

Pimekrolimus %1 Krem ile Genital Liken Sklerozusun Tedavisi

The Treatment of Genital Lichen Sclerosus with Pimecrolimus 1%: Case Report

Dr. İleriş Oğuz TOPAL,^a
Dr. Havva ERDEM^b

^aDermatoloji Kliniği,
Ok Meydanı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul
^bPatoloji AD,
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bolu

Geliş Tarihi/Received: 07.12.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 02.03.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İleriş Oğuz TOPAL
Ok Meydanı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
drileris@yahoo.com

ÖZET Liken sklerozus (LS), 6. aydan geç erişkin döneme kadar ortaya çıkabilen etiyojisi bilinmeyen inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık genellikle anogenital bölgeyi etkiler. Lezyonlar çoğunlukla asemptomatiktir, fakat kaşıntı veya yanma gibi rahatsızlıklara yol açabilir. LS çocukluk çağında nadirdir ve kız çocukları arasında daha yaygındır. Çocuklarda hastalık cinsel istismarda görülen değişikliklerle karışabileceği için doğru tanıda gecikmeye yol açabilir. Anogenital LS tedavisinde topikal steroidlerin kullanımı çok etkilidir. Ancak topikal steroidler, özellikle anogenital bölge gibi atrofi eğilimli bölgelerde tedavi sırasında deri atrofisi ve telenjektazilere yol açabilir. Bu nedenle özellikle çocuk hastaların tedavisinde daha güvenli terapötik seçenekler gereklidir. Son zamanlarda genital LS’de topikal kalsinörin inhibitörlerinin etkinliği gösterilmiştir. Biz bu yazımızda, pimekrolimus krem ile önemli klinik ve subjektif iyileşme gösteren genital LS’li 7 yaşında bir olgu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Vulvar liken sklerozu; pimekrolimus; kalsinörin

ABSTRACT Lichen sclerosus (LS) is inflammatory disorder of unknown etiology that affects patients 6 months of age to late adulthood. It usually affects anogenital region. The lesions are generally asymptomatic, but may cause discomfort with itching and pain. LS is uncommon in childhood, and it is more common among girls. In children, the disorder may be confused with changes seen in sexual abuse, leading to delay in appropriate diagnosis. The use of topical steroids is very effective the management of anogenital LS. But topical corticosteroids may causes skin atrophy, telangiectasia especially when treating atrophy-prone sites such as anogenital region. Because of that, safer therapeutic options are required, especially in the treatment of children. The efficacy of topical calcineurin inhibitors has been demonstrated for genital LS recently. Here, we present a case of a 7-year-old girl with genital lichen sclerosus who showed great clinical and subjective improvement with pimecrolimus cream.

Key Words: Vulvar lichen sclerosus; pimecrolimus; calcineurin

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2011;21(2):87-90

Liken sklerozus (LS), deri ve mukozalarda görülen tipik olarak vulva (veya penis) ve anüsü etkileyen kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır.¹ İlk olarak 1887’de Hallopeau tarafından tanımlanmıştır. Son yıllarda otoimmün bir hastalık olduğu ileri sürülmektedir. Vitiligo, morfea ve bazı tiroid hastalıkları ile birlikte görülebilmektedir.²

Hastalık genellikle 40 ila 60 yaş arası kadınları etkilemesine rağmen genç kız ve erkeklerde de bildirilmiştir. Kadınlar erkeklere oranla 6 ila 10 kat daha sık etkilenmektedir.^{1,3} Kadınlarda vulva ve perineal bölgeler, er-

keklerde ise gland penis, penis shaftı ve skrotum tutulumu olur.³

LS çocuklarda oldukça nadirdir. Çocuk olguların %70'inde hastalık 7 yaşından önce başlar.² Tedavide sıklıkla topikal steroidler kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Biz burada, topikal pimekrolimus ile tedavi ettiğimiz genital LS'i 7 yaşında bir çocuk olgu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

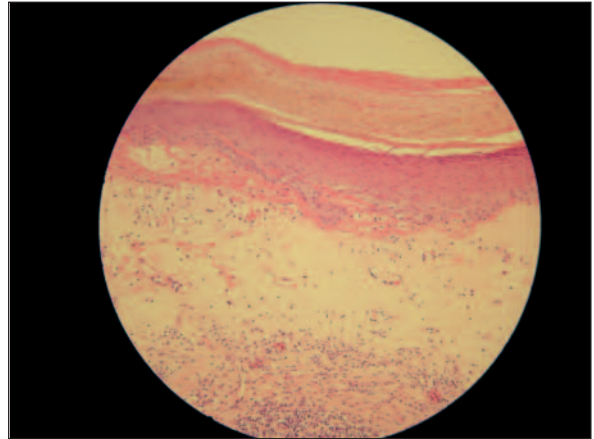
Yedi yaşında bir kız çocuğu genital bölgesinde 4 yıldır mevcut olan kaşıntı ve yanma şikâyeti ile kliniğimize getirildi. Hasta 4 yıldır çeşitli dermatoloji uzmanlarına başvurmuştu. Mantar enfeksiyonu düşünülerek çeşitli topikal antifungal tedaviler verilmiş ancak şikâyetlerinde gerileme olmamıştı. Hastanın yıllar içerisinde semptomları giderek artmıştı. Zaman zaman vulvar bölgede kanamalar meydana geliyordu. Hasta çamaşırında lekelenmeler meydana geldiğini ifade ediyordu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı.

Dermatolojik muayenesinde genital bölgede labia majorleri içine alan ve perianal bölgeye uzanan porselen benzeri beyaz atrofik plaklar görüldü. Ek olarak plak üzerinde purpurik ve hemorajik alanlar dikkati çekti (Resim 1). Klinik muayenede ön planda genital LS düşünüldü.

LS ve liken simpleks kronikus ön tanısı ile hemorajik bölgeyi de içine alan bir adet "punch" biyopsi örneği alındı. Histopatolojik değerlendirmede epidermal atrofi, ortokeratoz, fokal parakeratoz üzerinde serbest kanamanın olduğu alanlar, dermiste seröz sıvının mevcut olduğu alanlar, lenfatik dilatasyon, stromal ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü (Resim 2). Rutin laboratuvar tetkikleri normal olan hastada sistemik muayene doğaldı. Cinsel istismarı ekarte etmek amacıyla psikiyatrik değerlendirme istendi ve herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastaya bu klinik ve histopatolojik bulgular ile genital LS tanısı konularak topikal %1 pimekrolimus krem sabah/akşam başlandı. Hastanın iki ay sonraki kontrolünde semptomların azaldığı, hemorajik ve purpurik alanların kaybolduğu tespit edildi (Resim 3). Hasta üç



RESİM 1: Vulvar ve perianal bölgede porselen beyaz atrofik plaklar, purpurik alanlar görülüyor.



RESİM 2: Epidermal atrofi, ortokeratoz, fokal parakeratoz üzerinde serbest kanamanın olduğu alanlar, lenfatik dilatasyon, stromal ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu (HE, x200).

aya kadar takip edildi. Semptomlarda tekrarlama olmadı. Herhangi bir nüks görülmedi.

TARTIŞMA

LS 6. aydan itibaren geç erişkin döneme kadar tüm yaş gruplarını etkileyebilen kronik bir hastalıktır. Çocukluk çağında başlangıç olguların %10 ila 15'inde görülmektedir. Kız/erkek oranı 10/1'dir.⁴

LS genellikle genital bölgeyi etkiler. Erişkin dönemde kadınlarla kız çocuklarında vulvar bulgular farklı olabilir. Kız çocuklarında purpura ve kanamalar daha sık görülür. Ayrıca bu yaşlarda defekasyon güclüğü, ağrı, disüri, perineal pruritus da olabilmektedir.^{1,4}



RESİM 3: Topikal %1 pimekrolimus kullanımından iki ay sonraki görünüm.

Vulvar LS'li çocuk hastalardan oluşan bir vaka serisinde olguların %70'inde kaşıntı ve ağrı en sık rastlanılan semptomlar olarak bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada kaşıntı, olgularda en sık semptom (%78) olarak bulunmuş ayrıca konstipasyon ve diğer gastrointestinal şikâyetler de sık olarak (kanama, ağrılı fissür vb.) saptanmıştır.⁵

Çocuklarda vulvar ve perianal purpura, erozyon, fissürler gibi LS bulguları cinsel istismar bulguları ile karıştırılabilir. Özellikle skar geliştiğinde ve enfeksiyonlar meydana geldiğinde bu olasılık artar. Bununla beraber cinsel istismar ve LS birlikte görülebilmektedir. Cinsel istismara bağlı gelişen travma ve enfeksiyonlar köbner fenomenine yol açarak LS lezyonlarının gelişimine zemin hazırlayabilir. Çocuklarda LS'nin vulvovajinit, psoriasis, egzama, vitiligo gibi hastalıklarla da ayırıcı tanısı yapılmalıdır.^{2,4,6}

Çocukluk çağındaki olguların yarısında menarşla birlikte involüsyon olur. Hastalığın ne kadar erken başlarsa resolüsyon olasılığının o kadar yüksek olacağı ileri sürülmüştür.⁷ Genital LS'de skuamöz hücreli karsinom gelişebileceği bilinmektedir. Ancak erken tanı ile bu riskin azaltılıp azaltılamayacağı konusunda çelişkili yayınlar bulunmaktadır.⁷ Bununla birlikte erken tanı ile skar riskinin önlenebileceği söylenmektedir.⁸

LS tedavisinde potent topikal steroidler yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle potent kortikosteroidlerin lezyonlarda önemli ölçüde gerilemeye

neden olduğu ve semptomları yatıştırdığı saptanmıştır. Ayrıca skatrisleşmeyi önleyebileceği de söylenmektedir.⁴ LS'de diğer tedavi seçenekleri arasında topikal testosteron, progesteron ve östrojen preparatları yer alır. Ancak virilizasyona neden olabileceği için topikal testosteron kullanılmamaktadır. Topikal progesteronun pediatrik hastalarda kullanımı sınırlıdır. Topikal retinoidler yararlı olabilmesine rağmen irritasyon yapabilmektedir ve uzun süreli tedavi gerektirir.^{2,4} Genital LS'de ultrapotent steroid kullanımı etkili olmasına rağmen tedavi sonlandırılmasını takiben nüksler gelişmektedir. Ayrıca steroidlerin özellikle atrofi ve telenjektazi gibi yan etkilere neden olabileceği bilinmektedir. Bu faktörler kullanımı kısıtlamaktadır.⁴

Pimekrolimus T hücre ve mast hücre aktivasyonunu engelleyen kalsinörin inhibitörüdür ve son yıllarda atopik egzama, fleksural psoriasis, liken planus ve vitiligo gibi bazı dermatolojik hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır.⁸ Pimekrolimus ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri immünsüpresif ve antiinflamatuvar etkiler göstermektedir. Pimekrolimus T hücre proliferasyonunu inhibe etmesinin yanı sıra mast hücrelerinden sitokin sentezini engeller. Özellikle T hücrelerinden interlekin 2 ve proinflamatuvar sitokin salınımını engellemektedir. Ayrıca kalsinörin inhibitörlerinin duysal sinir liflerinden nöropeptid salınımını azalttıkları gösterilmiştir. Bu etkilerinden dolayı kaşıntıyı engelledikleri düşünülmektedir.⁸

Genital LS'de kalsinörin inhibitörü kullanımı ile ilgili yakın zamanda başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Genital LS'de Matsumo ve ark. tarafından kalsinörin inhibitörü kullanılmıştır. Topikal steroidlere dirençli vulvar LS'li 5 yaşında bir kız çocuğunda %0.03 takrolimus merhem günde bir kez kullanılmış ve lezyonlar 14 haftalık takip sonrası gerilemiştir. Bu olgu düşük konsantrasyonda takrolimusla tedavi edilen ilk pediatrik vulvar LS olgusu olarak bildirilmiştir.⁹ Böhm ve ark. anogenital LS'li 3 prepubertal kız hasta ve 3 erişkin olmak üzere 6 hastada %0.1'lik takrolimus merhem kullanmış ve tüm hastalarda tam remisyon elde etmişlerdir.¹⁰ Boms ve ark. yaşları 4 ila 9 arasında değişen, dört prepubertal dönemdeki geni-

tal LS'li hastada %1'lik pimekrolimus krem kullanmış ve 3 ay sonunda kaşıntı, ağrı gibi semptomların kaybolduğunu sklerozda ise sınırlı oranda gerileme olduğunu saptamışlardır.⁸ Yakın zamanda Goldstein ve ark., topikal steroid kullanımı sonrası nüks gelişen genital LS'li 10 yaşında bir kız çocuğunda pimekrolimus krem tedavisinin etkili olduğunu bildirdiler.¹¹ Yine Goldstein ve ark.nın bildirdiği dört olgudan oluşan LS'li vaka serisinde %1 pimekrolimus kullanılmış ve 3 ay sonunda hastaların üçünde vulvar kaşıntı ve yanma gibi semptomların kaybolduğu görülmüştür.¹²

Ülkemizden İşçimen ve ark. vulvar LS'i olan ve takrolimus ile tedavi ettikleri pediatrik bir olgu bildirmişlerdir. %0.03 takrolimus kremi 12 hafta boyunca uyguladıkları hastada fissür, purpura, genital kanama gibi bulguların 3 ay sonunda kaybolduğunu görmüşler ve takrolimusun etkili olduğunu saptamışlardır.¹⁰ Yayımlanan olgulara benzer şekilde olgumuzda %1 pimekrolimus krem kullanımı

ile tedavinin ikinci ayında semptomların ve bulguların kaybolduğunu gözlemledik.

Yapılan çalışmalarda topikal pimekrolimusun yanma, irritasyon, kaşıntı gibi yan etkilere neden olabileceği saptanmıştır. En sık yan etkiler olarak %14.2 oranında uygulama yerinde yanma, %10.2 oranında kaşıntı bildirilmiştir. Nadiren follikülit gibi deri enfeksiyonları, enfekte dermatit gelişebilir. Ancak topikal pimekrolimus kullanımının atrofiye neden olmadığı ve çocuklarda iyi tolere edildiği için güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.¹³ Biz olgumuzda krem kullanımına bağlı herhangi bir yan etki gözlemedik.

Sonuç olarak, kalsinörin inhibitörleri genital LS'de kaşıntı ve ağrı gibi semptomların gerilemesini; fissür, purpura gibi klinik özelliklerin rezolüsyonunu sağlamaktadır. Bu nedenle pimekrolimus krem çocuklarda güvenli, iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olup yararlı terapötik bir alternatif olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- Odom RB, James WD, Berger TG. Lichen planus and related conditions. *Andrews' Diseases of the Skin*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.280-3.
- Neill SM. Vulvovaginitis and lichen sclerosus. In: Harper J, Orange A, Prase N, eds. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 2000. p.1503-9.
- Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(3): 393-416.
- Garzon MC, Paller AS. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of childhood genital lichen sclerosus. *Arch Dermatol* 1999;135(5): 525-8.
- İşçimen A, Kote E, Demirkesen C. Low-concentration topical tacrolimus ointment in the treatment of vulvar lichen sclerosus in a child. *J Turk Acad Dermatol* 2008;2(3):82302c.
- Wood PL, Bevan T. Lesson of the week child sexual abuse enquiries and unrecognised vulval lichen sclerosus et atrophicus. *BMJ* 1999;319(7214):899-900.
- Aquilina C, Viraben R. Rapid onset of acute carcinoma of the glans penis arising three years after a lichen sclerosus *Eur J Dermatol* 2005;15(6):497-9.
- Boms S, Gambichler T, Freitag M, Altmeyer P, Kreuter A. Pimecrolimus 1% cream for anogenital lichen sclerosus in childhood. *BMC Dermatol* 2004;4(1):14.
- Matsumoto Y, Yamamoto T, Isobe T, Kusunoki T, Tsuboi R. Successful treatment of vulvar lichen sclerosus in a child with low-concentration topical tacrolimus ointment. *J Dermatol* 2007;34(2):114-6.
- Böhm M, Frieling V, Luger TA, Bonsmann G. Successful treatment of anogenital lichen sclerosus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003;139(7):922-4.
- Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17(1):35-7.
- Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus: a report of 4 cases. *J Reprod Med* 2004;49(10):778-80.
- Kirsner RS, Heffernan MP, Antaya R. Safety and efficacy of tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream in the treatment of patients with atopic dermatitis previously treated with corticosteroids. *Acta Derm Venereol* 2010;90(1):58-64.