

Bir Erkek Hastada Dirençli Genital Liken Planusun Topikal Takrolimusla Tedavisi¹

TREATMENT OF A RECALCITRANT GENITAL LICHEN PLANUS WITH TOPICAL TACROLIMUS IN A MALE PATIENT

Fatih GÖKTAY*, İkbâl ESEN AYDINGÖZ**, Hüseyin ÜSTÜN***

* Uz.Dr., S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dermatoloji Kliniği,

** Doç.Dr., S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dermatoloji Kliniği, İSTANBUL

*** Doç.Dr., Olgü Patoloji Merkezi, ANKARA

Özet

Liken planuslu olguların yaklaşık %6'sında tek başına genital tutulum görülmektedir. Patogenezinde başlıca T lenfositlerin rol oynadığı hastalığın tedavisinde ilk seçenek topikal kortikosteroidlerdir. Ancak tedaviye dirençli genital bölge lezyonlarında bu preparatların uzun süreli kullanımları deride atrofi riskini artırmaktadır. Burada ise kortikosteroidlere dirençli genital liken planuslu bir erkek olgunun tedavisinde, T lenfositler üzerinde immünomodülasyon yoluyla etki gösteren ve atrofi riski taşımayan topikal takrolimusun etkinliği araştırılmıştır.

Yaklaşık 7 yıldır şikayetleri devam eden, kırksekiz yaşındaki erkek hastanın, glans penis ve frenulum üzerindeki eritemli, skuamli lezyonuna histopatolojik olarak liken planus tanısı konuldu. Kullanılan topikal ve sistemik kortikosteroidlerden kısa süre sonra nüks gelişmesi üzerine hastaya toplam 5 hafta süreyle % 0.03'lük topikal takrolimus tedavisi uygulandı. İkinci hafta sonunda lezyonları tamamen kaybolan hastada ilaç kesildikten 3.5 ay sonra nüks gözlemlendi.

Olgumuzun topikal takrolimusla tedavi edilen ilk penil liken planus olması nedeniyle sunumu uygun bulunmuştur. Bu ajanın yüksek maliyetine rağmen, atrofi riskinin olmaması ve olgumuzda kısa sürede tam iyileşme ve uzun süreli remisyon sağlaması nedeniyle, inatçı genital liken planus lezyonlarında, kortikosteroidlere iyi bir alternatif olabileceği düşüncesindeyiz.

Anhtar Kelimeler: Liken planus, Penil liken planus, Genital liken planus, Topikal takrolimus, Tedavi

T Klin Dermatoloji 2004, 14:114-117

Summary

Isolated genital involvement is seen in 6% of the lichen planus patients. T lymphocytes play a major role in the pathogenesis of the disease and topical corticosteroids are the mainstay of therapy. However, therapeutic resistance in genital lesions, increases the risk of atrophy in the long term. Topical tacrolimus is an immunomodulatory drug on T lymphocytes without causing atrophy on the skin. Here, the efficacy of topical tacrolimus has been assessed in a patient with penil lichen planus whose lesions had been resistant to corticosteroid therapy.

A histopathologic diagnosis of lichen planus was made in a 48 year old male patient showing erythematous and squamous lesions on glans penis and frenulum with a history of 7 years. A treatment of 0.03 % topical tacrolimus with a duration of 5 weeks was applied after quick relapses experienced to both topical and systemic corticosteroid therapies. Complete clearance of the lesion was noted at the end of the second week. In the follow-up relapse occurred after 3.5 months.

The presentation of the patient has been approved; as being the first case of penil lichen planus who has been treated with 0.03 % topical tacrolimus. Though it is an expensive drug, we suggest that it may be a good alternative to corticosteroids in the recalcitrant lesions of genital lichen planus owing to both complete clearance of his lesions in a short time and providing a long remission period without a risk of atrophy.

Key words: Lichen planus, Penil liken planus, Genital liken planus, Topikal tacrolimus, Treatment

T Klin J Dermatol 2004, 14:114-117

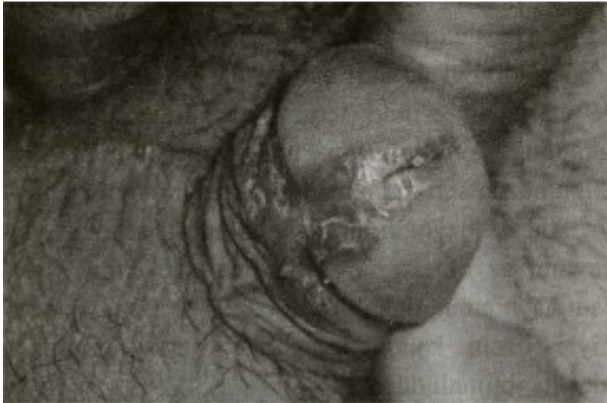
Genital LP erkek hastalarda glans penis dışında, penis shaftı, skrotum ve perinede karakteristik menekşe rengi papüllerle seyrederek (1). Hastalar genellikle kaşıntı, yanma ve cinsel ilişki esnasında ağrıdan şikayet ederler (1). Genital tutulum, tipik kutanöz LP'ü olan erkek hastaların %15-25'inde

görülür (1,2). Tek başına genital tutulum ise daha nadirdir ve yaklaşık %6 oranında görülür (2). Tedavide başlıca topikal kortikosteroidler kullanılmaktadır (4). Ancak bu preparatların dirençli olgularda uzun süreli kullanımları, genital bölgede atrofi riskinin yüksek olması (5) nedeniyle sınırlıdır.

Takrolimus (FK 506) T lenfosit aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eden, hidrokortizon derivesi olmayan ilk topikal immünoşüpresif ajandır (6,7). Bilindiği gibi LP, patogenezinde öncelikli olarak T hücrelerinin rol oynadığı inflamatuvar bir dermatozdur (1). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, bu ilacın, özellikle topikal kortikosteroidlere dirençli oral (6,9-13) ve vulvovajinal (8) mukozal LP lezyonlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Burada ise kortikosteroid tedavilerine direnç gösteren penil LP'lu bir olguda, TT'la başarılı bir tedavi deneyimi bildirilmektedir.

Olgu

Kırksekiz yaşındaki erkek hasta yaklaşık 7 yıldır süren, peniste kızarıklık, kabuklanma, kaşıntı ve cinsel ilişki esnasında ağrı şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Yakınmalarının; psoriasis, egzema gibi klinik tanımlarla uygulanan, metilprednizolon aseponat, prednikarbat, betametazon valerat, klobetazol 17 propiyonat, fluokortolon pivalat, fluokortolon kapronat gibi orta ve yüksek potensli topikal kortikosteroidlere ya dirençli olduğunu ya da kullanımın bırakılmasından hemen sonra tekrarladığı öğrenildi. Ayrıca intramüsküler triamsolon asetonid tedavisine cevap alınmakla birlikte, 10 gün sonra nüks gelişmişti. Dermatolojik muayenesinde glans peniste, üretral meatusu çevreleyen ve frenulum üzerinden her iki yana uzanan bölgede, bu bölgeyle komşu distal penis shaftında eritemli skuamli bir plak saptandı (Şekil 1). Diğer vücut

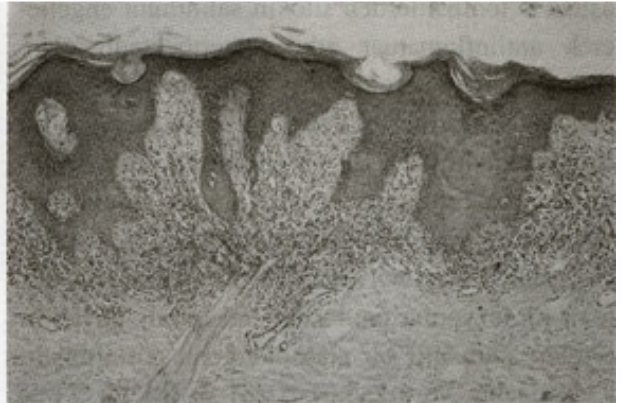


Şekil 1. Tedavi öncesi glans peniste ve frenulum etrafında görülen eritemli, skuamli liken planus lezyonu.

bölgeleri, oral mukoza, saçlı deri, tırnaklar ve sistemlerin muayenesinde kayda değer bir bulguya rastlanmadı. LP ve psoriasis ön tanılarıyla, frenulumun sağ tarafındaki mukozal alandan, yaklaşık 0.5 cm uzunluğunda yapılan insizyonel biyopsinin histopatolojik incelemesinde, hiperkeratoz, regüler akantoz, granüler tabakada belirginleşme, bazal tabaka harabiyeti, üst dermiste bant tarzında lenfosit infiltrasyonu ve melanin inkontinansı görüldü (Şekil 2). Tam kan sayımı, açlık kan şekeri, AST, ALT, ALP düzeyleri normaldi. HbsAg, anti-HbsAg, anti-HCV, negatif bulundu. Penil LP tanısı konulan hastaya %0.03 konsantrasyonda TT (Protopic® %0.03 Salbe) başlandı. İlaç 3 hafta süreyle günde 2 kez, 2 hafta süreyle günde bir kez olmak üzere toplam 5 hafta uygulandı. Her uygulama sonrasında yaklaşık 15 dakika süren hafif yanma hissinden başka herhangi bir yan etki görülmedi. Tedavinin 1. haftasında şikayetlerinde ve klinik görünümünde belirgin gerileme görülen hastanın lezyonu, 2. hafta sonunda tamamen kayboldu (Şekil 3). Takibinde, ilaç kesildikten sonra yaklaşık 3.5 ay kadar devam eden lezyonsuz bir süre sonunda nüks gelişimi gözlemlendi.

Tartışma

LP'ta, yakınmaların şiddeti ve lezyonların yaygınlığı tedaviyi yönlendirir. Kütanöz LP'ta birkaç yılda spontan remisyona beklenirken, mukozal LP lezyonlarının tedavisiye daha dirençli



Şekil 2. Histopatolojide, hiperkeratoz, regüler akantoz, hipergranüloz, bazal tabaka harabiyeti, üst dermiste bant tarzında lenfosit infiltrasyonu (HEX200).



Şekil 3. Tedavinin 2. haftasındaki klinik görünüm.

olduğu bilinmektedir (3). Tedavide ilk seçenek topikal ve sistemik kortikosteroidlerdir. Olgumuz, hastalığının orta ve yüksek potensli topikal kortikosteroidlere karşı direnç gösterdiğini ve elde edilen klinik iyileşmelerin kısa sürdüğünü, ayrıca intramüsküler triamsinolon asetonid tedavisinden 10 gün sonra nüks geliştiğini ifade ediyordu. Hastada kullanılan bu preparatlara karşı herhangi bir yan etki saptanmadı. Ancak, sık görülen nüksler ve kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımıyla ortaya çıkabilecek yan etkiler nedeniyle alternatif tedavi arayışına gidildi. Bilindiği gibi genital bölgede stratum korneum tabakasının ince olması nedeniyle topikal kortikosteroidlerin emilimi artmıştır (5,14). Buna bağlı olarak da atrofi gibi yan etkiler daha fazla görülür (5).

Takrolimus, “kalsinörin” inhibisyonu yoluyla başlıca T lenfositlerden sitokin salınımını engelleyerek antiinflamatuvar etki göstermektedir (15). Topikal kortikosteroidlerden farklı olarak dermal kollajen sentezini etkilemediğinden atrofi riski taşımamaktadır (15). Bu özellik intertrijnoz bölgeleri tutan bazı inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ilaca önemli bir avantaj sağlamaktadır (7). Yapılan çalışmalar, TT’un vulvovajinal (8) ve oral (6,9-13) erozif LP lezyonlarının tedavisinde etkili, güvenilir ve tolere edilebilir bir ajan olduğunu göstermiştir.

Kirtschig ve arkadaşları (8) % 0.1’lik TT’la tedavi ettikleri vulvovajinal erozif LP’lu 2 olgu bildirmişlerdir. Hastalık, haftada 3 kez uygulanan

tedaviyle, olgulardan birinde 8. hafta, diğerinde ise 12. hafta sonunda kontrol altına alınmıştır. Tedaviye ilacın dozu haftada bir kez uygulanmak üzere azaltılarak devam edilmiş ve 20 haftalık takipte nüks görülmemiştir. Olgumuzda daha düşük konsantrasyondaki (%0.03) ilacın, günde iki kez uygulanmasıyla, 2 hafta gibi daha kısa bir sürede remisyon elde edildi. Ancak, tedavinin azaltılarak 5. hafta sonunda kesilmesinden yaklaşık 3.5 ay sonra nüks gelişti. Bu üç olgu birlikte değerlendirildiğinde, genital LP’ta, %0.03’lük TT’un günde 2 kez uygulanmasıyla hızlı remisyon sağlanabileceği ve tedaviye haftada 1 kez devam etmekle de nükslerin engellenebileceği öngörülebilmektedir. Takrolimusun topikal kullanımına bağlı olarak en sık deride yanma hissi olmak üzere, sıklık sırasına göre grip benzeri semptomlar, baş ağrısı, deride iğnelenme, folikülit, alkol intoleransı, deri infeksiyonları, akne, hiperestezi ve kist gelişimi gibi yan etkiler görülebilmektedir (7). Kirtschig ve arkadaşlarının (8) bildirdikleri iki olguya benzer şekilde, olgumuzda da uygulama sonrası görülen kısa süreli yanma hissinden başka yan etkiye rastlanmadı. Aynı araştırmacıların (8) çalışmasında bakılan serum takrolimus düzeyleri olgulardan birinde $<1.5 \mu\text{g L}^{-1}$, diğerinde ise $4 \mu\text{g L}^{-1}$ bulunmuştur. Bu değerler organ nakli yapılan hastalarda istenilen terapötik konsantrasyon aralığından ($5-20 \mu\text{g L}^{-1}$) daha düşüktür. Benzer şekilde Olivier ve arkadaşlarının (9) bildirdikleri 100 ml distile suda 0.1 mg takrolimusla tedavi edilen erozif oral LP’lu 10 hastadan hiçbirinde ilacın serum düzeyi $1.5 \mu\text{g L}^{-1}$ ’yi aşmamıştır. Bu bildirimlerin aksine, erozif oral LP’lu hastaların %0.1 konsantrasyonda TT’la tedavi edildiği üç ayrı çalışmada (6,12,13) toplam 19 hastadan 8’inde serum takrolimus düzeyleri terapötik konsantrasyon aralığında bulunmuştur. Olgumuzda serum takrolimus düzeyi ölçülemedi. Ancak lezyonun erozif olmaması, tutulum yüzeyinin az olması ve kullanılan takrolimus konsantrasyonunun daha düşük (% 0.03) olması nedeniyle ilacın kanda terapötik konsantrasyonlara ulaşma ihtimali düşüktür.

Sonuç olarak, atrofi riski olmaması, kısa sürede tam tedavi ve uzun süreli remisyon sağlayabil-

mesi nedeniyle TT gelecekte, inatçı genital LP lezyonlarının tedavisinde kortikosteroidlere alternatif olabilecek gibi görünmektedir. Buradaki olgunun TT ile tedavi edilen ilk penil LP olması nedeniyle sunumu uygun bulunmuştur. Ancak ilacın immünoşüpresif etkisiyle uzun süreli kullanımlarında malinite geliştirebilme riskini (16) de gözönünde bulundurarak daha çok sayıda olgu ile yapılacak karşılaştırmalı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Boyd AS, Nelder KH. Lichen Planus. J Am Acad Dermatol 1991; 25:593-617.
2. Bankaoğlu A, Gökdemir G, Altunay İK, Köşlü A. Kutanöz liken planuslu hastalarda oral ve dış genital mukoza tutulumu. Türkderm 2003; 37:100-3.
3. Boyd AS. New and emerging therapies for lichenoid dermatoses. Dermatol Clin 2000; 18:21-9.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematopapulo-squamous Diseases. In: Dermatology. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000: 571-647.
5. Baumann L, Kerdel F. Topical Glucocorticoids. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Dermatology in General Medicine, 5th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1999: 2713-7.
6. Morrison L, Kratochvil FJ, Gorman A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. J Am Acad Dermatol 2002; 47:617-20.
7. Nghiem P, Pearson G, Langley RGL. Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2002; 46:228-41.
8. Kirtschig G, Van Der Meulen AJ, Ion Lipan JW, Stoof TJ. Successful treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with topical tacrolimus. Br J Dermatol 2002; 147:625-6
9. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. Arch Dermatol 2002; 138:1335-8.
10. Rozyycki TW, Rogers RS, Pittelkow MR, McEvoy MT, el-Azhary RA, Bruce AJ, Fiore JP, Davis MDP. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. J Am Acad Dermatol 2002; 46:27-34.
11. Lener EV, Brieva J, Schachter M, West LE, West DP, el-Azhary RA. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. Arch Dermatol 2001; 137:419-22.
12. Vente C, Reich K, Rupperecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. Br J Dermatol 1999; 140:338-42.
13. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. J Am Acad Dermatol 2002; 46:35-41. Shupack JL, Washenik K, Pak GH. Principles of Topical Therapy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Dermatology in General Medicine, 5th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1999; 2707-13.
15. Nasr IS. Topical tacrolimus in dermatology. Clin Exp Dermatol 2000;25:250-4.
16. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. Br J Dermatol 2003; 149:960-7.

Geliş Tarihi: 20.02.2004

Yazışma Adresi: Dr.Fatih GÖKTAY
Selimiye iskele cad. Şenay apt. 68/8
Üsküdar, İSTANBUL

¶Bu olgu, Harbiye Askeri Müze ve Kültür Sitesi'nde yapılan "Dermatoloji 2003" kongresinde poster olarak sunulmuştur.