

Gyermekkori lichen sclerosus et atrophicus, alopecia totalis és autoimmun thyreoiditis együttes előfordulása

Presence of lichen sclerosus et atrophicus, alopecia totalis and autoimmune thyroiditis in childhood

ORBÁN ANNAMÁRIA DR., GÖRÖG ANNA DR., SILLÓ PÁLMA DR., KUROLI ENIKŐ DR.,
HÁRSING JUDIT DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A lichen sclerosus et atrophicus (LSA) egy ismeretlen eredetű, autoimmun kötőszöveti betegségek közé sorolt, a bőr körülírt tömött atrophijával járó dermatosis. A tünetek megjelenése alapján megkülönböztetnek genitális, extragenitális és kevert formákat. A szerzők egy 9 éves lánybeteg esetét ismertetik, akinél az alsó végtagon és a genitális régióban jelentkező kombinált LSA autoantitest pozitivitással, alopecia totalisszal és autoimmun thyreoiditissel társult. Az eset bemutatását azért tartották fontosnak, mert az LSA szubjektív tünetekkel nem kísért kombinált formája gyermekeknél viszonylag ritka, valamint a kórkép trachonychiával, antinukleáris antitest (ANA), kromatin elleni antitest és anti-thyreoperoxidase (ATPO) antitest pozitivitással társul.

Kulcsszavak:
lichen sclerosus et atrophicus - alopecia totalis - hypothyreosis

SUMMARY

Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) is a chronic immune-mediated connective tissue disease of unknown origin that presenting with circumscribed thick atrophy of the skin. Based on the localization of the skin symptoms one could distinguish genital, extragenital and combined forms. The authors report a 9-years-old girl with combined LSA localized on the genital area and on the lower legs, who developed also circulating autoantibody positivity, alopecia totalis and autoimmune thyroiditis. The authors present this case because the combined LSA without subjective symptoms in children is a rare entity and it was combined by trachonychia, alopecia totalis, antinuclear antibodies (ANAs), anti-chromatin antibodies and anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO antibodies) positivity.

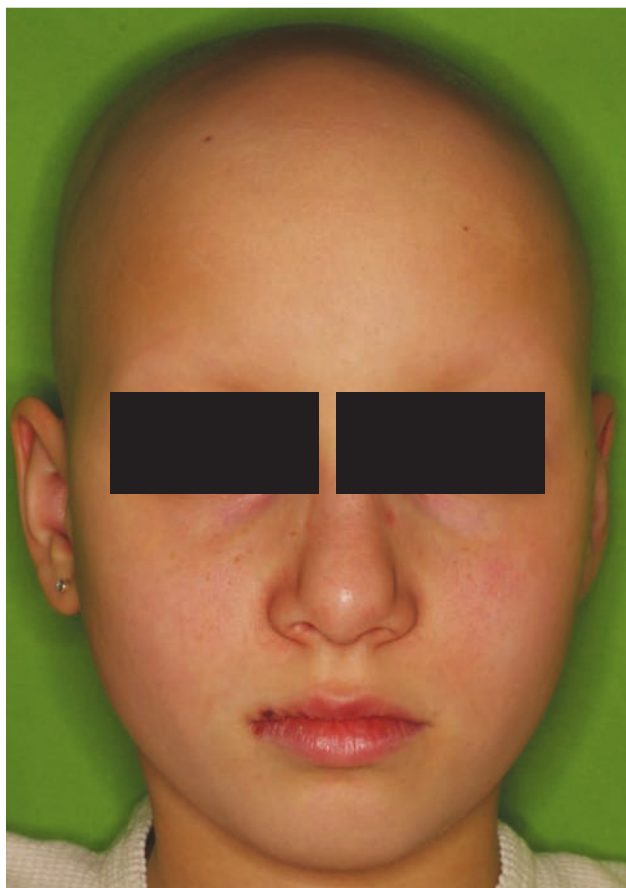
Key words:
lichen sclerosus et atrophicus - alopecia totalis - hypothyreosis

A lichen sclerosus et atrophicus (LSA) egy ismeretlen etiológiájú, autoimmun kórképnek vélt, a bőr körülírt tömött atrophijával járó dermatosis (1). Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy az LSA egy autoimmun kötőszöveti betegség, amely genetikailag meghatározott egyéneknél jelenik meg bizonyos környezeti tényezők hatására. A klinikai tünetek megjelenése alapján megkülönböztetünk genitális, extragenitális és kevert formákat. Az esetek egy részében autoimmun társbetegségekkel, autoantitest pozitivitással társul.

Esetismertetés

Egy 9 éves lány esetét ismertetjük, akinek az anamnéziséből koraszülöttség (anyai toxemia miatt 36. gestatis hétre sectio caesarea-val született 1550 grammal 9/10 Apgar értékkel), alacsonynövés, hypermetropia, astigmia, krónikus sinusitis maxillaris és kró-

nikus bronchitis emelendő ki. Gyermekkori fertőző betegségei: varicella, hepatitis A infekció. Családi anamnéziséből hypothyreosis (mater, anyai nagymama), vitiligo, asthma, nem inzulin dependens diabetes mellitus (NIDDM), hypertonia, psoriasis vulgaris, ovarium malignoma emelendő ki. 2009 májusában kezdődött gyorsan progresszív alopecia areata, emiatt 2009. októberben adenotonsillectomia történt, mely az alopeciában javulást nem hozott. 2010. januárban Kaposi Mór Oktatókórház gyermekosztályán kivizsgálás történt, hasi ultrahang, mellkas és orrmelléküregek felvétel (OMÜ), Toxoplasma, hepatitis B, C szerológia negatív, rutin labor, tiroidea-stimuláló hormon (TSH), szabad tiroxin-szint (fT4), pajzsmirigy ultrahang normál, anti-tiroidea-peroxidáz (ATPO) antitest emelkedett. Az alopeciára bőrgyógyászaton kortikoszteroid tartalmú oldatot, kenőcsöt, tacrolimus tartalmú krémet, 2009. szeptembertől novemberig heti háromszor UVB fésű kezelést alkalmaztak. 2010. februárban Heim Pál Gyermekkórház Bőrgyógyászati Osztályán feküdt diphenylcyclopropenone (DPCP) terápia beállítása miatt, helyileg hydrocortisone butyrate emulziót javasoltak. Súlyyedés, vérkép normál, vizelet fehérje +, immunszerológia negatív. 2010 júliusában jelentkezett először Klinikánkon az alo-



1. ábra
Alopecia totalis



3., 4. ábra
Fehér, livid sclerotikus plakkok a térd és a
lábfej területén

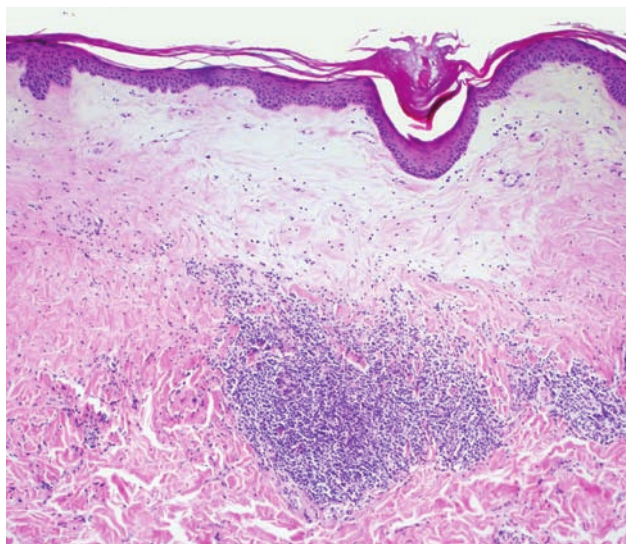


2. ábra
Fehér, livid sclerotikus plakkok a könyök
területén

pecia totalis (1. ábra) és az egy éve fennálló körömtünetek (pontosított, proximalisan szétváló kézkörmök) kivizsgálása céljából. Szempillák, szempilla szintén hiányoztak. Orr-torok tenyésztés negatív volt, C-reaktív protein (CRP) 0, anti-streptolizin titer (AST) 4 IU/L, ATPO emelkedett, fT3 minimálisan emelkedett, fT4, TSH normál tartományban. A körömtünetekre és a fejbőrre lokális kortikoszteroid tartalmú krémeket indítottunk. 2010. júliusban Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti Klinikáján gócvizsgálat történt, adenoid vegetatio és sinusitis maxillaris miatt readenotomiát és kétoldali arcüreget öblítést végeztek (OMŰ pozitív, az arcüregben pus), mely után felső légúti panaszai megszűntek. Gastroesophagealis reflux (GERD) lehetőségét felvetették. Körömtünetei kortikoszteroid tartalmú externa hatására látványosan javultak, az alopeciában változás nem történt, 2012 óta nem részesül kezelésben. 2009 októbere óta több alkalommal emelkedett ATPO és TSH, alacsony fT3 értékek, mely miatt autoimmun hypothyreosis lehetősége merült fel. 2012. november óta endokrinológiai ambulancián szubsztitúciós kezelésben részesül (50 µg levothyroxine natrium), alacsony D-vitamin szint miatt D-vitamin pótlás indult (1000 NE/nap). Hónapok óta fennálló hasi panaszok, regurgitatio miatt gasztroenterológiai kivizsgálásra került sor, mely során GERD igazolódott, protonpumpa gátló gyógyszer mellett hasi panaszai megszűntek. 2013. februárban gasztroenterológiai kontroll vizsgálaton perianalis bőreltérést észleltek. Az ezt követő bőrgyógyászati kivizsgálás során alopecia totalis mellett a könyökök, térd és bokák felett (2., 3., 4. ábra), valamint genitálisan (5. ábra) fehér, illetve livid sclerotikus plakkok voltak észlelhetők. A tüneteket szubjektív panasz nem kísérte. A szövettani vizsgálat LSA-t igazolt (6. ábra). Laborleletei: gyenge antinukleáris antitest (ANA) pozitívítás (1:160, granuláris), kromatin elleni antitest pozitívítás. Bor-



5. ábra
A genitális régióban fehér scleroticus
plakkok



6. ábra
Atrophias hámval fedett bőrrészlet. A dermis felső része
oedemás, alatta vaskos kötőszövet, az erek körül
lymphocytás beszűrődés látható. HE 10x

relia szerológia, transzglutaminase IgA negatív. Gyógyszerei: omeprazole, levothyroxine natrium, D3-vitamin. Bőrtünetei lokális kortikoszteroid tartalmú externa, majd tacrolimus tartalmú kenőcs hatására javultak, genitalisan megszűntek.

Megbeszélés

Az LSA klinikai képét *Hallopeau* írta le először 1887-ben, míg a szövettani jellemzőit *Darier* publikálta 1892-ben. (2) Patogenezise máig ismeretlen. Mint az autoimmun betegségeknél általában, ez a kórkép is sokkal gyakrabban érinti a női nemet. A férfi: nő arány 1:10. A nők kb. 21%-nál az LSA egy, vagy több autoimmun betegséggel társul, 42%-uknál autoantitest pozitivitás figyelhető meg. Leggyakrabban autoimmun thyroiditis (12%), alopecia areata (9%), vitiligo (6%) és anaemia perniciosa (2%) kíséri. A pubertás előtt a lány gyermekek kb. 7%-nál vitiligo és/vagy alopecia areata jelentkezik. A genitális LSA nők nagy részénél extracellularis matrix 1 protein (ECM1) IgG autoantitest pozitivitás, kisebb részükénél BP180-230 bazálmembrán ellenes autoantitestek mutathatók ki. (3) Úgy vélik, hogy *Borrelia burgdorferi*, *Epstein-Barr vírus* (EBV), *human papilloma vírus* (HPV), valamint *Mycoplasma* infekció is szerepet játszhat a kialakulásában, de ezt máig nem tudták bizonyítani (1, 3, 4, 5, 6). Genetikai tényezőkre utal, hogy a genitális LSA tekintetében érintett nők 12%-nál a családi anamnézis pozitív. Leírták a human leukocyt antigen (HLA) DQ7 gyakoribb megjelenését férfiakban és nőkben egyaránt, nőkben a HLA DQ8 és DQ9 is gyakoribb volt. (7) Környezeti faktorok közül szerepet tulajdonítanak a traumának, illetve a krónikus irritációnak. Nagy körültekintést és odafigyelést igényel egy esetleges szexuális abúzus feltárása, mely precipitáló faktor lehet, a társuló gyulladás izomorf reakcióként (Köbner-jelenség) elősegítheti a kórkép kialakulását (8). Az autoimmun kórképek (autoimmun pajzsmirigy betegségek, rheumatoid arthritis, lokalizált scleroderma, colitis ulcerosa, psoriasis, vitiligo, alopecia areata, anaemia perniciosa, morphea), autoantitest pozitivitás (ANA, ENA, anti-Ro-antitestek, anti-histone-antitestek, anti-SCL-70-antitestek, anti-thyreoid-antitestek) jelentősen nagyobb arányban társul LSA-val a női nemnél. A keringő antitestek további célpontja az extracellularis matrix protein 1, valamint bullosus LSA formában a bazálmembrán (főleg BP180 és 230) (3). A morpheához hasonlóan a *Borrelia burgdorferi* pozitivitás irányában is vizsgálandó kell (1, 3, 4). A lichen sclerosus előfordulása bimodális, az első csúcs prepubertás korú gyermekekénél észlelhető, a második menopausa utáni középkorú nőknél (50-60 év között). Lánygyermekekénél az előfordulása 1:900 (9), 15%-uknál fordulnak elő extragenitális tünetek (10). Fiúgyermekekénél már 3-6 hónapos korban megjelenhet, tünetmentes, de gyakori szövődménye a phimosis. A felnőtt férfiaknál általában a negyedik évtizedben jelentkeznek a tünetek (11). A lokalizációt tekintve megkülönböztetünk genitális, extragenitális, valamint kevert formákat (1). A genitális forma gyakrabban fordul elő, mint az extragenitális, és mindkét kórformát gyakrabban észleljük a női nemnél. Nőkben a genitális formára a bőr és nyálkahártya atrophiaja jellemző, fehéresen fénylő, sérülékeny, lány gyermekekénél haemorrhagiás, bullosus tünetekkel járhat. Az extragenitális forma általában papulák megjelenésével kezdődik, amelyek később porcelán fehér sclerotikus

plakkokká folynak össze, a bőr végül ráncolhatóvá válik, purpura, fissura, oedema, és erózió is megjelenhet a felszínén. Az extragenitális tünetek leggyakrabban a mellkas felső részére, a hátra, axillára és a végtagok proximális részére lokalizálódnak (1, 3). Ami a szubjektív, valamint egyéb tüneteket illeti, megemlíthető a genitális régióra lokalizálódóan: pruritus, érzékenység (fájdalom), purpura, dysuria, constipatio, fájdalmas székelés, perianális fissurák és vérzés, de tünetmentes formák is előfordulnak. Esetünkben a könyökök, térdek és bokák felett, valamint genitálisan fehér, illetve livid scleroticus plakkok voltak észlelhetők szubjektív panaszok nélkül. A vulvára lokalizálódó pruritus, érzékenység, valamint a gastrointestinális panaszok (székeléskor jelentkező vérzés, fájdalmas székelés, fissurák, constipatio) prevalenciája viszonylag nagy (12). Fiúgyermeknél a lichen sclerosus klinikai megjelenésére jellemző a preputium distalis szakaszának fehéres, porcelánszerű elváltozása progresszív phimossissal, amit egy fehéres szklerotikus gyűrű formájában észlelünk. Gyakran az urethra szájadékon egy diszkrét scleroticus elváltozást figyelhetünk meg, de a meatus stenosisa betegség kezdeti stádiumában ritka. A balanitis xerotica obliterans *Stühmer* (Németország) írta le, amely megfelelője a jelenleg használatos, felnőtt férfiaknál jelentkező (glansra, penisre és preputiumra lokalizálódó) LSA (13).

Differenciáldiagnózis

Az anogenitális LSA-t a genitális ekzémától, atópiás dermatitistől, mycosistól, különböző infekcióktól, morpheától intraepithelialis neoplasziától, az extragenitális formát, vitiligótól, morpheától, lichen planustól, lichen simplex chronicustól kell elkülöníteni (3, 12, 14).

Szövődmények

Az LSA atrophias formájának szövődményeként fiúgyermeknél phimosis alakulhat ki, a női nemnél a kisajkak resorptiója, a hüvelybemenet stenosisa, valamint mindkét nem esetében anális stenosis („ceruzavékony” széklet) jelentkezhet. (2) A gyermekkori vulvaris LSA prognózisa ismeretlen. A tünetek javulhatnak, előfordul, hogy a pruritus miatt továbbra is alkalmazni kell a lokális kortikoszteroid/calcineurin inhibitor terápiát. Maradványtünete lehet atrophia, a kisajkak reszorpciója, és purpura (3). Szövődményként dyspareunia, szexuális dysfunctio, pszichoszexuális problémák alakulhatnak ki férfiaknál és nőknél egyaránt (15,16). A krónikus lefolyású betegséget praecancerosisnak tekintik, laphámrák kialakulásának esélye nőknél <5%, férfiaknál 3-4%-ra tehető. Kialakulásában a krónikus hegesedő folyamatnak, valamint a HPV infekciónak is szerepet tulajdonítanak. Az LSA megfelelő kezelése, követése megelőzheti, illetve időben felismerhetővé teszi a malignómák kialakulását.

Kezelés

A genitális LSA-t több évig hormonális megbetegedésnek tartották és helyileg ösztrogén, progeszteron, valamint tesztoszteron tartalmú externákkal kezelték. Ezek a készítmények már nem használatosak. A *British Association of*

Dermatologists (BAD) által 2010-ben kidolgozott guideline alapján (15) az LSA terápiájában első vonalbeli szer az ultrapotens helyi kortikoszteroid; clobetasol propionate 0.05% 4 hétig naponta egyszer, majd 4 hétig másnaponta, további 4 héten keresztül heti 2-szer alkalmazandó. Amennyiben a tünetek recidiválnak, ismételten sűrűbben kell használni a készítményt, így a betegek 60%-ánál komplett remisszió érhető el. Az ultrapotens kortikoszteroidok használata biztonságos, nincs szignifikáns szteroid mellékhatás, valamint a laphámrák kialakulásának esélye sem fokozott. Egyes tanulmányok szerint a kevésbé potens mometasone furoate is hatásos (17). Mellékhatásként mycoticus, bakteriális és vírusos infekciók fellángolásával számolhatunk. A helyi calcineurin inhibitorok (tacrolimus, pimecrolimus) használatának kedvező hatásáról számoltak be (18), bár nem első vonalbeli szer. Az objektív klinikai tünetek lokális kezeléssel 3-4 hónap alatt teljesen megszűnhetnek. A fehér sclerotikus plakkok általában jelentős változást nem mutatnak. A fiúgyermeknél az ultrapotens kortikoszteroidok lokális alkalmazása a kórkép korai stádiumában hatásosnak bizonyul (clobetasol), azonban végleges kuratív kezelést a totalis circumcisió jelent, mely után a rezekált preputiumot szövettani vizsgálatra kell küldeni. A kórképhez társuló meatus stenosis sebészi meatotomiát és az ureteroplasticát indokolhat (13). A sebészi terápia hegesedés, szerkezeti károsodás, malignus folyamatok kialakulása esetén javasolt. Egyes esetekben a cryoterápia, a photodynamikus terápia, a laser kezelés, valamint az immun-suppresszív terápia megoldást jelenthet. Hyperkeratosis és hypertrophia esetén a helyi és szisztémás retinoidok is hatásosak lehetnek az ultrapotens szteroid hatástalansága esetén. Az extragenitális formánál a szisztémás antibiotikum terápia mellett alkalmazható phototerápia (UVA1), valamint photochemotherapy (PUVA) is (19).

Az LSA gyermekkori kombinált formája bár ritka kórkép, ismerete mégis fontos. Az eset bemutatásával az autoimmun betegségekkel való gyakori társulására szeretnénk volna felhívni a figyelmet.

IRODALOM

1. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és Venerológia. (2013) 450, 640.
2. Brouillard C., Granel-Brocard F., Cuny J. F. és mtsai: A case of cutaneous lichen sclerosus et atrophicus effectively treated by extracorporeal photochemotherapy. Photodermatol Photoimmunol Photomed. (2013) Jun; 29 (3), 160-3.
3. Fistarol S. K., Itin P. H.: Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. Am J Clin Dermatol. (2013) 14 (1), 27-47.
4. Aidé S., Lattario F. R., Almeida G. és mtsai: Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. J Low Genit Tract Dis. (2010) Oct; 14 (4), 319-22.
5. Prowse D. M., Ktori E. N., Chandrasekaran D. és mtsai: Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. Br J Dermatol. (2008) Feb; 158 (2), 261-5.
6. Pónyai K., Bognár P., Pintér D. és mtsai: Mycoplasma infection – a possible etiological cofactor in morphea and lichen sclerosus et atrophicus. J Inv Dermatol. (2009) 129, (Suppl1), 102.
7. Sherman V., McPherson T., Baldo M. és mtsai: The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2010) Sep; 24 (9), 1031-4.

8. Warrington S. A., C. de San Lazaro.: Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. Arch Dis Child. (1996) 75, 512-516.
9. Powell J., Wojnarowska F.: Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. J Am Acad Dermatol. (2001); 44, 803–806.
10. Lagerstedt M., Karvinen K., Joki-Erkkilä M. és mtsai: Childhood lichen sclerosus—a challenge for clinicians. Pediatr Dermatol. (2013) Jul-Aug; 30 (4), 444-50.
11. Edmonds E. V., Hunt S., Hawkins D. és mtsai: Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2012) Jun; 26 (6), 730-7.
12. Maronn M. L., Esterly N. B.: Constipation as a Feature of Anogenital Lichen Sclerosus in Children. Pediatrics. (2005) Feb; 115 (2), 230-2.
13. Becker K.: Lichen Sclerosus in Boys. Dtsch Arztebl Int. (2011) 108 (4), 53-58.
14. Pérez-López F. R., Ceausu I., Depypere H. és mtsai: EMAS clinical guide: Vulvar lichen sclerosus in peri and postmenopausal woman. Maturitas. (2013) Jan 3.
15. Neill S. M., Lewis F. M., Tatnall F. M. és mtsai: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus. Br J Dermatol. (2010) 163, 672-682.
16. Dalziel K. L.: Effect of lichen sclerosus on sexual function and parturition. J Reprod Med. (1995) May; 40 (5), 351-4.
17. LeFevre C., Hoffstetter S., Meyer S. és mtsai: Management of lichen sclerosus with triamcinolone ointment: effectiveness in reduction of patient symptom scores. J Low Genit Tract Dis. (2011) Jul; 15 (3), 205-9.
18. Boms S., Gambichler T., Freitag M. és mtsai: Pimecrolimus 1% cream for anogenital lichen sclerosus in childhood. BMC Dermatology, (2004) 4, 14, 1-5.
19. Breuckmann F., Gamblicher T., Altmeyer P. és mtsai: UVA/UVAI phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. BMC Dermatology. (2004) 4:11, 1-14.

Érkezett: 2014. 01. 22.

Közlésre elfogadva: 2014. 03. 13.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Szilágyi Anna

E-mail: huderm@bor.sote.hu • Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

Leader of the office: Anna Szilágyi

E-mail: huderm@bor.sote.hu • Phone: 267-4685