ploché papulky, ktoré časom splývajú a vytvárajú ložiská s uzavretými folikulárnymi ústiami, hyperkeratózou a stratou ochlpenia. Lézie sú suché, hypopigmentované, sklerotické s epidermálnou atrofiou. Fragilitou vznikajú fisury, ragády a erózie. Progresiou ochorenia dochádza k strate fyziologického vzhľadu. V procese jazvenia dochádza k zrastom, kompletnej resorpcii labia minora, prekrytiu klistorisu, stenóze vaginálneho introitu u žien či fimózy a parafimózy u mužov. Pri dlhotrvajúcom LS môže u mužov dôjsť k postihnútiu uretry a lézie sa môžu šíriť po celej dĺžke uretry proximálne až po prostatickú uretru [12, 13]. Klinický obraz nemusí byť vždy patognomický, rozlišujeme rôzne varianty LS: bulózne, ulcerujúci, anulárny, deskvamujúci, teleangiektatický, angiokeratomatózny, verukózne – keratotický, orálny, vitiligoidný, erytematózny [14].

### Terapia

LS je chronická, progredujúca dermatóza, so striedaním období relapsov so sklonom k atrofií a jazveniu. Neexistuje kauzálna liečba. Liečba predstavuje komplexnú multidisciplinárnu výzvu. Okrem štrukturálnych zmien a komplikácií s nimi spojenými je potrebné venovať pozornosť aj celkovému psychickému stavu pacienta a jeho edukácii o možných faktoroch, ktoré môžu zhoršovať bolestivosť, predovšetkým vulvodyniu u žien.

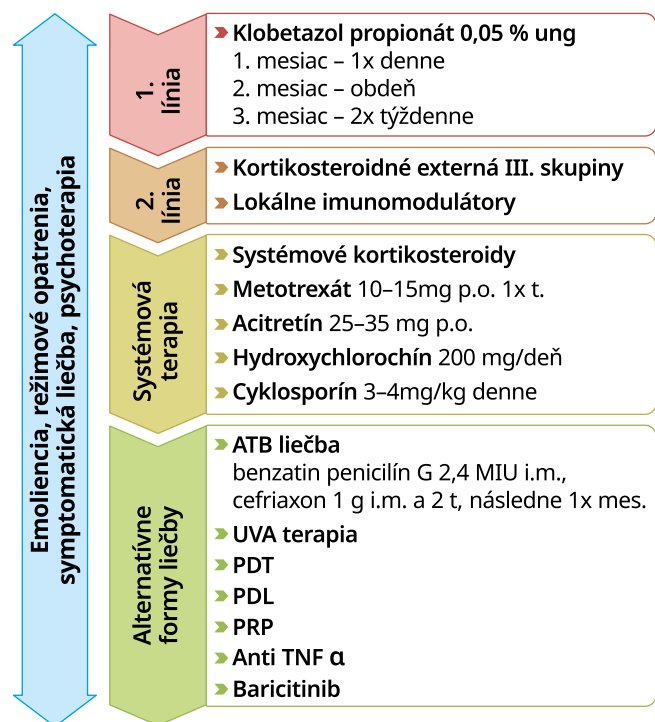
Na základe súčasných európskych odporúčaní z roku 2015 je prvou voľbou terapie 0,05 % klobetazol propionát vo forme mastí. Alternatívou môžu byť iné kortikosteroidné externá III. skupiny vo forme mastí či lokálne aplikované imunomodulátory [15]. K zníženiu efektivity lokálnych prípravkov môže prispievať aj ich intolerancia a potreba dlhodobého striktného každodenného ošetrovania, ktoré môže pre pacienta predstavovať problém. Takíto pacienti majú na výber iné formy terapie - cez intralezionálne aplikované kortikosteroidy až po systémovú liečbu kortikosteroidmi, retinoidmi, cyklosporínom, či metotrexátom. Každá z týchto alternatív má svoje nežiaduce účinky s nejasným výsledkom a miera ich odporúčania je nízka. „Off-label“ možno použiť preparáty anti-TNF $\alpha$  - adalimumab, či novšiu molekulu baricitinib [16, 17]. Možnosti liečby sú znázornené v Tabuľke 1. V rámci terapie je nevyhnutná edukácia pacientov, nakoľko pacienti by nemali okrem uvedenej liečby používať akékoľvek lokálne iritačné látky (Tabuľka 2).

Chirurgické odstránenie akejkoľvek časti vulvárneho tkaniva pri nekomplikovanom vulvárnom LS nie je indikované. Táto možnosť terapie sa výlučne využíva v prípade malignity alebo pri pozápalových komplikáciách, ktoré vedú k funkčným poškodeniam [18].

Na výbere správnej terapie sa podieľa aj rozsah a lokalizácia ochorenia. Všeobecne platí, že extra-genitálne lézie neodpovedajú na liečbu LS s rovnakým výsledkom ako genitálne lézie, a teda je terapia smerovaná skôr k PUVA terapii či systémovej liečbe.

Predovšetkým pulzná liečba LS s následným prechodom na metotrexát a samotná liečba metotrexátom sa zdá byť prospešná v liečbe generalizovaných foriem LS [19]. Nadalej sa však skúšajú alternatívne možnosti liečby, najmä v prípade zlyhania konvenčnej terapie, ktoré by boli pre pacienta dostupné s nízkym rizikom. So zameraním na regeneráciu tkaniva sa v súčasnosti skúša intralezionálna aplikácia autológnej plazmy bohatej na trombocyty (PRP). Jej regeneračné účinky vyplývajú z degranulácie a granúl s obsahom rastových faktorov. Tieto sú zodpovedné za fyziologický proces hojenia. Rastové faktory ako je bazický fibroblastový rastový faktor, rastové faktory odvodené od trombocytov - epidermálny, vaskulárny, endoteliálny a rastový faktor spojivového tkaniva, napomáhajú angiogéneze, regenerácii a reparácii tkaniva. Sú zodpovedné za bunkovú proliferáciu, migráciu, diferenciáciu a syntézu extracelulárnej matrix. Navyše sa predpokladá, že zohrávajú dôležitú úlohu v regulácii zápalového procesu LS a chemotaxii. Pri príprave PRP je vhodné pridať CaCl<sub>2</sub>, ktorý pôsobí ako stimulátor degranulácie trombocytov a aktivátor rastových faktorov [20 - 22], čím sa posilňuje účinok PRP.

Tabuľka 1 • Prehľad terapie lichen sclerosus

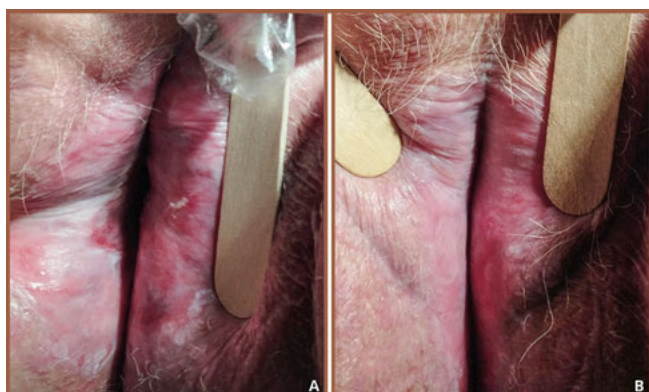


Keďže autogénne rastové faktory nevstupujú do buniek, nemajú žiadny karcinogénny či mutagénny potenciál [1]. PRP redukuje subjektívne ťažkosti, celkovo zlepšuje kvalitu života pacientov a objektívne navodzuje remisiu ochorenia. K významnému klinickému zlepšeniu dochádza po 6 až 12 mesiacoch od ukončenia terapie [21]. Aj napriek jej bezpečnosti a pozitívnym účinkom je miera jej odporúčania nízka. Na tejto skutočnosti sa podieľajú najmä chýbajúce

štandardizované postupy týkajúce sa prípravy autológnej PRP, jej množstva a intervalov podávania. Neodmysliteľnou súčasťou terapie je aj symptomatická liečba. Neuropatická bolesť neodpovedá na lokálnu liečbu LS a terapia musí byť namierená na eradikáciu neuronálnej citlivosti. Spočiatku je odporúčaná masť s 5 %-ným lidokaínom, pri nedostatočnom efekte sa odporúča kombinačná terapia s liečivami, ktoré modulujú bolesť, ako sú tricyklické antidepresíva alebo gabapentín [23, 24]. Pri výraznej psychickej stigmatizácii je dôležité dať pacientovi možnosť vyjadriť svoje obavy a ponúknuť mu spoluprácu aj s inými odborníkmi.

### Záver

LS je terapeutickou výzvou pre každého lekára či už z estetického, funkčného či psychosociálneho hľadiska. Základom liečby je oddialiť relaps ochorenia, zlepšiť kvalitu života pacienta a znížiť riziko malígnej transformácie. Súčasná terapia sa zameriava najmä na reparáciu tkaniva a zmiernenie symptómov. PRP, so svojim regeneračným a protizápalovým účinkom predstavuje inovatívnu možnosť liečby.



**Obr. 1** • Efekt terapie PRP. A - pred liečbou; B - 1 mesiac po aplikácii PRP 1 ml i.l. à 14 dní, celkovo podané 3x (pacientka č.1)

**Tabuľka 2** • Zoznam iritačných látok

Typ iritantu	Produkty a látky
Sprchovanie a hygiena	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mydlá (tekuté, antibakteriálne)</li> <li>• Sprchovacie pomôcky (ružice, labutienky, morské hubky)</li> <li>• Peny, oleje do kúpeľa, sprchové gély</li> <li>• Holiace gély</li> <li>• Parfumovaný alebo farebný toaletný papier, utierky</li> <li>• Voňavky</li> </ul>
Pranie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parfumované čistiace prostriedky, bielidlá, zmäkčovadlá, aviváže</li> </ul>
Odev	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tesné oblečenie a spodné prádlo, polyester</li> </ul>
Hygienické pomôcky	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vložky (udržiujúce vlhkosť, parfumované)</li> </ul>
Telesné tekutiny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moč, stolica, krv</li> </ul>
Lokálne prípravky	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimykotické prípravky, prípravky proti pruritu, podofilín, imikvimod, 5-fluorouracil</li> </ul>



**Obr. 2** • Efekt terapie PRP. A - pred liečbou; B - 1 mesiac po aplikácii PRP 1 ml i.l. à 14 dní, celkovo podané 3x (pacientka č.2)

### Literatúra

1. Hallopeau H. Lecons cliniques sur les maladies cutanées et syphilitiques. Union Med Can. 1887; 43:472.
2. Papini M, Russo A, Simonetti O, et al. Mucous membrane disorders research group of SIDEmaST. Diagnosis and management of cutaneous and anogenital lichen sclerosus: recommendations from the Italian Society of Dermatology (SIDEmaST). Ital J Dermatol Venerol. 2021; 56(5): 519-533.
3. Howard A, Dean D, Cooper S, et al. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. Australasian Journal of Dermatology. 2004; 45 (1): 12-15.
4. Edmonds EV, Oyama N, Chan I, et al. Extracellular matrix protein 1 autoantibodies in male genital lichen sclerosus. British Journal of Dermatology. 2011; 165 (1): 218-219.
5. Tasleem A, Rafiya F et Marwa S. Extragenital lichen sclerosus: A comprehensive review. Australas J of Dermatol. 2022; 63: 452-462.
6. Conteduca V, Medri M, Mazzoni L, et al. Anogenital lichen sclerosus et atrophicus lesions in a case series of cancer patients on immunotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2022; 71: 1545-1548.

7. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, et al.: *Borrelia* in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. *Journal of Cutaneous Pathology*; 2010, 37(5): 571-577.
8. Ena P, Lorrain P, Pintus A, et al. Development of multifocal squamous cell carcinoma in lichen sclerosus et atrophicus of the penis associated to HCV hepatitis. *Andrology*. 2004; 36, (1): 38-40.
9. Aidé S, Lactario FR, Almedia G, et al.: Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. *Journal of lower genital tract disease*. 2010; 14(4): 319-320.
10. de Martino M, Haitel A, Wrba F, et al. High-risk human papilloma virus infection of the foreskin in asymptomatic boys. *Urology*. 2013; 81: 869-872.
11. Günther AR, Faber M, Knappe G, et al. Early onset vulvar Lichen Sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*. 2008; 137(1): 56-60.
12. Vik V, Nencka P, Záleský M, et al. Lichen sclerosus – stále přehlížená urologická diagnóza se závažnými komplikacemi. *Ces Urology*. 2011; 15(2): 78-84.
13. Promm M, Rösch WH et Kirtschig G. Lichen sclerosus im Kindesalter [Lichen sclerosus in children]. *Urologe A*; 2020: 59: 271-277.
14. Sauder MB, Linzon-Smith J et Beecker J. Extragenital bullous lichen sclerosus. *JAAD*. 2014; 71(5): 981-984.
15. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *JEADV*. 2015; 29(10): 1-43.
16. Li J, Zheng W, Tang J et Yang B. Lichen sclerosus successfully treated with baricitinib plus psoralen and ultraviolet A. *Dermatol. Ther*. 2021; e14896.
17. Manuelpillai N, Saunders H et Veysey E. Management of severe vulvar lichen sclerosus with adalimumab. *Australas J Dermatol*. 2022; 63(2): 248-250.
18. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *British Journal of Dermatology*. 2010; 163(4): 672-682.
19. Nayeemuddin F et Yates VM. Lichen sclerosus et atrophicus responding to methotrexate. *Clinic and Experimental Dermatology*. 2008; 33(5): 651-652.
20. Du Toit DF, Kleintjes WG, Otto MJ, et al. Soft and hard-tissue augmentation with platelet-rich plasma: tissue culture dynamics, regeneration and molecular biology perspective. *Int J Shoulder Surg*. 2007; 1: 64-73.
21. Garrido CM, Garcia AC, de la Cruz Cea L, et al. Mid-term symptomatic relief after platelet-rich plasma infiltration in vulvar lichen sclerosus. *Arch Dermatol Res*. 2023; available: <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02529-1>.
22. Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, et al. Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management. *J Funct Biomater* 2018; 9-10.
23. Dalziel KL. Effect of lichen sclerosus on sexual function and parturition. *The Journal of reproductive medicine*. 1995; 40(5): 351-354.
24. Marin MG, King R, Dennerstein GJ, et al. Dyspareunia and vulvar disease. *Journal of Reproductive Medicine*. 1998; 43(11): 952-958.