



DSOG

Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik

Kliniske guidelines ~ Gynækologi

Lichen Planus

Forfattere

Susanne Christau Og Lisbeth Mørup

Korrespondance

Susanne Christau

sus.christau@dadlnet.dk

Status

Første udkast:

Maj 2004

Diskuteret på Hindsgavl mødet:

September 2004

Korrigeret udkast:

Juni 2005

Endelig guideline:

Guidelines skal revideres senest:

Indholdsfortegnelse

Indledning

side 2

Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.

side **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**

Litteratursøgningsmetode

side 2

side **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**

Lichen Planus

side 2

side **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**

side **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**

side **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**

side 6

Referencer

Appendiks

side **Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**

Indledning

Baggrund

Lichen Planus er en mucocutan hudlidelse som behandles indenfor flere specialer. Mange læger kender ikke sygdommen.

Definitioner

Lichen Planus er en kronisk hudlidelse, som kan optræde på hud og slimhinder incl. i vulva og vagina.

Afgrænsning af emnet

Diagnostik og behandling er begrænset til vulva og vagina.

Litteratursøgningsmetode

Der er søgt systematisk på Medline frem til 2004, fortrinsvis for litteratur efter 1990. Søgesproget har været engelsk. Søgeord. Lichen Ruber, Lichen Planus og Lichen Ruber Planus. Der er lagt vægt på at finde de meget få prospektive studier samt mulige behandlingsstudier.

Lichen Planus

Problemstilling

Indledning:

Lichen Planus, tidligere benævnt Lichen Ruber. Sygdommen er første gang beskrevet i 1869, men ikke nævnt i nogen gynækologisk litteratur førend i 1940'erne (1)

Lichen Planus kan involvere huden, negle, slimhinder i mund og i vulva/vagina, sjældnere i anus, esophagus, conjunctiva, ører, blære, næse, larynx og mave.

Op til 65% af pt. med kutan Lichen Planus har en eller anden form for slimhindeaffektion i mundhulen, og involvering af vulva er beskrevet hos 51%. Forandringerne i mundslimhinden kan forekomme samtidig med de genitale læsioner eller uafhængigt heraf. (1,2,3)

Kutan LP indebærer ikke større risiko for malignitetsudvikling, men ulcerationer i mundhulen specielt hos mænd og vulvalæsioner hos kvinder kan undergå malign udvikling. (1)

Prævalens:

Prævalensen af genital Lichen Planus er ukendt. Micheletti et al. rapporterede LP forandringer hos 125 patienter blandt i alt 3350 (3,7%) kvinder, som fik taget en biopsi fra vulva i perioden 1986 til 1999 i Vulvaklinikken i Torino. (3) Andre – i artikler fra hh. 1957 og 1961- har rapporteret, at patienter med LP udgør omkring 1% af patienter set i hudklinikker. Alderspredningen er fra 18-78 år, dog er mere end 2/3 af kvinderne i alderen 30-60 år med en medianalder på 50 år. (2) LP optræder som regel ikke i barnealderen.

I Michelettis materiale ses de orale forandringer at komme før de genitale hos 33,6 %, mens de hos 43,7 % kommer samtidig. 18,5 % har også kutane manifestationer. Hos 22,7 % sås lidelsen kun genitalt. (3)

Risiko for malignitetsudvikling er ukendt, men øget. (4)

Ætiologi:

Lichen Planus menes immunologisk medieret.

Der ses infiltration af T- lymfocytter. Hvorvidt processen er udløst af virus eller et andet antigen ved man ikke. Lymfocytinfiltrationen forårsager opløsning af keratinocytterne, hvilket fører til produktion af cytokiner, medførende en "graft-versus host reaktion". Den

udløsende faktor kendes sjældent. (1,4)

Der ses genetiske faktorer i patogenesen. Det tyder på at den er koblet til bestemte HLA gener. (5,6)

Klinik:

På huden manifesterer LP sig som flade, glinsende polygonale papler ofte med violet skær. Lokalisation er sædvanligvis på underarmenes indersider og underbenenes forsider. Kløe forekommer ofte. 85 % forsvinder indenfor 18 mdr. (4)

I munden er gingiva ofte rød med et hvidt kniplingslignende netværk. Evt. med ulcerationer. Der er ofte svie og brænden, men det kan være symptomfrit.

Ptt. klager over brændende, sviende, kløende slimhinder, blødning ved samleje og dyspareuni.

Genital LP forekommer hos kvinder i 3 former: med mindre papler på labia majora, i en hypertrofisk form og en erosiv.

Ved den hypertrofiske er der hvide hypertrofiske områder med sprækker og erosioner.

I den erosive form ses karakteristisk hørjøde slimhinder i vestibulum og/ eller vagina med varierende grad af erythem, atrofi og erosioner. Et hvidligt netværk på intakt epitel kan forekomme i randzonerne. Slimhinden i vagina bliver erythematøs og stedvis atrofisk eller eroderet med varierende grad af adhærencedannelse og stenosering. Der kan ses en deskvamativ vaginit med rigeligt gulligt fluor. (1,2,7,8). Forandringerne se sjældent i perineum og omkring anus.

Diagnose:

Stilles på det kliniske billede samt histopatologisk ved stansebiopsi.

Mikroskopi af vaginalsekret viser mange umodne pladeepitelceller (i svære tilfælde ingen overhovedet) samt mange leukocytter.

Histopatologi:

Der ses en tynd epidermis med hyperkeratose og eventuelt parakeratose, samt subepidermalt kraftig inflammation med histiocytter, plasmaceller og hovedsageligt lymfocytter, som når helt op til basalcellelaget. Degenerative keratinocytter (Civatte legemer) kan ses i det basale lag. (4) Afhængigt af hvor biopsien tages, kan der være mere eller mindre specifikke forandringer. Dette kan føre til usikkerhed med hensyn til diagnosen, hvis man baserer den udelukkende på histologi.

Differentialdiagnoser

Bulløse lidelser såsom Pemphigus, Pemphigoid og Bulløs erythema multifforme. Behcet´s sygdom, Mb. Crohn og andre infektiøse lidelser er som regel mere afgrænsede. Den hypertrofiske form kan være svær at skelne fra Lichen Sclerosus, og de 2 lidelser er da også beskrevet at

" overlappe" hh. være til stede samtidigt. Ved LP angribes som hovedregel vestibulum og vagina, mens Lichen Sclerosus ej afficerer vagina og kun sjældent mundhulen. Perineum og perianalregionen er oftest ikke involveret ved Lichen Planus modsat ved Lichen Sclerosus.

Associerede lidelser:

Anden autoimmun sygdom menes overrepræsenteret ved Lichen Planus, og hypothyreose nævnes også i lærebøger. Sygdomme der nævnes i forbindelse med LP inkluderer Colitis ulcerosa, Alopecia areata, Vitiligo, Dermatomyositis, Morphea, Lichen Sclerosis og Myasthenia gravis.

Også Hepatitis C, kronisk aktiv Hepatitis og primær biliær Cirrhose har været nævnt, men sammenhængen er langt fra sikker.

Behandling:

Behandlingen af Lichen Planus er vanskelig, og der synes ikke at være en enkelt effektiv terapi.

Nedennævnte behandlinger baserer sig på enkeltforfatteres erfaringer og til en vis grad på viden om patofysiologien.

A. Symptomatisk behandling

Til at lindre de umiddelbare gener kan man anvende en fedtcreme, f.eks Locobase

fedtcreme. Den er vandbaseret og har et pH på 4. Olier (f. eks jordnødde- eller olivenolie) kan lindre friktion og irritation. Lokal lidocain gel kan midlertidigt lindre smerte. Man skal imidlertid være opmærksom på, at lokale midler kan medføre kontaktallergi.

Orale analgetica og lavdosis antidepressiva kan være nødvendige, og sekundær infektion skal behandles. Psykologisk støtte er overordentlig vigtig.

B. Kausal behandling

Da ætiologien er ukendt, findes der ingen egentlig kausal behandling, men ud fra formodningen om, at sygdommen er immunologisk medieret har man forsøgt behandlinger dels med steroider, dels med immunsupprimerende stoffer.

De fleste studier er foretaget på små patientmaterialer oftest som ukontrollerede forsøg. Der er således ikke fundet større randomiserede, kontrollerede undersøgelser af behandling af LP i vulva. Dog foreligger der omfattende "evidence-based" analyse af LP, som overvejende beskæftiger sig med behandlinger af LP i hud og mundslimhinden. (19) Man kan vel nok tillade sig til en vis grad at analogisere til lidelsen i vulva og vagina.

Lokalbehandling med steroid.

Lokal behandling med et gruppe IV steroid er primær behandling. Påsmøres 1 gang dagligt i 4 -6 uger, herefter aftrappes til 2 gange om ugen over nogle mdr. I ovennævnte studie (19) er der fundet et bedre respons ved steroidbehandling end Placebo. Der er dog stor recidivfrekvens efter behandlingsophør hos de ptt. der primært har effekt.

Vaginal administration af 10 mg Prednisolon suppositorier er i ukontrollerede forsøg vist at have effekt. Der var subjektiv bedring i 81 %, men den seksuelle aktivitet og vaginlstenosen var ikke forbedret(9,10).

Suppositorierne oplægges i vagina 2 x dagligt i 2 måneder. Herefter aftrapning med 1 x dagligt 2 gange om ugen i 2 mdr. Ved symptomophør evt. tidligere aftrapning.

Suppositorierne kan fås magistret på Skanderborg apotek. Evt. via sygehusenes centralapoteker.

Korte behandlinger med perorale steroider kan afhjælpe kløe og inducere remission i svære tilfælde. Der er dog ikke fundet kontrollerede studier, som har vist effekt.

Retinoider (A- Vitamin derivater):

Oversigtsarbejdet (19) nævner en række undersøgelser, som tyder på effekt af retinoider, men de er enten ukontrollerede eller har meget små materialer, og der nævnes en række bivirkninger.

Immunosuppressive stoffer

Indenfor de senere år er rapporteret effekt af Tacrolimus (Protopic) salve 0,1%.

Tacrolimus er et immunosuppressivt stof anvendt ved organtransplantation. I tre kauistikker har man behandlet henholdsvis tre(11), to(12) og en patient (13).

Salven masseres ind i huden(slimhinden) 2 gange dagligt i 1 uge, 1 gang dagligt i 1 uge, herefter 1 x dagligt 3 gange om ugen i flere mdr. (11) Der kan suppleres med 2 g i vagina ved anvendelse af en vaginal applikator 3 gange om ugen. Nogle har også brugt en mere usikker dosering ved at lade pt. komme det op i vagina med fingrene. (handske på hånden.)

Pimecrolimus (Elidel) 1% er mest kendt for sin anvendelse ved Atopisk Dermatit. Det er brugt i få mindre studier hos LP ptt. Ved en kongres rapporteredes om et ukontrolleret studie, hvor , man behandlede 12 ptt. 8 fik komplet remission og 1 partielt. 3 ptt. tålte ikke behandlingen pga. lokalirritation. (16)

Salven masseres ind i de angrebne områder 2 gange daglig. Appliceres i vagina 2 gange daglig i 4 uger ved at tage det på en behandsket finger og føre det op. Pt. kontrolleres efter 4-6 uger.

Der ses ikke hud/slimhindeatrofi ved anvendelse af Pimecolimus.

I et studie fra 2001(14) fik 4 ptt.(heraf tre kvinder, to med vaginal LP) alle en bedring efter flere uger ved behandling med Methotrexat 10-15 mg/uge suppleret med steroid. Forfatterne konkluderer at der var betydelig bedring uden bivirkninger og foreslår at der udføres kontrollerede forsøg.

I et studie fra 1996 har 2 ptt. haft effekt af Azathioprine (Imurel) på orale og kutane symptomer. (15)

Andre behandlinger, der har været forsøgt, er bl.a. PUVA (Psoralen med ultraviolet stråling), Cyclophosphamid, Cyclosporin, Griseofulvin og Dapson.
Ingen behandlinger resulterer imidlertid i langtidsremission.

Det er ofte nødvendigt med dilatationsbehandling af vagina ved sværere stenoser, som umuliggør samleje. Vaginaldilatatorerne kan med fordel indsmøres i Ovestincreme.

Kirurgi, som tidligere blev anvendt hovedsageligt i tilfælde, hvor man ikke havde erkendt diagnosen, fører oftest til yderligere ardannelse og stenosering. (1)

Kontrol:

For at støtte patienten,

For at justere behandlingen.

For at diagnosticere evt. malign udvikling.

(

Resumé af evidens

1.	Lokalbehandling med steroid gav bedre resultat end Placebo	I b
2.	Lokalbehandling med Hydrocortisonsuppositorier i vagina gav subjektiv bedring hos 81 %	I I a
3.	Lokalbehandling med Tacrolimus (Protopic) har vist god effekt i enkelttilfælde (kasuistikker)	I V
4.	Lokalbehandling med Pimecolimus (Elidel) har vist god effekt i enkelttilfælde (kasuistikker)	I V
5.	Universel Methotrexat (Imurel) har i kasuistikker vist effekt som supplement til lokal steroid behandling.	I V
6.	Vaginal dilatation har i kasuistikker vist god effekt som supplement til Tacrolimus.	I V

Kliniske rekommandationer

1.	Grundig anamnese inkl. evt.allergier	C
2.	Almen klinisk undersøgelse inkl. us af hud og mundhule	C
3.	GU med grundig inspektion af vulva og vagina samt mik. af vaginalsekret	C
4.	Stansebiopsi til interesseret patolog	C
5.	Generne lindres symptomatisk med Locobase	D
6.	Lokalbehandling med gr. IV steroid f.eks Dermovat salve daglig i 4-6 uger, herefter aftrapning til 2 gange om ugen i nogle mdr.	A
7.	Lokalbehandling med Prednisolon suppositorier 10 mg i vagina 2 x daglig i 2 mdr, herefter aftrapning til 1 x daglig to x om ugen i 2 mdr. i	B
8.	Lokalbehandling med Tacrolimus 0,1% kan forsøges. Påsmøres 2 gange daglig i 1 uge, herefter 1 gang daglig i 1 uge og 1 gang daglig 3 x om ugen i flere mdr.	D

Lichen Planus	
Evt. indføring i skeden.	
9. Lokalbehandling med Pimecrolimus 1 % kan forsøges. Påsmøres 2 gange daglig på hud/slimhinde og indføres 2 gange dagligt i vagina i 4-6 uger.i	D
10. Undgå så vidt muligt kirurgi	D

Referencer

1. Lewis F.M. Vulval lichen planus. Br J Dermatol 1998;138:569-75
2. Rogers R.,Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions. Dermatol Clin 2003;21:91-9
3. Micheletti L, Pretti M,Bogliatto F
Vulval lichen planus in the practise of a vulval clinic
Br J Dermatol 2000;143(6):1349-50
4. Chuang T., Stitle L. Lichen planus
www.emedicine.com/derm/topic233.htm
5. Carcassi C et al . “The HLA-DRBI 0101 allele is responsible for HLA.... Eur J Imm 1994;21(6):425-9
6. Roitberg-Tambur A et al. Serologic and molecular analysis of the HLA system....Tissue Antigens 1994 ;43(4):219-23
7. Eisen D. The Vulvovaginal-Gingival Syndrome of Lichen Planus: The Clinical Characteristics of 22 patients. Arch Derm 1994;130:1379-1382
8. SFOG. Vulvasjukdomar; Rapport nr. 48 2003
9. Mann M S, Kaufman R H.Erosive lichen planus of the vulva
Clin Obstet Gynecol 1991;34(3):605-13
10. Treatment of vulvovaginal lichen planus with vaginal hydrocortisone suppositories Obstet Gynecol 2002;100(2): 359-362
11. Lotery H.,Galask R. Erosive Lichen Planus of the Vulva and Vagina (case reports)
Obstet Gynecol 2003;101(5,part 2) Supplement 1121-25

12. Kirtschig G, Van Der Meulen AJ, Lipan I, Stoff JW & T. Successful treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with topical Tacrolimus Br J Dermatol Vol 2002,147(3):625-6

13. Lener E.V et al. Successful treatment of Erosive Lichen Planus with topical Tacrolimus. Arch Dermatol 2001;137:419-422

14. Nylander Lundqvist E, Wahlin YB, Hofer P-Å. Methotrexate supplemented with steroid ointments for the treatment of severe erosive Lichen Ruber. Acta derm venerol 2002;82: 63-64

15. Lear J.T, English JSC. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine. Clin Exp Dermatol 1996;21:56-57

16. Lonsdale-Eccles A.A et Velangi S: Topical Pimecolimus in the treatment of genital Lichen Planus. ESSVD kongres Torino 2004

17. Lim SJ, Love EW. Steroid-free pimecrolimus (Elidel) for monotherapy of Lichen Planus. J Drugs Dermatol. 2004;3(5):563-4

18. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003; 17(5):493-503

19. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of Lichen Planus. Arch Dermatol 1998;134:1521-1530