

# Liszaj twardzinowy sromu a schorzenia autoimmunologiczne w materiale własnym

## *Lichen sclerosus of the vulva and autoimmune diseases in the own material*

Anita Olejek<sup>1</sup>, Iwona Kozak-Darmas<sup>1</sup>, Sylwia Kellas-Ślęczka<sup>2</sup>, Katarzyna Stęplewska<sup>3</sup>, Karolina Sieroń-Stołyńska<sup>4</sup>, Stanisław Horak<sup>1</sup>, Leszek Nowak<sup>1</sup>, Aleksander Sieroń<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu,

Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrze; kierownik Katedry: dr hab. med., prof. ŚUM Anita Olejek

<sup>2</sup>Zakład Brachyterapii, Centrum Onkologii – Instytut im M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach;

kierownik Zakładu: dr med. Brygida Białas

<sup>3</sup>Katedra Histopatologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrze

<sup>4</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrze;

kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Aleksander Sieroń

Przeгляд Menopauzalny 2009; 4: 193-195

Liszaj twardzinowy (*lichen sclerosus* – LS) sromu jest przewlekłym schorzeniem, którego etiologia nadal nie została do końca poznana. Objawy pojawiają się najczęściej w okresie okołomenopauzalnym, a chore skarżą się głównie na świąd i pieczenie [1].

Brak leczenia przyczynowego, przy zachowawczym leczeniu farmakologicznym, daje najczęściej krótkotrwałą poprawę. U części chorych leczenie takie nie przynosi efektów [2].

Wiele uwagi poświęca się obecnie poszukiwaniu przyczyn rozwoju LS, m.in. po to, aby wykorzystać tę wiedzę do opracowania skutecznej terapii [1–4]. Przedmiotem szczególnego zainteresowania są procesy immunologiczne mogące wiązać się z tym schorzeniem [5–7]. Bardzo często u kobiet z rozpoznaniem LS sromu stwierdza się także inne schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, takie jak tuszycza, choroby tarczycy czy cukrzyca [8, 9]. Zwraca się uwagę na znaczenie ekspresji niektórych białek, limfocytów, liczby mikronaczyń w podścielisku oraz obecności nacieku zapalnego w rozwoju LS [3, 10–12]. Poznanie etiologii LS sromu i jego związków ze schorzeniami autoimmunologicznymi pozwoli zwiększyć skuteczność leczenia.

### Cel pracy

Celem pracy była ocena rodzaju i częstości współwystępowania chorób autoimmunologicznych z LS sromu wśród pacjentek leczonych w Przyklinicznej Poradni Schorzeń Sromu Katedry i Oddziału Klinicznego Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu.

### Materiał i metody

Badaniami objęto 157 kobiet z LS leczonych w Przyklinicznej Poradni Chorób Sromu Katedry i Oddziału Klinicznego Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej ŚUM w Bytomiu od stycznia 2007 r. do stycznia 2009 r. U wszystkich chorych w badaniu histopatologicznym stwierdzono LS.

Pacjentki podczas pierwszej wizyty w Poradni Schorzeń Sromu wypełniały ankietę dotyczącą współwystępowania innych schorzeń przewlekłych, ze szczególnym uwzględnieniem chorób autoimmunologicznych.

Następnie przeprowadzono szczegółową analizę schorzeń współwystępujących i ich ewentualnych związków z występowaniem LS sromu.

Ocenie poddano rodzinne występowanie przypadków LS w badanej grupie chorych.

Wszystkie chore nadal pozostają pod opieką Poradni. W zależności od wywiadu i stopnia nasilenia dolegliwości u pacjentek zastosowano leczenie farmakologiczne bądź terapię fotodynamiczną.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach (zgoda nr NN-6501-202/06/07).

Wszystkie włączone do badań wyraziły na nie pisemną, świadomą zgodę.

Badania sfinansowano w ramach projektu badawczego KBN NN-6-277/06.

### Wyniki

Średni wiek pacjentek w analizowanej grupie wyniósł 53,7 roku. Najmłodsza pacjentka miała 28 lat,

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Anita Olejek**, Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, ul. Stefana Batorego 15, 41-902 Bytom

a najstarsza 76 lat. Z grupy badanej wykluczono 9 pacjentek poniżej 18. roku życia. U 95 kobiet (60,5%) pierwsze objawy wystąpiły w okresie pomenopauzalnym.

Wszystkie chore przed rozpoczęciem leczenia w Poradni wypełniły szczegółową ankietę dotyczącą współwystępujących schorzeń przewlekłych.

U 104 kobiet (66,2%) odnotowano współwystępowanie chorób przewlekłych. Często u pacjentek występowało więcej niż jedno schorzenie. Najczęściej stwierdzano nadciśnienie tętnicze (63 kobiety – 40,1%), cukrzycę typu 2 (45 kobiet – 28,6%) oraz choroby tarczycy (36 kobiet – 22,9%).

U 67 kobiet (42,7%) stwierdzono współwystępowanie chorób o podłożu autoimmunologicznym. Były to: limfocytarne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto) u 31 chorych (19,7%), bielactwo u 21 (13,4%) oraz łuszczyca u 17 (10,8%).

U części chorych występowało więcej niż jedno schorzenie.

Średni wiek badanych kobiet z LS i współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi był niższy niż w grupie kobiet bez chorób z autoagresji i wynosił 47,6 roku. Najmłodsza kobieta miała 32 lata, najstarsza 68 lat.

W badanej grupie 157 kobiet u 12 chorych (7,6%) potwierdzono rodzinne występowanie LS. U 8 kobiet (5,1%) ze względu na brak możliwości przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki u członka rodziny (najczęściej brak zgody) nie potwierdzono rodzinnego charakteru schorzenia.

## Dyskusja

Liszaj twardzinowy sromu jest przewlekłym, postępującym schorzeniem o nieznanym etiologii. Zmiany obejmują skórę i błony śluzowe, zwłaszcza krocza, narządów moczowo-płciowych oraz okolicy odbytu [3, 10, 13, 14]. Częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn (od 6 : 1 do 10 : 1). Schorzenie najczęściej dotyczy kobiet w okresie pomenopauzalnym, niemniej może pojawić się w każdym wieku, zarówno u dojrzałych kobiet, jak i bardzo małych dziewczynek, co zdaniem niektórych autorów może sugerować hormonalne podłoże LS. Liszaj twardzinowy sromu zazwyczaj rozpoznaje się w okresie niedoboru estrogenów, tj. przed pokwitaniem oraz w okresie pomenopauzalnym [15, 16]. W badanej grupie u ok. 60% kobiet schorzenie wystąpiło po raz pierwszy po menopauzie, co potwierdza obserwacje innych autorów.

Liszaj twardzinowy sromu najczęściej manifestuje się swiędzem, pieczeniem sromu, zaburzeniami w oddawaniu moczu, a nawet stolca. Według niektórych autorów uraz czy uszkodzenie naskórka może zainicjować rozwój LS u osób z predyspozycją genetyczną.

W piśmiennictwie można spotkać opisy rodzinnego występowania LS sromu [17–19]. W badanej grupie u blisko 8% chorych potwierdzono rodzinne występowanie LS sromu.

Najczęściej zwraca się uwagę na współwystępowanie LS sromu ze schorzeniami autoimmunologicznymi [3, 5, 10, 11, 13, 14]. W analizowanej grupie kobiet z LS sromu u 42,7% chorych stwierdzono współwystępowanie chorób z autoagresji. Najczęściej rozpoznawano choroby tarczycy, limfocytarne zapalenie tarczycy, bielactwo oraz łuszczycę.

Choroby autoimmunologiczne występują u ok. 3–8% populacji, z czego 78–85% stanowią kobiety. Większość chorób autoimmunologicznych przebiega jako schorzenia układowe, a część z nich pierwotnie dotyczy pojedynczego narządu. Do chorób autoimmunologicznych zalicza się m.in. przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, chorobę Gravesa-Basedova, cukrzycę typu 1, chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, autoimmunologiczne zapalenia wątroby oraz łuszczycę [20].

**Tab. I.** Choroby przewlekłe najczęściej współwystępujące z liszajem twardzinowym sromu

Choroby przewlekłe	Liczba chorych	Odsetek [%]
nadciśnienie tętnicze	63	40,1
cukrzyca typu 2	45	28,6
choroby tarczycy	36	22,9
alergia	35	22,3
choroba niedokrwienna serca	28	17,8
zwyrodnienie stawów	23	14,6
łuszczyca	14	8,9
inne	18	11,5

**Tab. II.** Choroby o podłożu autoimmunologicznym współwystępujące z liszajem twardzinowym sromu

Choroby autoimmunologiczne	Liczba chorych	Odsetek [%]
limfocytarne zapalenie tarczycy	31	19,7
bielactwo	21	13,4
łuszczyca	17	10,8
astma	11	7,0
cukrzyca typu 1	8	5,1
reumatoidalne zapalenie stawów	5	3,2
nadczynność tarczycy	5	3,2
zespół Sjögrena	4	2,5
wrzodziejące zapalenie jelita grubego	3	1,9
choroba Addisona-Biermera	3	1,9
sklerodermia	3	1,9
choroba Leśniowskiego-Crohna	1	0,6

Choroby z autoagresji rozwijają się na skutek zaburzeń układu odpornościowego i nieprawidłowego rozpoznawania antygenów organizmu. Etiologia chorób autoimmunologicznych nie jest do końca zbadana. Wiele z nich rozwija się na podłożu czynników genetycznych. Wymienia się ponad 40 genów wywołujących układową autoimmunogenność [21].

W analizowanej grupie pacjentek choroby autoimmunologiczne występowały blisko u 43% kobiet z LS. Najczęściej stwierdzano limfocytarne zapalenie tarczycy. Jest to schorzenie przewlekłe, częściej spotykane u kobiet, obserwuje się także jego rodzinne występowanie (u 50% członków rodziny chorego stwierdza się obecność przeciwciał przeciwciężkowców). U chorych występują wysokie miana przeciwciał przeciwmiokromalnym i przeciwyreoglobulinowym.

Innym częstym schorzeniem w analizowanej grupie była łuszczyca. Jest to przewlekłe, zapalne schorzenie dotyczące skóry, występujące u ok. 1–3% populacji. Zmiany obserwowane na skórze wynikają z nadmiernej proliferacji naskórka i skrócenia czasu przejścia keratynocyta z warstwy podstawnej do warstwy rogowej. Proces ten u zdrowych osób zajmuje ok. 26–28 dni, natomiast u chorych 3–4 dni. Zwraca się uwagę na rodzinne występowanie łuszczycy, co może wskazywać na genetyczne tło choroby [8]. Poza tym, fakt istotnej skuteczności w leczeniu łuszczycy lekami immunosupresyjnymi sugeruje autoimmunologiczne tło tego schorzenia. W badanej grupie łuszczycę obserwowano u 17 chorych.

Patogeneza chorób autoimmunologicznych nie jest do końca wyjaśniona. Zwraca się uwagę na tzw. teorię „mimikry cząsteczkowej”, gdzie wskutek podobieństwa molekularnego może dochodzić do aktywacji limfocytów B i T i stymulacji ich przeciw wielu różnym antygenom. Innym zjawiskiem, które może prowadzić do immunizacji, jest zaburzenie ekspresji białek głównego kompleksu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex* – MHC [21]). Wskazuje się na fakt, że wadliwa regulacja sieci cytokin może prowadzić do uaktywnienia limfocytów T i powodować rozwój choroby z autoagresji. Ważną rolę w regulacji procesu aktywacji limfocytów odgrywają także mechanizmy hormonalne, a zaburzenie tej osi może prowadzić do rozwoju innych chorób z autoagresji lub wytworzenia przeciwciał [21].

Prowadzone w ośrodku autorów niniejszej pracy badania immunologiczne dotyczące etiologii LS sromu oraz jego związku ze schorzeniami autoimmunologicznymi pozwolą lepiej poznać mechanizmy prowadzące go rozwoju tej jednostki chorobowej.

## Wniosek

Liszaj twardzinowy sromu często współistnieje ze schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym, co mo-

że wskazywać na związek jego etiologii z zaburzeniami układu immunologicznego.

## Piśmiennictwo

1. Pugliese J, Morey A, Peterson A. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007; 178: 2268-76.
2. Fischer GO, Bradford J. Topical immunosuppressants, genital lichen sclerosus and the risk of squamous cell carcinoma: a case report. *J Reprod Med* 2007; 52: 329-31.
3. Van Rossum M, van der Avoort A, de Hoop D, et al. Lichen sclerosus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1225-1231.
4. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005; 50: 807-10.
5. Fischer GO. Vulval disease in pre-pubertal girls. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 225-34.
6. Boms S, Gambichler T, Freitag M, et al. Pimecrolimus 1% cream for anogenital lichen sclerosus in childhood. *BMC Dermatol* 2004; 4: 14.
7. Olejek A, Rembielak-Stawecka B, Kozak-Darmas I i wsp. Diagnostyka i terapia fotodynamiczna w ginekologii – aktualny stan wiedzy. *Ginekol Pol* 2004; 75, 3: 228-33.
8. Simpkins S, Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulvar lichen sclerosus: a possible association with psoriasis. *Australas J Dermatol* 2007; 48: 28-31.
9. Eberz B, Berghold A, Regauer S. High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1143-7.
10. Starzewski J, Hański W. Nienowotworowe nabłonkowe choroby skóry i błony śluzowej sromu (dystrofie sromu). W: Choroby sromu. Miecznikowski A (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993; 51-8.
11. Poindexter G, Morrell DS. Anogenital pruritus: lichen sclerosus in children. *Pediatr Ann* 2007; 36: 785-91.
12. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999; 353: 1777-83.
13. Kamiński MJ, Millikan LE, Mroczkowski TF. Choroby skóry zajmujące okolice narządów moczowo-płciowych. Liszaj twardzinowy i zanikowy u kobiet. W: Choroby przenoszone drogą płciową. Mroczkowski TF (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998; 440-1.
14. Jabłońska S, Chorzelski T. Choroby tkanki łącznej. W: Choroby skóry. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; 297-8.
15. Attaran M, Rome E, Gidwani GP. Unusual presentation of lichen sclerosus in an adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000; 13: 99.
16. Summers PR, Hunn J. Unique dermatologic aspects of the postmenopausal vulva. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 745-51.
17. Sahn EE, Bluestein EL, Oliva S. Familial lichen sclerosus et atrophicus in childhood. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 160-3.
18. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosus: pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 105-25.
19. Aslanian FM, Marques MT, Matos HJ, et al. HLA markers in familial lichen sclerosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 842-7.
20. Azurida RM, Luzzi GA, Byren I, et al. Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol* 1999; 140: 79-83.
21. Belniak E, Stelmasiak Z, Papuc E. Stwardnienie rozsiane a inne choroby autoimmunologiczne. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 3: 259-66.