Lichen ruber planus új terápiás lehetőségei

New therapeutic strategies of lichen ruber planus

BELSŐ NÓRA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert
Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A lichen ruber planus vagy lichen planus (LP), egy krónikus immunmediált gyulladásos betegség, mely leggyakrabban a bőrt, az orális és genitális mukózát, a skalpot és a körmöket érinti. A könyök, alkar és láb hajlító felszínén apró, lapos, fényes felületű, livid pruriginózus papulák és plakkok, a nyálkahártyán a fehér Wickham-rajzolat jellemzi. Enyhébb esetben helyi vagy intralézionális szteroid terápia javasolt, súlyos, kiterjedt tünetek esetén szisztémás kortikoszteroidot, acitretint vagy szisztémás immunszuppresszív szereket, illetve szűk spektrumú UV-B kezelést alkalmazunk. A bőrtünetek egy-két éven belül spontán is remisszióba kerülhetnek, ezzel szemben a nyálkahártya tünetek sokkal nehezebben gyógyulnak és terápia rezisztensebbek is.

Kulcsszavak:

**lichen – gyulladás – papula – pruritus –
steroid – acitretin**

SUMMARY

Lichen ruber planus/lichen planus (LP), is a chronic immune-mediated inflammatory disease that affects the skin, oral mucosa, genital mucosa, scalp and nails. Planar, purple, polygonal, pruritic, papules and plaques appear on the flexor surfaces of the wrists, forearms and legs. Mucosal lesions are often lacy, reticular, white lines known as Wickham striae. Topical corticosteroids are the first-line therapy for all forms of LP, for severe, widespread LP systemic corticosteroids, acitretine, oral immunosuppressants or narrowband UVB therapy should be considered. Cutaneous LP may resolve spontaneously within one or two years, while mucosal LP may be more persistent and resistant to treatment.

Key words:

**lichen – inflammation – papule – pruritic –
steroid – acitretin**

A cutan LP a lakosság 1%-ában jelentkezik (1). Főként a 30-60 év közötti populációt érinti, a gyermekkori bőrre lokalizálódó lichen ritka (2). A betegség krónikus lefolyású, a recidívák gyakoriak. Pontos etiológiája a mai napig nem tisztázott. Patomechanizmusa T sejt mediált, a dermisben mind a CD4+, mind a CD8+ sejtpopulációk akkumulálódnak, míg a léziókban az epidermisz bazális rétegét az aktivált CD8+ sejtek infiltrálják. Ezek többsége CD8+ és CD45RO+ sejt, magas α - β T-sejt receptor (TCR) expressziós mintázattal (3). A tünetes bőrben az intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1) és a Th1 immunválaszban részt vevő interferon (IFN)-gamma, tumor nekrosis faktor (TNF)- α , IL6, és IL8 kifejeződése magas, ezek alapján feltételezhető, hogy ezek a faktorok részt vesznek az LP patomechanizmusában (4). A Hepatitis C vírus patoetiológiai szerepe nem tisztázott, esettanulmányok alapján készült metaanalízisben a HCV fertőzés és az LP megjelenése között szignifikáns asszociációt mutattak ki (5). Az LP bizonyos variánsai HLA- A3, A5, A28, B8, B16, Bw35, B7, B18, Aw19, Cw8 asszociáltak (6). Bizonyos gyógyszerek ugyancsak indukálhatják a LP kialakulását (7).

Klinikai tünetek

A betegség leggyakrabban a bőrt, az orális és genitális mukózát, a hajas fejbőrt és a körmöket érinti. A bőrtüneteket az angolszász irodalomban használt „6P” segítségével karakterizáljuk: lapos (planar), livid (purple), polygonális, pruriginosus papulák és plakkok jellemzik megjelenését. A papulák 1-3 mm nagyságúak, felszínük viaszosan fénylik, tömött tapintatúak, csoportosan helyezkednek el, de nem olvadnak össze (1. ábra). Predilekciós helyek a könyök, alkar és láb hajlító felszínei, mechanikai stressz, trauma hatására a Köbner-jelenség miatt az érintett területek tünetessé válnak. A nyálkahártyán a szarvasagancs-szerűen elágazódó, fehér rajzolatot adó Wickham-striákat láthatjuk (2. ábra). Kínzóan erős viszketéssel járhat, a léziók gyakran posztinflammatorikus hiperpigmentációval gyógyulnak (8). Megjelenési formái alapján megkülönböztetjük a hipertrófiás, az anuláris, a bullosus, az aktinikus, az inverz, az atrófiás LP-t, a lichen planus pigmentosust és a lichen planopilarist (follikuláris lichen planus). Lineáris lichenben a végtagokon vonalas

Levelező szerző: Belső Nóra dr.

e-mail cím: belso.nora@med.u-szeged.hu

1. ábra

Lichen planus bőrtünetei („6 P”)

2. ábra

Lichen nyálkahártya tünetei, Wickham rajzolat elrendeződésben láthatók a papulák, gyakori a Köbner-jelenség. Az anuláris lichen az esetek 10%-ában látható, itt a papulák kör alakban csoportosulnak, a centrális rész intakt (3. ábra). Ez a forma leggyakrabban a genitáliákon

3. ábra

Anuláris lichen

és a bukkális mukózán látható (4. ábra). Az atrófiás lichen ritka, jól demarkált, fehér, rózsaszínes vagy kékes szuperficiálisan atrófiás papulák, plakkok jellemzik. A hipertrófiás lichen általában a végtagokon jelentkezik, ennél a formánál a legkifejezettebb a viszketés (9). A nyálkahártyán jelentkezik az erozív vagy ulceratív lichen, az orális érintettség mellett a nőknél 25%-ban érintett a vulva és a vagina is (5. ábra), az orális lichen

4. ábra
Péniszre lokalizált lichen

5. ábra
Vulvovaginális lichen

és a köröm, hajas fejbőr, nyelöcső vagy szem LP együttes előfordulása jelentősen ritkább (9). Az orális lichen gyakran tünetszegény, ugyanakkor a léziók fájdalmasak és az életminőséget jelentősen rontják. Az erózív nyálkahártya lichen esetében gyakori a szekunder Candida infekció. Férfiaknál több esetben számoltak be az erózív orális lichen planus malignus transzformációjáról (10). Az anuláris forma a glansz péniszben gyakori, a fehér, vonalas léziók ritkábban fordulnak elő, főként a vulván, vaginán, péniszben és a herezacskón. A vulván jelentkező retikuláris papulák és súlyos eróziók uretrális sztenózis kialakulását eredményezhetik. A vizelés fájdalmas, a viszketés igen kifejezett lehet. Több tanulmány szerint az orális lichen planusban szenvedő nők több, mint 50%-ában a vulváris

lichen planus nem kerül diagnosztizálásra (11). A betegek 10%-ában jelentkezik köröm vagy hajas fejbőr érintettség. A skalpon (lichen planopilaris) megjelenő hámlo, viszkető papulák kezelés nélkül hegesedéssel gyógyulnak (12). A körömökön szabálytalan, longitudinális vonalak láthatók, a körömlemez elvékonyodhat, a körömágy atrofizálhat, subungvális keratosis jelentkezhethet (6. ábra). Az „Overlap” szindrómák közül a leggyakrabban a Lichen planus pemphigoides és a lichen planus-lupus erythematosus overlap szindróma fordul elő. A lichen planus pemphigoides esetében a tünetmentes és a már meglévő lichenoid papulák területén is hólyagok jelentkezhetnek, ezzel szemben a bullosus lichen planusban a bullák megjelenése kizárólag a hosszú ideje meglévő lichenoid tünetekre korlátozódik. Direkt immunfluoreszcenciás vizsgálattal a dermo-epidermális junctionban IgG és C3 depozíciót láthatunk (13). Lichen planus-lupus erythematosus overlap szindrómában a beteg mindkét betegség tüneteit egyidejűleg mutatja, ebben az esetben a felső végtagokon verrukózus papulák és nodulusok, illetve kékes atrófiás plakkok jelentkeznek (14).

6. ábra
Körömre lokalizált lichen

Szöveti jellemzői a parakeratózis nélkül járó hiperkeratózis, a bazális sejtsor vakuoláris degenerációja, a Civette testek (apoptotikus keratinociták) jelenléte az epidermisz alsó rétegében, szakaszos hipergranulózis, a dermo-epidermális junctionban övszerű limfociták infiltráció, az eozinofil koloid testek (apoptotikus keratinociták) jelenléte a papilláris dermisben és a pigment inkontinencia (15).

Diagnózis

A klinikai tünetek alapján az esetek többsége diagnosztizálható, de a szövettan sokszor segít a diagnózis felállításában. Rutinszerűen nem végzünk immunfluoreszcenciás vizsgálatot. A direkt immunfluoreszcenciás (DIF) vizsgálat a bullosus lichen és az autoimmun hólyagos betegségek differenciál diagnosztikájában segít, lichenben a papilláris dermisben koloid testeket látunk, melyek komplementre és IgM-re festődnek, illetve a dermo-epidermális junctionnál

szabálytalan fibrin depozitum látható (15). Dermoszkóppal a Wickham rajzolat jól látható (16). Lichen planus gyanúja esetén a betegeket rutinszerűen vizsgáljuk HCV fertőzésre.

Kezelés

Cutan lichen planus

Enyhe, bőrre lokalizált lichen planus esetében első vonalban topikális kortikoszteroidokat használunk. A törzsre és végtagokra lokalizált LP esetén napi 2 alkalommal potens vagy szuperpotens kortikoszteroid (pl. betametazon dipropionát vagy clobetazol propionát) krémet, kenőcsöt alkalmazunk. 2-3 hét után kell értékelnünk a terápia hatékonyságát. Tömött, hipertrófiás papulák megjelenése esetén intralézionális kortikoszteroid kezelést adunk, 5-20 mg/ml koncentrációjú triamcinolon acetamid oldattal infiltráljuk a léziót. Kezelésként a maximális beadható dózis 40 mg. A kezelést 2-4 hét múlva meg kell ismételni.

A szisztémás glükokortikoid kezelést per os vagy intramuszkulárisan alkalmazzuk. Tablettában a kezdő dózis 30-80 mg prednizolon ekvivalens dózis naponta 4-6 hétig, vagy intramuszkulárisan 40-80 mg triamcinolon 6-8 hetente ismételve.

A szisztémás retinoid kezelés az első választandó szerek csoportjába tartozik. Az acitretin vagy izotretinoin tablettát 20-35 mg /nap dózisban adjuk (7). Egy placebo-kontrollált randomizált vizsgálatban 65 cutan lichen planusban szenvedő betegnél 8 hetes kezelést követően az acitretint napi 30mg dózisban kapó csoportban szignifikánsan magasabb volt (64%) a remissziót elérő betegek száma a placebo csoportéhoz viszonyítva (13%) (17). Az acitretin számos mellékhatása ismert, xeróziát, hajhullást, hipertrigliceridémiát okozhat, valamint teratogén hatású, ezért bevezetése előtt a beteget minden lehetséges mellékhatásról tájékoztatni kell.

Immunszuppresszív szerek közül a szisztémás ciklosporint alkalmazzuk 3-5 mg/ttkg/nap dózisban. Egyéb immunszuppresszív terápiákról kevés adat áll rendelkezésre.

Tüneti terápiák

Az erős viszketés csillapítására az első generációs antihisztaminok hatékonyabbak. A központi idegrendszerre gyakorolt mellékhatásuk miatt egyéni mérlegelés alapján adjuk.

Lokális viszketéscsillapító hatású mentol vagy kámfor tartalmú oldatokat adjuvánsként használhatunk.

Második vonalbeli terápiák

A fényterápia hatékonyságáról korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Leggyakrabban a szűk spektrumú UV-B kezelést alkalmazzák. Egy kis esetszáma, nyílt, randomizált vizsgálatban 23 beteg heti 3 alkalommal kapott szűk spektrumú UV-B kezelést 6 hétig, 23 beteg pedig szisztémás prednizolon terápiát napi 0.3 mg/ttkg dózisban 6 hétig. A fényterápiára adott válasz szignifikánsan jobbnak

bizonyult, 23 betegből 12 betegnél a tünetek teljesen remisszióba kerültek (52%), a prednizolon csoportban ez az arány 13 % volt (18). Az UVB jótékony hatását számos más tanulmány is említi. Egy prospektív nem kontrollált vizsgálatban generalizált cutan lichen planusban 16 betegből 11 betegnél több, mint 90%-ban csökkent a papulák száma szűk spektrumú UV-B kezelést követően (heti 3 alkalommal, összesen 40 kezelés), valamint a viszketés is jelentősen mérséklődött 2-3 kezelés után (19). Az UV kezelést acitretinnel kombinálhatjuk.

Helyi kezelésként kalcineurin inhibitorok (tacrolimus vagy pimecrolimus) alkalmazását javasolják naponta 2 alkalommal 1-2 hónapig.

A sulphasalazint 1.5 g/nap dózisban célszerű indítani, ezt heti 0.5 g-mal emelhetjük 3 g/nap dózissá, amit 4-16 hétig adunk.

Egy alacsony esetszámú nem-kontrollált vizsgálatban az apremilast hatásosságáról közöltek adatokat, napi 20 mg dózisban 12 héten keresztül alkalmazva az összes betegnél a bőrtünetek jelentős javulásáról számolnak be (20).

Orális lichen planus

Orális lichen planusban első választás a topikális ultrapotens kortikoszteroid terápia (clobetazol propionát 0.05 %, triamcinolon, betametazon, flutikazon, dexametazon és prednizolon) (21). Naponta kétszer Orabázis, oldat, aeroszol, spray vagy öblögető formájában 1-2 hónapig alkalmazzuk. Ulceratív orális lichenben intralézionálisan injektáljuk be a kortikoszteroidot. Súlyos esetben, vagy ha egyéb mukocutan érintettség is egyidejűleg jelen van, szisztémás kortikoszteroid adása javasolt. A szisztémás retinoidokat régóta alkalmazzuk az orális lichen kezelésében, az acitretint 25-50 mg/nap, az izotretinoint 0.5-1 mg/ttkg/nap dózisban. Második választásként topikális kalcineurin inhibitorok, a tacrolimus és pimecrolimus alkalmazhatók. Klinikai vizsgálatok szerint a topikális tacrolimus hatékonysága orális lichenben a szuperpotens clobetazollal megegyezik (22). Ezek hatástalansága esetén CO₂ lézerkezelés javasolt, mely a tünetek hosszú távú remisszióját eredményezi. A lézerkezelés kifejezett fájdalommal járó orális lichen terápiájában első választás is lehet (23).

Genitáliára lokalizált lichen

Általánosságban az orális lichen planus kezeléséhez hasonlóan járunk el. Genitális lichen planusban topikális clobetazolt vagy tacrolimust alkalmazzuk, ezek vulvovaginális erózió lichenben rendkívül jó hatásfokúak. Fájdalomcsillapításra topikális lidokain oldat javasolt. A vaginális adhéziókat és a fitymaszűkületet sebészi úton korrigáljuk (7).

Lichen planopilaris

A hajas fejbőr hegesedő alopeciája irreverzibilis, itt szuperpotens kortikoszteroidot vagy intralézionális szteroidot alkalmazzuk. Rapid progresszió esetén szisztémás szteroidokat, vagy ciklosporint adunk.

Randomizált klinikai vizsgálatban igazolták a metotrexát hatékonyságát ebben az indikációban (24). Javasolt még lokális kalcineurin inhibitor, tacrolimus alkalmazása napi 2 alkalommal legalább 1 hónapig.

Körömrre lokalizált lichen planus

A köröm LP kezelése nagy kihívás. A prognózis gyenge és a relapszusok száma igen magas. A kezelést a diagnózis felállítása után azonnal meg kell kezdeni a köröm elvesztésének elkerülése érdekében. Első vonalban triamcinolon acetamid injekció adása javasolt intramuszkulárisan 0.5 mg/ttkg dózisban 30 napig, melyet a klinikai tünetek javulásának függvényében kell leépíteni. Az intralézionális kezelés ugyancsak hatásos, bár rendkívül fájdalmas. Ezt 0.5-0.1 mg/köröm triamcinolon acetamid oldattal javasolt elvégezni, a kezelést 2 havonta ismételni. Amennyiben több köröm érintett, 3 hetes szisztémás prednizolon kúrát alkalmazzunk 0.5 mg/ttkg dózisban (25).

Összefoglalás

A lichen planus egy mukocutan betegség, ami leggyakrabban a középkorú populációt érinti. Az anamnézis felvétele során mindig ki kell térni a gyógyszeres eredet tisztázására, illetve a HCV szerológiát is el kell végezni. A lichen planus a bőrt, körmöket és a nyálkahártyákat érinti. A cutan lichent a 6P-vel tudjuk klinikailag karakterizálni, a nyálkahártyán a Wickham rajzolatot kell keressük. Típusos a postinflammatorikus hiperpigmentáció. A betegség lefolyása változatos, 1-2 éven belül spontán gyógyulhat, a szájnálkahártya, nemi szerv és körömrérintettség esetén ez a folyamat több időt vesz igénybe. Gyakori a recidíva. Első vonalban potens vagy szuperpotens kortikoszteroid alkalmazását javasoljuk. Az intralézionális szteroid fő indikációs területe a hipertófiás lichen planus. Kiterjedt, súlyos esetben rövid ideig tartó szisztémás glükokortikoid terápia, acitretin vagy ciklosporin kezelés szükséges.

IRODALOM

1. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M és mtsai.: Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis* (2019) 25, 693–709.
2. Le Cleach L, Chosidow O.: Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med* (2012) 366, 723–32.
3. Wenzel J, Tütting T.: An IFN-associated cytotoxic cellular immune response against viral, self-, or tumor antigens is a common pathogenetic feature in "interface dermatitis". *J Invest Dermatol* (2008) 128, 2392–402.
4. Roopashree MR, Gondhalekar R V, Shashikanth MC és mtsai.: Pathogenesis of oral lichen planus-a review. *J Oral Pathol Med* (2010) 39, 729–34.
5. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W és mtsai.: Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol* (2009) 145, 1040–7.
6. Popovska M, Atanasovska-Stojanovska A, Todoroska S és mtsai.: Oral Lichen Planus - Related Connection with HLA-System Antigens. *Pril (Makedonska Akad na Nauk i Umet Oddelenie za Med Nauk)* (2020) 41, 65–77.
7. Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L és mtsai.: European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2020) 34, 1403–14.
8. Usatine RP, Tinitigan M.: Diagnosis and treatment of lichen planus. *Am Fam Physician* (2011) 84, 53–60.
9. Eisen D.: The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (1999) 88, 431–6.
10. Lodi G, Scully C, Carrozzo M és mtsai.: Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2005) 100, 164–78.
11. Di Fede O, Belfiore P, Cabibi D és mtsai.: Unexpectedly high frequency of genital involvement in women with clinical and histological features of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol* (2006) 86, 433–8.
12. Cevasco NC, Bergfeld WF, Remzi BK és mtsai.: A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: the Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol* (2007) 57, 47–53.
13. Zarea I, Mahfoudh A, Sellami MK és mtsai.: Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol* (2013) 52, 406–12.
14. Kim H, Pomeranz MK.: Lupus erythematosus and lichen planus overlap syndrome. *J Drugs Dermatol* (2004) 3, 311–2.
15. Kulthanan K, Jiamton S, Varothai S és mtsai.: Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol* (2007) 46, 1237–41.
16. Friedman P, Sabban EC, Marcucci C és mtsai.: Dermoscopic findings in different clinical variants of lichen planus. Is dermoscopy useful? *Dermatol Pract Concept* (2015) 5, 51–5.
17. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N és mtsai.: Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol* (1991) 24, 434–7.
18. Iraj F, Faghihi G, Asilian A és mtsai.: Comparison of the narrow band UVB versus systemic corticosteroids in the treatment of lichen planus: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* (2011) 16, 1578–82.
19. Gamil H, Nassar A, Saadawi A és mtsai.: Narrow-band ultraviolet B phototherapy in lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009) 23, 589–90.
20. Paul J, Foss CE, Hirano SA és mtsai.: An open-label pilot study of apremilast for the treatment of moderate to severe lichen planus: a case series. *J Am Acad Dermatol* (2013) 68, 255–61.
21. Carbone M, Goss E, Carrozzo M és mtsai.: Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med* (2003) 32, 323–9.
22. Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N és mtsai.: Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol* (2008) 35, 244–9.
23. van der Hem PS, Egges M, van der Wal JE és mtsai.: CO2 laser evaporation of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* (2008) 37, 630–3.
24. Naeini FF, Saber M, Asilian A és mtsai.: Clinical Efficacy and Safety of Methotrexate versus Hydroxychloroquine in Preventing Lichen Planopilaris Progress: A Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med* (2017) 8, 37.
25. Iorizzo M, Tosti A, Starace M és mtsai.: Isolated nail lichen planus: An expert consensus on treatment of the classical form. *J Am Acad Dermatol* (2020) 83, 1717–23.

Érkezett: 2021.09.07.

Közlésre elfogadva: 2021.09.12.