

Jak správně léčit lichen sclerosus vulvae

Jiří Bouda¹, Martin Pešek¹, Denisa Kacerovská², Dmitry Kazakov²

¹Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň, ²Šiklův patologicko-anatomický ústav Plzeň

Korespondenční adresa: doc. MUDr. Jiří Bouda, PhD., Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň, Alej Svobody 80, 304 06, Plzeň, tel.: +420 377 105 213, e-mail: boudaj@medima.cz

Publikováno: 17. 1. 2013 Přijato: 18. 12. 2012 Akceptováno: 9. 1. 2013
Actual Gyn 2013, 5, 1-5 ISSN 1803-9588 © 2013, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Bouda J, Pešek M, Kacerovská D, Kazakov D. Jak správně léčit lichen sclerosus vulvae. Actual Gyn. 2013;5:1-5

HOW TO TREAT VULVAR LICHEN SCLEROSUS PROPERLY

Review article

Abstract

Lichen sclerosus (LS) is a disease of unknown etiology, affecting mainly postmenopausal women. LS belongs to the most frequent non-neoplastic epithelial disorders of the vulva, it has a typical macroscopic pattern, and it is characterized with an intensive pruritus or dyspareunia. Patients with LS have a risk of scarring of external genitalia and risk of developing squamous cell carcinoma of the vulva. Treatment of LS is usually long-term, repeated, and it is based on local potent corticosteroids. Surgical treatment is rarely indicated in the management of LS. Follow-up at a specialized center is recommended.

Key words: lichen sclerosus, vulvar cancer, corticosteroids

Přehledový článek

Abstrakt

Lichen sclerosus (LS) je onemocnění neznámé etiologie, postihující především postmenopauzální ženy. LS patří mezi nejčastější non-neoplastické epiteliální změny na vulvě, má typický makroskopický vzhled a klinicky je charakterizován intenzivním pruritem, případně dyspareunií. Mezi rizika LS patří tendence k jizvení a vznik dlaždicového karcinomu v terénu LS. Léčba LS je obvykle dlouhodobá, opakovaná a jejím základem je lokální aplikace silného kortikosteroidu. Při adekvátní konzervativní léčbě je chirurgické řešení indikováno zřídka. Pacientky s LS je vhodné sledovat na specializovaném pracovišti.

Klíčová slova: lichen sclerosus, karcinom vulvy, kortikosteroidy

Úvod

Lichen sclerosus (LS) patří mezi nejčastější non-neoplastické epiteliální změny na vulvě (1,2). V literatuře se můžeme setkat s celou řadou dalších termínů (leukoplakia, lichen albus, kraurosis vulvae, lichen sclerosus et atrophicus, atrofická dystrofie), které byly z různých důvodů opuštěny. LS postihuje obě pohlaví, je však desetkrát častější u žen. Může se vyskytovat v každém věku, nejčastější je však u postmenopauzálních žen, relativně častý výskyt (5–15 % případů) je u prepubertálních dívek (3,4). LS se dominantně vyskytuje v anogenitální oblasti (85–98 %), možný je však i extragenitální výskyt, především na vnitřní ploše stehen, v oblasti pod prsy, na šiji, ramenou, zápěstích. Základními klinickými rysy LS jsou úporný pruritus a dyspareunie, v 2–6 % případů je udáván v terénu LS výskyt spinocelulárního karcinomu (SCC).

Etiologie

Etiologie LS není zcela jasná. Udává se asociace s autoimunitními chorobami, u žen postižených LS bývají popisovány vyšší hladiny autoimunitních protilátek, výskyt alopecie a vitiliga, perniciózní anemie, diabetu, chorob štítné žlázy. Uznává se protektivní efekt estrogenů, proto se LS typicky vyskytuje v období jejich snížené produkce. Nebyl nalezen vztah mezi nástupem menarche, menopauzy, těhotenstvím, provedením hysterektomie nebo užíváním hormonální antikoncepce či užíváním HRT a výskytem LS (6). Friedrich a Kalra (5) prokázali zjevnou abnormalitu v androgenním metabolismu kůže (defekt 5 alfa reduktázy) u žen s LS.

Bývá popisován familiární výskyt a také souvislost s infekčními agens (Borelia burgdorferi). Za spouštěče vzniku LS je mimo jiné považováno trauma, opalování, aktinoterapie. LS se objevuje i kolem jizev po vulvektomii. Whimster poukázal na vznik LS v přeneseném zdravém kožním štěpu do oblasti vulvy, a naopak vymizení LS v postiženém kožním štěpu, který se přenesl do oblasti stehna. Studie poukazují na častější výskyt u lidí s nízkým socioekonomickým stavem. Sexuální chování, kouření nebo dietní návyky nemají na výskyt LS vliv. Incidence LS se odhaduje asi na 14 : 100 000 (4,6).

Klinický obraz

LS typicky postihuje anogenitální oblast. Na zevních rodidlech a perianálně nacházíme bílý epitel s polygonálními políčky, svraštělou, fragilní a atrofickou kůží, teleangiectázie, chybí ochlupení (**Obr. 1, 2**). Změny obkružují vulvu a anus (tvar osmičky), nepřecházejí na pochvu. Dále můžeme nacházet fisury v interlabiálních rýhách a perianální oblasti, hemoragické puchýře, hyperkeratózu. Při dalším vývoji onemocnění může docházet ke stupňování změn, synechiím ve střední čáře, malá labia splývají, mohou se i kompletně vstřebat. Klitoris je skrytý v retrahované okolní tkáni, zužuje se poševní vchod, což vede k obtížnému pohlavnímu styku či jeho úplnému znemožnění (6).

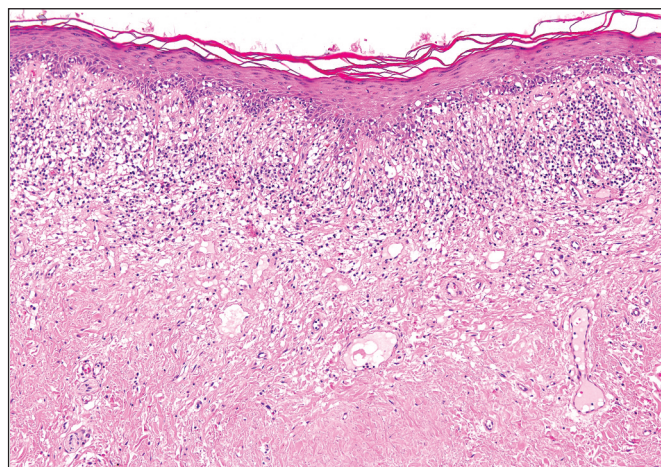
Pacientky si nejčastěji stěžují na úporné svědění, případně bolestivost v postižených oblastech. V případě fisur a ragád může dojít k sekundární infekci, obtíže s močením mohou být jak mechanického rázu, tak dysurie, při perianální lokalizaci změn může být bolestivá defekace, případně následná obstipace. Sexuálně aktivní ženy uvádějí dyspareunii. Některé pacientky jsou však zcela bez



Obr. 1 Lichen sclerosus u 27leté ženy



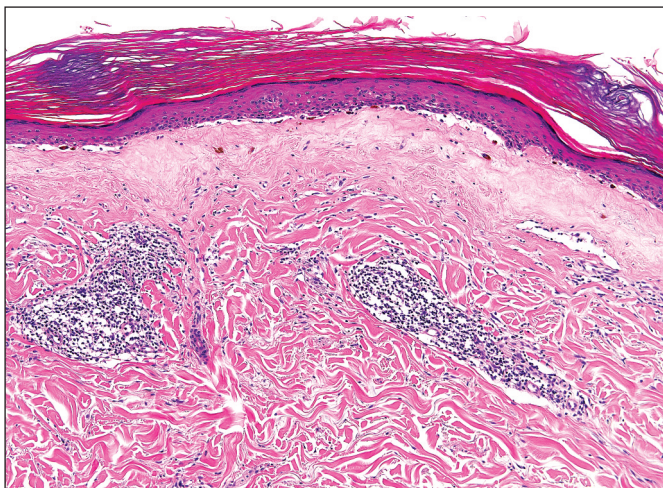
Obr. 2 Lichen sclerosus u 63leté ženy



Obr. 3 Inflamatorní stádium LS

příznaků a přicházejí proto, že pozorují neobvyklé změny ne zevním genitálu nebo je nález učiněn gynekologem na preventivní prohlídce. Intenzita obtíží rovněž často neodpovídá objektivně zjištěnému nálezu.

V histologickém obraze je typické ztenčení epidermis, ztráta architektury dermálních papil, homogenizace der-



Obr. 4 Plně rozvinuté stádium LS (s homogenním ztluštěním kolagenových vláken subepiteliálně)

mis a zánětlivý infiltrát (**Obr. 3, 4**). Přítomny jsou monocyty, CD4 a CD8 lymfocyty, makrofágy i žírné buňky (7). Někdy je přítomna hyperkeratóza a extravazace červených krvinek. Přítomnost vysokého počtu žírných buněk vysvětluje zánětlivé změny a změny extracelulární matrix při LS, včetně pruritu. Speciálním barvením se prokazuje ukládání depozit kyselých mukopolysacharidů v homogenní zóně a bazální membráně, tato depozita mohou být příčinou nebo následkem kožního zánětu (8). Elektronová mikroskopie potvrdila strukturální změny kolagenních fibril (nezralé formy).

V diferenciální diagnóze přichází do úvahy lichen planus, lichen simplex, morfea (extragenitální léze), vitiligo, jizvící pemfigoid. U dětí sexuální zneužívání (6).

LS a riziko malignizace

LS je ojediněle udáván do souvislosti s melanomem, bazocelulárním či verukózním karcinomem, především však s dlaždicobuněčným karcinomem (SCC) (**Obr. 5**). Riziko výskytu SCC v terénu LS je běžně udáváno 2–6 % (9,10), prospektivní studie Carli et al. udává až 14,6 % (11)! Při analýze preparátů s SCC je procentní výskyt LS v okolí SCC daleko vyšší, problémem je, že pozornost patologa není primárně tímto směrem zaměřena. Vysoká nukleární exprese p53 u LS je považována za marker zvýšeného ri-



Obr. 5 Dlaždicobuněčný karcinom vulvy v terénu lichen sclerosus

zika progrese do SCC (12,13). Diferencovaná vulvární intraepiteliální neoplazie (dVIN) v biopsických vzorcích s LS bývá často přehlédnuta, většina SCC pravděpodobně vzniká na základě dVIN (10,14).

Terapie

Léčba LS je obtížná, spíše než k úplnému vyléčení vede ke zmírnění obtíží. Pacientku je před zahájením léčby nutné poučit o podstatě onemocnění, úskalích léčby, možnostech vývoje onemocnění a nutnosti sledování.

Lokální léčba

Základem lokální léčby jsou kortikoidní masti (15,16,17). Kortikoidní externa dělíme dle intenzity léčebného účinku do čtyř skupin. V léčbě LS můžeme v různých situacích využít celého spektra kortikoidních mastí, od středně účinných (např. trimacínolon acetonid 0,1% – Trimacínolon) přes silně účinné (např. betamethason dipropionat 0,05% – Beloderm, mometason furuonát 0,1% – Elocom) až po velmi silně účinné (clobetasol propionát 0,05% – Dermovate). LS nejlépe reaguje na velmi silně účinné kortikoidy (IV. skupina), při jejichž aplikaci je však třeba dbát určitých zásad a omezení. Léčbu obvykle zahajujeme v dávkování 2x denně v tenké vrstvě na postižená místa po dobu 14 dní s následným snižováním dávky, celková dávka by neměla překročit 30 g/3 měsíce (obvykle stačí mnohem méně). Při splnění této podmínky jsou celkové účinky (útlum nadledvin) vzácné, rovněž alergické reakce nebyvají časté. Kožními testy lze ověřit, zda se opravdu jedná o pravou alergickou reakci. Z velmi potentního kortikoidu je možné přejít na některou z kortikoidních mastí s nižším účinkem, léčbu je možné prokládat či zakončit aplikací indiferentních mastí (ústupová léčba). Kortikoidy ze III. a IV. skupiny neaplikujeme při porušeném kožním či slizničním krytu (ragády), při podezření na infekci – v tomto případě používáme středně silný kortikoid v kombinaci s antimykotikem a antibiotikem. Kortikoidy je možné podávat v různých intervalových režimech (např. 3–4 dny kortikoid, následně 3–4 dny čisté vehikulum či indiferentní mast), které snižují možnost tachyfyaxe a využívají depotní a bariérové funkce epidermis. Intervalový a ústupový režim lze rovněž kombinovat. Z hlediska rizika celkových účinků je výhodnější krátkodobá aplikace silně účinného kortikoidu než dlouhodobá aplikace středně nebo slabě účinného přípravku (15).

Pacientku je nutné náležitě a srozumitelně poučit o stanoveném režimu léčby, mnoho pacientek používá indikovanou mast v libovolné frekvenci dle vlastního uvážení obvykle tehdy, když se objeví či akcentují obtěžující příznaky (svědění). Výsledkem lokální léčby kortikoidy může být nejen úleva od často úporných subjektivních obtíží, ale i vylepšení makroskopického a histologického nálezu. Lokální oplachy (borová voda, sol. Jarisch) užíváme k prevenci či léčbě sekundární infekce, hl. při ragádách. Lokální léčba estrogény, testosteronem či progesteronem byla již opuštěna jako neefektivní, přesto někteří gynekologové tyto preparáty dosud užívají (6).

Vyjma standardní léčby kortikosteroidy jsou publikovány studie o léčbě lokálními retinoidy, lokálními protizánětlivými-imunosupresivními léky (tacrolimus, pimecrolimus). Žádné z uvedených léčiv nelze považovat za lék první volby v léčbě LS (17,18).

Systémová léčba

V léčbě LS je využívána jen vzácně, léčba je nutně dlouhodobá s vysokým rizikem nežádoucích vedlejších účinků. Systémově lze použít retinoidy, ale mají nežádoucí vedlejší účinky (cheilitis, alopecie, zvýšení jaterních transamináz) (19). Dále lze použít šetrná projímadla jako prevenci zácpy v případě perianálního nálezu LS.

Režimová opatření

Režimová opatření jsou nedílnou součástí léčby LS. Je nutné poučít pacientku, aby nepoužívala dráždivé hygienické přípravky. Doporučujeme nosit volný oděv a používat lubrikans při pohlavním styku.

Chirurgická léčba

Při adekvátní lokální terapii a absenci prekancerózy či malignity není chirurgická léčba LS častá. Chirurgické metody se používají u žen v léčbě jizvení při LS (uvolnění klitoris, oddělení srostlých labií, zvětšení poševního vchodu) (6,20). V literatuře jsou zmínky o použití kryoterapie a laserterapie, terapie ultrazvukem (21).

Pruritus, vulvodynie

LS je téměř pravidelně doprovázen nepříjemnými lokálními příznaky (svědění, pálení, bolest), které mají individuální a variabilní intenzitu a které mohou předcházet i následovat projevy LS a mnohdy přetrvávají i po zlepšení nálezu. Přístup k řešení těchto obtíží musí být komplexní, kromě psychologického přístupu, režimových a dietních opatření (snížení oxalátů, suplementace kalcia) lze využít lokální anestetické masti, regionální nervové blokády, tricyklická antidepresiva. V těžších případech je vhodný multidisciplinární přístup (22).

Follow up

Je vhodné, aby sledování pacientek s LS probíhalo v součinnosti se specializovaným centrem (23). Interval sledování je obvykle půlroční, je nutné biopsicky ověřit všechna suspektní ložiska.

Závěr

Léčba LS je dlouhodobý proces. Při podezření na LS je vhodné respektovat následující zásady:

1. provést vyšetření na specializovaném pracovišti
2. diagnózu potvrdit histologicky (stačí biopsie v lokální anestezii)
3. poskytnout pacientkám podrobné informace o LS
4. léčit i pacientky bez klinických potíží vysoce účinnými lokálními kortikoidy po dobu tří měsíců s postupným snižováním dávky až k nule, léčbu je možno v případě nutnosti opakovat
5. poučít pacientky o režimových opatřeních
6. kontrolovat správné dávkování steroidů – na dobu tří měsíců maximálně 30 g
7. kontrolovat nehojící se eroze nebo bradavičnaté léze pro riziko vzniku karcinomu v terénu LS
8. pacientky nutno dlouhodobě sledovat pro prokázané riziko vzniku vulvárního karcinomu po dobu šesti měsíců
9. upozornit pacientky na možnost chirurgické léčby, která je někdy nutná při jizvení a jako diagnostická a terapeutická modalita v léčbě prekanceróz a karcinomu vulvy v souvislosti s LS

Literatura

1. Lynch PJ, Moyal-Barrocco M, Bogliatto F, et al. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. *Journal of Reproductive Medicine*. 2007;52(1):3-9
2. O Connell TX, Nathan LS, Satmary WA, et al. Non-neoplastic epithelial disorders of the vulva. *Am Fam Physician*. 2008 Feb;77(3):330
3. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice. *J Reprod Med*. 2005;50(7):477-480
4. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Lancet*. 1999;353(9166):1777-1783
5. Friedrich EG Jr, Kalra PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosis and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med*. 1984;310(8):488-491
6. Ridley CM, Nelil SM. *The vulva*. London: Blackwell Science Ltd; 1999;154-64
7. Farrell AM, Millard P, Wojnarowska F. An infective aetiology for lichen sclerosis: myth or reality? *Br J Dermatol*. 1997;137:25. Abstract
8. Marren P, Charnock M, Wojnarowska F, et al. The basement membrane zone in lichen sclerosis: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol*. 1997;136(4):508-514
9. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(3):393-416
10. Van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosis, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2011 Feb;24(2):297-305
11. Carli P, Cattaneo A, de Magnis A, et al. Squamous cell carcinoma arising in lichen sclerosis: a longitudinal cohort study. *European Journal of Cancer Prevention*. 1995;4:491-5
12. Raspollini MR, Asirelli G, Moncini D, et al. A comparative analysis of lichen sclerosis of the vulva and lichen sclerosis that evolves to vulvar squamous cell carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):592-595
13. Choschcick M, Hantaredja W, Tennstedt P, et al. Role of TP53 mutations in bulvár carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2011 Sep;30(5):497-504
14. Kokka F, Singh N, Faruqi A, et al. Is differentiated vulvar intraepithelial neoplasia the precursor lesion of human papillomavirus-negative vulvar squamous cell carcinoma? *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Oct;21(7):1297-305
15. Viktorinová M. Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii 2. Rozdělení lokálních kortikosteroidů registrovaných v ČR podle terapeutické účinnosti. *Klin Farmakol Farm*. 2007;21:36-41
16. Schwegler J, Schwarz J, Eulenburg C, et al. Health-related duality of life and patient-defined benefit of clobetasol 0,05% in women with chronic lichen sclerosis of the vulva. *Dermatology*. 2011;223(2):152-160
17. Goldstein AT, Creasey A, Prsu R, et al. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):e99-104
18. Assmann T, Becker-Wegerich P, Grewe M, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):935-937

19. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, et al. 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(2 Pt 1): 225–231
20. Gurumurthy M, Morah N, Gioffre G, et al. The surgical management of complications of vulval lichen sclerosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 May;162(1):79-82
21. Ruan L, Xie Z, Wang H, et al. High-intensity focused ultrasound fragment for non-neoplastic epithelial disorders of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 May;109(2):167-70
22. Nosková P. Vulvodynie z pohledu algeziologa. *Actual Gyn.* 2012;4:88-93
23. Jones RW, Scurry J, Nelil S, et al. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 May;198(5):496.e1-3