

Liszaj twardzinowy — postać hiperkeratotyczna

Lichen sclerosus — hyperkeratotic form

Magdalena Bencal-Kusińska, Karolina Mędrak, Adam Reich

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Liszaj twardzinowy jest przewlekłą chorobą skóry o nieznannej etiologii. Typowe zmiany chorobowe w postaci atroficznych, porcelanowobiałych blaszek w większości przypadków dotyczą skóry okolicy anogenitalnej. Występowanie postaci pozagenitalnej liszaja twardzinowego opisuje się jedynie u 15–20% wszystkich chorych. Autorzy prezentują przypadek nietypowej klinicznie manifestacji liszaja twardzinowego u 65-letniej kobiety, która została przyjęta do kliniki w celu diagnostyki rozsianych, dobrze odgraniczonych od otoczenia, hiperkeratotycznych zmian skórnych z cechami zaniku na obwodzie. Badanie histologiczne pozwoliło rozpoznać liszaj twardzinowy. U prezentowanej chorej podjęto próbę leczenia acytretyną.

Forum Derm. 2015; 1: 1, 28–31

Słowa kluczowe: liszaj twardzinowy, rogowacenie, acytretyna

ABSTRACT

Lichen sclerosus is a chronic skin disease of unknown etiology. Typically, atrophic, white porcelain plaques are present within anogenital area. The extragenital manifestation is only observed in about 15–20% of patients. In this case an unusual clinical presentation of *lichen sclerosus* in a 65-year-old woman, who was admitted to our department because of disseminated, well demarcated, hyperkeratotic plaques with slight peripheral atrophy. *Lichen sclerosus* was diagnosed based on histological examination. Treatment with acitretin has been tried.

Forum Derm. 2015; 1: 1, 28–31

Key words: lichen sclerosus, hyperkeratosis, acitretin

OPIS PRZYPADKU

65-letnia kobieta została przyjęta do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii we Wrocławiu z powodu utrzymujących się od 2 lat zanikowych, hiperkeratotycznych zmian skórnych. Pierwsza zmiana pojawiła się na skórze piersi lewej. W niedługim czasie chora obserwowwała kolejne zmiany na tułowiu, kończynach górnych i dolnych.

W chwili przyjęcia do szpitala pacjentka była dodatkowo w trakcie terapii lewotyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy oraz chorowała na reumatoidalne zapalenie stawów. W badaniu fizykalnym stwierdzono rozsiane, białawe, dobrze odgraniczone od otoczenia, stwardniałe, hiperkeratotyczne, nieco wyniosłe blaszki z cechami zaniku w części centralnej, zlokalizowane na piersiach, dekolcie, ramionach, przedramionach i plecach, na podbrzuszu i górnej części ud (ryc. 1 i 2). Dodatkowo w okolicy nadgarstków obecne były liczne, zgrupowane, atroficzne grudki barwy sino-brunatnej (ryc. 3). Na błonach śluzowych policzków obserwowano niewielkie, białawe, nieregularne blaszki (ryc. 4), natomiast nieobecne były zmiany w obrębie narządów płciowych. W badaniach

laboratoryjnych, poza nieznacznie podwyższonym stężeniem cholesterolu w surowicy do 240 mg/dl, nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. W bezpośrednim badaniu immunofluorescencyjnym biopsji ze zmian skórnych nie wykazano fenomenów immunologicznych. Obraz histologiczny odpowiadał zmianom występującym w liszaju twardzinowym: stwierdzono hiperkeratozę, atrofię naskórka, ogniskową akantozę, podnaskórkową homogenizację kolagenu, w skórze właściwej były obecne niewielki obrzęk podścieliska łącznotkankowego oraz wokółnaczyniowe nacieki limfocytarne.

W leczeniu zdecydowano o rozpoczęciu doustnej terapii acytretyną w dawce 0,3 mg/kg/dobę, zalecono też okresową kontrolę aktywności enzymów wątrobowych i lipidogramu. W leczeniu zewnętrznym zastosowano 0,05-procentowy betametazon w połączeniu z 2-procentowym kwasem salicylowym. W wyniku leczenia po 3 tygodniach przyjmowania acytretyny uzyskano spłaszczenie zmian skórnych oraz zmniejszenie hiperkeratozy. Jednak ze względu na zaburzenia żołądkowo-jelitowe pacjentka przerwała terapię acytretyną, kontynuując jedynie leczenie miejscowe.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Adam Reich, prof. nadzw., Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 1, 50–368 Wrocław, tel.: 605 076 722, faks: 713 270 999, e-mail: adam.reich@umed.wroc.pl



Rycina 1. Hiperkeratotyczna blaszka okolicy podłopatkowej lewej



Rycina 2. Hiperkeratotyczne rozlane blaszki okolicy pachwiny lewej



Rycina 3. Liczne atroficzne zlewne grudki nadgarstka lewego po stronie zginaczy



Rycina 4. Białawe nieregularne blaszki błony śluzowej policzków

OMÓWIENIE

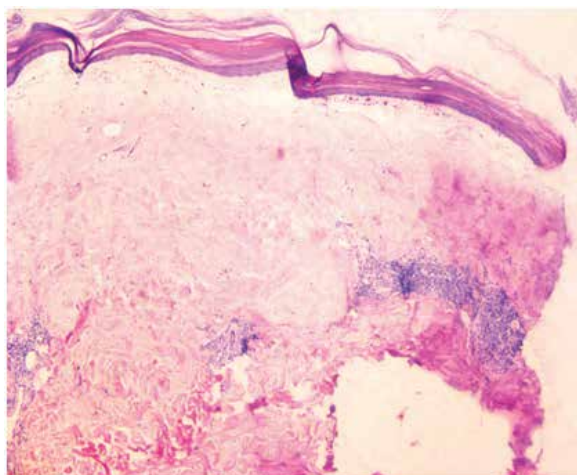
Liszaj twardzinowy (LS, *lichen sclerosus* — dawniej liszaj twardzinowy i zanikowy) jest rzadką, niezłośliwą, przewlekłą dermatozą zapalną zajmującą zarówno naskórek, jak i skórę właściwą. Po raz pierwszy obraz kliniczny został opisany przez Hallopeau w 1887 roku, a charakterystyczne cechy histologiczne przez Dariera w 1892 roku [1].

Na LS częściej chorują kobiety (85% pacjentów). Schorzenie może wystąpić w każdym wieku, jednakże notowane są dwa szczyty zachorowań. Pierwszy, mniejszy szczyt, występuje u dziewczynek między 8. a 13. rokiem życia, a wyższy — dotyczy kobiet w okresie pomenopauzalnym, w piątej i szóstej dekadzie życia [2].

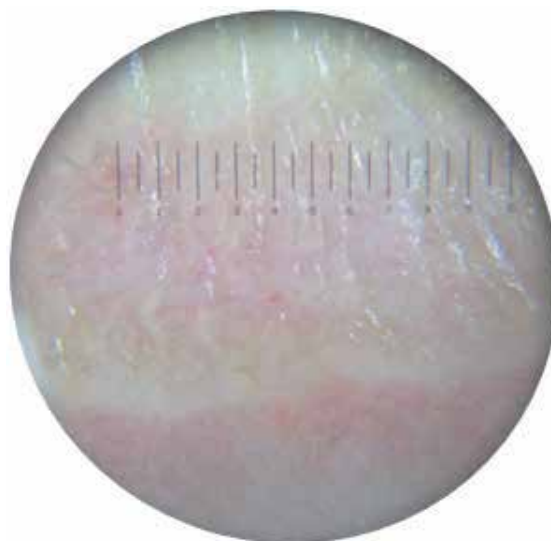
Liszaj twardzinowy najczęściej zajmuje okolice anogenitalne, zmiany pozagenitalne są spotykane jedynie w 15–20% przypadków [3]. Zajęciu obszaru anogenitalnego mogą towarzyszyć lub nie zmiany pozagenitalne, jednakże izolowane zajęcie obszarów pozagenitalnych jest rzadkie i stanowi 2,5–6% wszystkich przypadków choroby [4, 5]. Liszaj twardzinowy narządów płciowych jest związany z nasilonym świądem i pieczeniem, postać pozagenitalna jest zaś uważana za praktycznie bezobjawową. Typowymi lokalizacjami

zmian w postaci pozagenitalnej są tułów, okolica podsutkowa, kark, górna część pleców, barki, pachy, nadgarstki, pośladki i uda [6]. Do nietypowych lokalizacji należą dłonie i podeszwy stóp, sutki, skóra głowy, miejsca szczepień oraz twarz [1]. Rozpowszechnienie rozlanej postaci LS jest słabo poznane, a dostępna literatura wskazuje na jej występowanie w 15–20% przypadków [1]. Opisywano również przypadki o rozmieszczeniu zmian wzdłuż linii Blaschko [7]. Poza skórą postać pozagenitalna rzadko jest spotykana na błonach śluzowych jamy ustnej, w ogóle nie występuje w obrębie spojówek.

Typowymi wykwitami są hipopigmentacyjne lub białawe, opalizujące grudki o miernie nasilonym rumieniu, które powiększając się, tworzą porcelanowobiałe sklerotyczne blaszki, z czasem atroficzne, przypominające pergamin, o pomarszczonej lekko złuszczonej się powierzchni [1]. W późnych stadiach zmian mogą być również widoczne teleangiektazje oraz czopy keratynowe w ujściach pustych mieszków włosowych. Zmieniona chorobowo skóra jest sucha i pozbawiona przydatków. Natomiast wygładzenie połączenia skórno-naskórkowego sprzyja powstawaniu zmian pęcherzowych i krwotocznych.



Rycina 5. Obraz histologiczny H&E, powiększenie 100-krotne: widoczna hiperkeratoza, atrofia naskórka, ogniskowa akantoza, homogenizacja kolagenu pod naskórkiem, w skórze właściwej niewielki obrzęk podścieliska łącznotkankowego, okołonaczyniowe nacieki limfocytarne



Rycina 6. W obrazie dermatoskopowym (10 x) widoczne homogenne, biało-różowe i biało-żółtawe obszary z licznymi teleangiektazjami

Dokładna etiologia LS jest nieznana [1]. Pod uwagę bierze się podłoże autoimmunologiczne, genetyczne, infekcyjne, hormonalne, a także wpływ lokalnych czynników na wystąpienie choroby. Opisywano również rodzinie występujące przypadki oraz wykazywano związek z antygenem DQ7 II klasy układu zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigens*) [8]. Za możliwy czynnik inicjujący jest przez niektórych autorów uważane zakażenie krętkami z gatunku *Borrelia burgdorferi*, jednakże istnieją sprzeczne doniesienia na temat roli tego patogenu w etiologii LS [1, 9]. Hipotezę o autoimmunologicznym podłożu schorzenia zdaje się potwierdzać fakt częstego współwystępowania LS z chorobami autoimmunologicznymi oraz niejednokrotnie stwierdzane występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko macierzy zewnątrzkomórkowej [10]. Według badań, około 1/5 pacjentek z LS ma dodatni wywiad osobniczy w kierunku chorób autoimmunologicznych, a 1/5 ma dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunologicznych. Wśród chorób autoimmunologicznych u kobiet z LS najczęściej stwierdza się autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (12%), łysienie plackowate (9%), bielactwo nabyte (6%) i niedokrwistość żelazną (2%) [11]. Z kolei u mężczyzn stwierdzono współwystępowanie bielactwa nabytego u 12% pacjentów z LS, podobnie jak łysienia plackowatego u 12%. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 1, bielactwa nabytego, łysienia plackowatego czy chorób tarczycy jest uważany za czynnik ryzyka wystąpienia LS u mężczyzn [12]. Krążące przeciwciała w klasie IgG skierowane przeciwko białku macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM-1, *extracellular matrix 1*) stwierdzano w surowicy 74% kobiet z anogenitalnym LS [10]. Przeciwciała przeciw błonie podstawnej (BP180 i BP230) stwierdzano u 1/3 pacjentek z tą

postacią choroby [13]. Ponadto zauważono, że miejscowo działające czynniki fizyczne, takie jak tarcie lub uraz, mogą spowodować wystąpienie izomorficznego objawu Koebnera [14]. Dodatkowo badania wskazują na większą częstość występowania LS u pacjentów z twardziną ograniczoną (*morphea*) [15].

Rozpoznanie LS w większości przypadków nie budzi wątpliwości i stawiane jest na podstawie charakterystycznego wyglądu zmian, jednakże w wątpliwych przypadkach cenna może się okazać ocena histologiczna. Obraz histologiczny LS, poza bardzo wczesnymi zmianami, jest dość charakterystyczny i cechuje się występowaniem nadmiernego rogowacenia z tworzeniem czopów rogowych w miejscach ujść mieszków włosowych, atrofią naskórka ze spłaszczeniem linii między soplami naskórka a brodawkami skóry właściwej, wakuolizacją komórek warstwy podstawnej naskórka, utratą włókien sprężystych oraz obrzękową homogenizacją kolagenu w brodawkach skóry z naciekiem limfocytarnym o zmiennym nasileniu i poszerzeniem światła naczyń [16, 17]. W przeciwieństwie do anogenitalnej, postać pozagenitalna LS nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przemiany nowotworowej w kierunku raka kolczystokomórkowego w obrębie ognisk chorobowych [18, 19].

Uważa się, że pozagenitalna postać LS jest bardziej oporna na leczenie [20]. Wśród leków uważanych za skuteczne wymienia się przede wszystkim silne glikokortykosteroidy miejscowe (preparaty propionianu klobetazolu) stosowane przez okres 6–8 tygodni oraz glikokortykosteroidy podawane doogniskowo. Warto zauważyć, że mimo powszechnego stosowania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych, nie opublikowano dotychczas wyników randomizowanych badań, ani nawet serii przypadków oceniających

skuteczność tej metody leczenia w pozagenitalnej postaci LS. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny, takie jak pimekrolimus i takrolimus, oraz stosowane miejscowo pochodne witaminy A używane były w tej chorobie z różną skutecznością [21]. Fototerapia PUVA (psoralen i naświetlanie UVA), niezależnie od sposobu podawania psoralenu, i wąskie spektrum UVB są również uważane za skuteczne metody leczenia pozagenitalnej postaci LS. W leczeniu genitalnej postaci LS wykazano umiarkowaną skuteczność acytretyny w dawce 20–30 mg na dobę — odnotowano odpowiedź kliniczną u 64% w porównaniu z 25% pacjentów w grupie przyjmującej placebo [22]. Opisywane były także pojedyncze próby leczenia ogólnego metotreksatem lub cyklosporyną, jednak konieczne wydają się dalsze badania nad kontrolowanym placebo w celu określenia skuteczności tych leków w leczeniu pozagenitalnej postaci LS.

Opisana pacjentka jest w wieku typowym dla LS, ponadto jest obciążona wywiadem osobniczym dwóch chorób autoimmunologicznych: niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto i reumatoidalnym zapaleniem stawów. Z uwagi na występującą u chorej pozagenitalną postacią LS o rzadkim obrazie klinicznym manifestującym się jako rozsiane, białawe blaszki ze znacznie nasiloną hiperkeratozą, rozpoznanie potwierdzono badaniem histologicznym, wykazującym typowe cechy LS. Biorąc pod uwagę zachęcające doniesienia o skuteczności leczenia postaci hiperkeratotycznej acytretyną, zdecydowano o włączeniu leku w połączeniu z miejscowym preparatem dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego, uzyskując znaczne zmniejszenie hiperkeratozy i spłaszczenie zmian skórnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Tasker G.L., Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2003; 28: 128–133.
2. Smith Y.R., Haefner H.K. Vulvar lichen sclerosus: pathophysiology and treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2004; 5: 105–125.
3. Powell J.J., Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999; 353: 1777–1783.
4. Wallace H.J. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans. St. Johns Hosp. Dermatol. Soc.* 1971; 57: 9–30.
5. Heymann W.R. Lichen sclerosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56: 683–684.
6. Bunker C.B., Neill S.M. The genital, perianal and umbilical regions. W: Burns T., Breathnach S., Cox N., Griffiths C. (red.). *Rook's textbook of dermatology*. 7th edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford 2004: 68.1–68.104.
7. Kim Y.J., Lee E.S. Case of sequentially occurring lesions of facial lichen sclerosus following the lines of Blaschko. *J. Dermatol.* 2007; 34: 201–204.
8. Powell J., Wojnarowska F., Winsey S. i wsp. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142: 481–484.
9. Meffert J.J., Davis B.M., Grimwood R.E. Lichen sclerosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 32: 393–416.
10. Oyama N., Chan I., Neill S.M. i wsp. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003; 362: 118–123.
11. Meyrick Thomas R.H., Ridley C.M., McGibbon D.H., Black M.M. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity: a study of 350 women. *Br. J. Dermatol.* 1988; 118: 41–46.
12. Bjekic M., Sipetic S., Marinkovic J. Risk factors for genital lichen sclerosus in men. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164: 325–329.
13. Howard A., Dean D., Cooper S. i wsp. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Australas. J. Dermatol.* 2004; 45: 12–15.
14. Todd P., Halpern S., Kirby J., Pembroke A. Lichen sclerosus and the Köbner phenomenon. *Clin. Exp. Dermatol.* 1994; 19: 262–263.
15. Kreuter A., Wischnewski J., Terras S. i wsp. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 67: 1157–1162.
16. Lacarrubba F., Pellacani G., Verzi A.E. i wsp. Extragenital lichen sclerosus: clinical, dermoscopic, confocal microscopy and histologic correlations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 72 (supl. 1): S50–52.
17. Larre Borges A., Tiodorovic-Zivkovic D., Lallas A. i wsp. Clinical, dermoscopic and histopathologic features of genital and extragenital lichen sclerosus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27: 1433–1439.
18. Gutiérrez-Pascual M., Vicente-Martín F.J., López-Esteban J.L. Lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103: 21–28.
19. Paolino G., Panetta C., Cota C. i wsp. Lichen sclerosus and the risk of malignant progression: a case series of 159 patients. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2013; 148: 673–678.
20. Neill S.M., Lewis F.M., Tatnall F.M., Cox N.H. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163: 672–682.
21. Rocken M., Morphea G.K. Lichen sclerosus. W: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P. (red.). *Dermatology*. 2nd edition. Mosby Elsevier, New Delhi 2009: 1461–1483.
22. Bousema M.T., Romppanen U., Geiger J.M. i wsp. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 30: 225–231.