

Ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χορήγηση τοπικού αναστολέα της καλσινευρίνης (Pimecrolimus), σε ασθενή 11 ετών με σκληροατροφικό λειχήνα του αιδοίου

Σωτηρίου Ε.
Φωτιάδου Χ.
Απάλλα Ζ.
Πατσατσά Α.
Σωτηριάδης Δ.

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Ο σκληροατροφικός λειχήνας του αιδοίου είναι μια χρόνια, άγνωστης αιτιολογίας δερματοπάθεια που απαντάται σε νεαρά κορίτσια, συνηθέστερα πριν την ηλικία της εμμηναρχίας. Παρά το γεγονός ότι τα ισχυρά τοπικά στεροειδή θεωρούνται, σήμερα, θεραπεία εκλογής για τη νόσο, υπάρχει έντονος προβληματισμός για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να δημιουργήσει η παρατεταμένη χορήγσή τους στα παιδιά. Παρουσιάζουμε την περίπτωση 11χρονης ασθενούς με σκληροατροφικό λειχήνα αιδοίου, η οποία αντιμετωπίστηκε με τον τοπικό αναστολέα της καλσινευρίνης Pimecrolimus με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η ανοσοτροποποιητική δράση του Pimecrolimus επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής της πρώιμης ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη παθογένεση της νόσου. Τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στη χρήση του Pimecrolimus στο σκληροατροφικό λειχήνα είναι ενθαρρυντικά αν και η εκπόνηση μελετών με μεγάλο αριθμό ασθενών είναι αυτή που θα καθορίσει τη θέση του Pimecrolimus στη θεραπεία του σκληροατροφικού λειχήνα των γεννητικών οργάνων.

Favourable Response in an 11 year-old Patient with Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus Treated with a Topical Calcineurin Inhibitor.

Sotiriou E., Fotiadou Ch., Apalla Z., Patsatsi A., Sotiriadis D.

Summary

Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) is a chronic cutaneous disorder, of unknown aetiology, which affects rather frequently the vulva of premenarchal girls. Superpotent topical corticosteroids are considered as the most effective treatment for the disease. However, there are serious concerns about the potential side-effects associated with the repeated applications of these topical agents, especially in the case of children. We report the case of a premenarchal, 11-year-old girl with lichen sclerosus of the vulva, who was treated with Pimecrolimus, a topical calcineurin inhibitor, and showed satisfactory remission of the disease. Pimecrolimus is a topical immunomodulatory agent which inhibits the early T-lymphocyte activation and therefore it can be quite effective, since lichen sclerosus is considered a T-cell mediated disease. Studies in large number of patients should be performed in order to determine the safety and efficacy of Pimecrolimus ointment in the treatment of vulvar LSA.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Σκληροατροφικός λειχήνας έξω γεννητικών οργάνων, τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης, Pimecrolimus

KEY WORDS • Vulvar lichen sclerosus et atrophicus, topical calcineurin inhibitors, Pimecrolimus

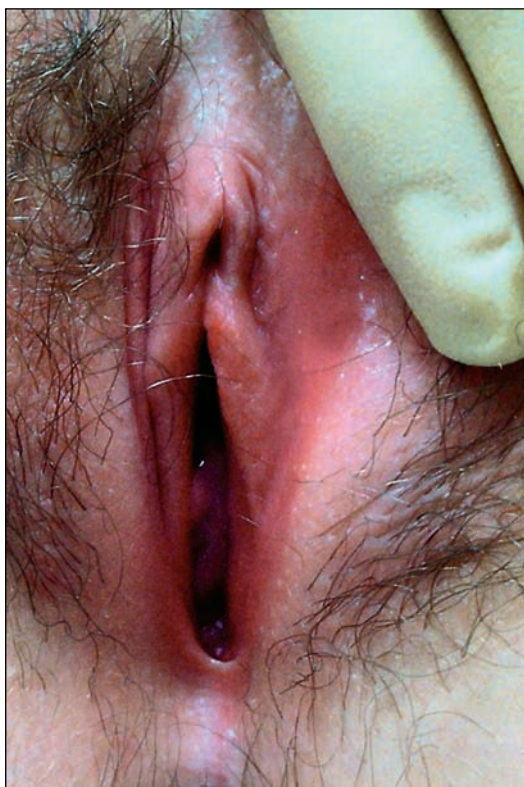
Ο σκληροατροφικός λειχήνας είναι μια αγνώστου αιτιολογίας, χρόνια δερματοπάθεια που συχνά προσβάλλει τα έξω γεννητικά όργανα κοριτσιών συνθηθέτερα πριν την ηλικία της εμμηναρχής. Η επίπτωση της νόσου στην παιδική ηλικία ανέρχεται σε 1 περιστατικό ανά 900 άνηθα κορίτσια.¹ Στο παρελθόν, έχουν δοκιμασθεί διάφορες θεραπείες, τόσο τοπικές (οιστρογόνα, προγεστερόνη, τεστοστερόνη),² όσο και συστηματικές (ρετινοειδή, χλωροκίνη),^{3,4} χωρίς απολύτως ικανοποιητικά αποτελέσματα. Σήμερα, θεραπεία εκλογής για το σκληροατροφικό λειχήνα του αιδοίου θεωρούνται τα ισχυρά τοπικά στεροειδή.^{5,6} Εντούτοις, αυτή η κατηγορία φαρμάκων δημιουργεί έντονο προβληματισμό για τις πιθανές παρενέργειες που μπορεί να ενέχει η μακροχρόνια χρήση τους (ατροφία, ραβδώσεις, επιμολύνσεις, καταστολή του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης, υποτροπές μετά τη διακοπή της θεραπείας) ειδικότερα στα παιδιά.^{5,6} Για το λόγο αυτό, η ύπαρξη θεραπευτικών επιλογών που δεν θα βασίζονται στα στεροειδή θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη. Με βάση το γεγονός ότι τα T-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη παθογένεση της νόσου,⁷ μία τοπική ανοσοτροποποιητική ουσία θα είχε νόημα να δοκιμασθεί θεραπευτικά. Οι τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης εμποδίζουν την πρόωμη ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, μέσω της αναστολής της μετεγγραφής των προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως είναι οι ιντερλευκίνες (IL2,4,10) κι η ιντερφερόνη (INF-γ).⁸ Στην ασθενή μας χορηγήθηκε κρέμα Pimecrolimus 1% για χρονικό διάστημα 3 μηνών.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Περιγράφουμε την περίπτωση 11χρονης προεμμηνουσιακής ασθενούς, που παρουσίασε λευκωπές, ελαφρώς επηρμένες, σαφώς περιγεγραμμένες πλάκες στην έσω επιφάνεια των μεγάλων χειλέων του αιδοίου (Εικόνα 1) που συνοδεύονταν από κνησμό και αίσθημα καύσου. Οι βλάβες εμφανίστηκαν 2 μήνες πριν την προσέλευση της ασθενούς. Η κλινική διάγνωση του σκληροατροφικού λειχήνα επιβεβαιώθηκε από τον ιστολογικό έλεγχο που έδειξε τυπικά ευρήματα της νόσου: λέπτυνση της επιδερμίδας, υδρωπική εκφύλιση της βασικής στιβάδας, οίδημα στο άνω χόριο, λεμφοκυτταρική διήθηση και αρχόμενη ομογενοποίηση των κολλαγόνων ινών. Στην ασθενή χορηγήθηκε κρέμα Pimecrolimus 1% (Elidel, Novartis Pharmaceuticals) με οδηγίες για εφαρμογή της, σε λεπτό στρώμα, 2 φορές την ημέρα για 3 μήνες, στη συνέχεια μία φορά την ημέρα για ένα μήνα και κατόπιν μία φορά παρ' ημέρα για τον επόμενο μήνα, ενώ κλινικοί επανέλεγχοι διενεργούνταν ανά 15νθήμερο. Οι βλάβες της ασθενούς υποχώρησαν σημαντικά, μετά τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας, ενώ η πλήρης ύφεση επήλθε περίπου στο εξάμηνο (Εικόνα 2). Η ασθενής ανέφερε ότι η ανακούφιση από τα συμπτώματα της επήλθε, μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάστηκε στη διάρκεια της θεραπείας ήταν ένα ήπιο αίσθημα καύσου τις 2 πρώτες μέρες. Κατά την παρακολούθηση της ασθενούς για το επόμενο εξάμηνο δεν παρατηρήθηκε υποτροπή.



Εικόνα 1 – Λευκωπές πλάκες έξω γεννητικών οργάνων.



Εικόνα 2 – Πλήρης ύφεση έξι μήνες μετά την έναρξη της αγωγής.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο σκληροατροφικός λειχήνας (ΣΑΛ) του αιδοίου, είναι νόσος με μακρόχρονη πορεία, που στην πλειοψηφία των προεμμηνουρσιακών ασθενών που προσβάλλει, συνεχίζεται και μετά την εμμηνπαρχή.⁹ Το γεγονός αυτό, θέτει τον προβληματισμό της χρήσης των ισχυρών στεροειδών, που είναι και τα μόνα επίσημα ενδεικνυόμενα φάρμακα για τη θεραπεία της νόσου, λόγω των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών που προκύπτουν από τη μακροχρόνια χρήση τους. Στο πλαίσιο αυτό, η ανακάλυψη νέων μεθόδων θεραπείας, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και καλύτερο προφίλ ασφάλειας, θα ήταν πολύτιμη. Βασιζόμενοι στο γεγονός πως ένας από τους μηχανισμούς που συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια του ΣΑΛ είναι και η ενεργοποίηση των βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων στην παραγωγή μορίων-μεσολαβητών της φλεγμονής, δοκιμάστηκαν οι τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης ως μια εναλλακτική θεραπευτική πρακτική, λόγω της ιδιότητάς τους να αναστέλλουν τη συγκεκριμένη διαδικασία. Πράγματι, ανατρέχοντας κανείς τη σύγχρονη βιβλιογραφία εντοπίζει αρκετές περιπτώσεις κλινικών μελετών, όπου η χορήγη-

ση τοπικών αναστολέων της καλσινευρίνης (tacrolimus, pimecrolimus), τόσο σε ενήλικες όσο και σε άνηβες ασθενείς με σκληροατροφικό λειχήνα του αιδοίου είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα.¹⁰⁻¹⁴ Όσο αφορά στο θέμα της ασφαλούς, παρατεταμένης χορήγησης του Pimecrolimus, είναι σαφές ότι αυτή η κατηγορία φαρμάκων δεν επηρεάζει τη σύνθεση των κολλαγόνων ινών από τους ινοβλάστες του δέρματος κι επομένως δεν ενέχεται ο κίνδυνος της ατροφίας μετά από παρατεταμένη χορήγησή τους.¹⁵ Αξίζει να σημειωθεί ότι μεγάλες μελέτες που αφορούν σε παιδιά άνω των 2 ετών που πάσχουν από ατοπική δερματίτιδα έχουν αποδείξει την ασφάλεια του φαρμάκου.^{16,17} Επίσης, σύμφωνα με άλλες φαρμακοκινητικές μελέτες, φαίνεται ότι η τοπική εφαρμογή του φαρμάκου, δεν συνοδεύεται από συστηματική απορρόφησή του, ενισχύοντας έτσι το προφίλ της ασφαλείας του.⁸ Από την άλλη μεριά, είναι αναμενόμενο να δημιουργηθεί από κάποιους ο προβληματισμός για το εάν η ευεργετική δράση του φαρμάκου είναι ουσιαστικά αποτέλεσμα των μαλακτικών ιδιοτήτων του εκδόχου, όπως τελικά αποδείχθηκε για τα τοπικά σκευάσματα της τεστοστερόνης.¹⁸ Σε έρευνα που περιελάμβανε ασθενείς με χρόνια και σοβαρή νόσο, της οποίας η βελτίωση δεν θα μπορούσε να αποδοθεί στις μαλακτικές ιδιότητες του σκευάσματος του Pimecrolimus, η εφαρμογή του φάνηκε να έχει ιδιαιτέρως ευεργετικά αποτελέσματα.¹² Παράλληλα, κάποιοι συγγραφείς έχουν θέσει προς συζήτηση τον θεωρητικό κίνδυνο της ογκογένεσης, λόγω της τοπικής ανοσοκαταστολής που προκαλούν οι αναστολείς της καλσινευρίνης (tacrolimus, pimecrolimus),¹⁹ αλλά και της συσχέτισης του ίδιου του σκληροατροφικού λειχήνα με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη κακοήθειας. Αυτό που απομένει, λοιπόν, είναι να εκπονηθούν μεγάλες, διπλές-τυφλές μελέτες που να συγκρίνουν το Pimecrolimus τόσο με τα στεροειδή όσο και με ομάδα ελέγχου ασθενών υπό placebo αγωγή, ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών θα πιστοποιήσουν την ευεργετική δράση του Pimecrolimus και θα καθορίσουν τη θέση του στη θεραπεία του σκληροατροφικού λειχήνα των γεννητικών οργάνων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Powell A, Wojnarowska F: Childhood vulvar lichen sclerosus et atrophicus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:803.
2. Bracco GL, Garli P, Sonni L, et al: Clinical and histologic

- effects of topical treatments of vulvar lichen sclerosis. *J Reprod Med* 1993; 38:37.
3. Wakelin SH, James MP: Extensive lichen sclerosis et atrophicus with bullae and ulceration- Improvement with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:332.
 4. Virgili A, Corazza M, Bianchi A, et al: Open study of topical 0.025% tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosis. One year of therapy. *J Reprod Med* 1995; 40:614.
 5. Smith YR, Quint EH: Clobetasol propionate in the treatment of premenarchal vulvar lichen sclerosis. *Obstet Gynecol* 2001; 98:588.
 6. Garzon MC, Paller AS: Ultrapotent topical corticosteroid treatment of childhood genital lichen sclerosis. *Arch Dermatol* 1999; 135:525.
 7. Powell J, Wojnarowska F, Winsey S, et al. Lichen sclerosis premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol*. 2000; 142:481-484.
 8. Gupta A, Chow M: Pimecrolimus: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17:493.
 9. Powell J, Wojnarowska F: Childhood vulvar lichen sclerosis. The course after puberty. *J Reprod Med* 2002; 47:706.
 10. Goldstein AT, Marinoff SC, Christofer K. Pimecrolimus for the treatment of Vulvar Lichen Sclerosis in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17:35-37.
 11. Goldstein AT, Marinoff SC, Christofer K. Pimecrolimus for the treatment of Vulvar lichen sclerosis: a report of 4 cases. *J Rrprod Med* 2004; 49:778-80.
 12. Boms S, Gambichler T, Freitag M et al. Pimecrolimus 1% cream for anogenital lichen sclerosis in childhood. *BMC Dermatol* 2004; 4:14.
 13. Assmann T, Becker-Wegerich P, Grewe M, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of Vulvar Lichen Sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:935-7.
 14. Hengge U.R, Krause W, Hofmann H, et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. *B J Dermatol* 2006; 155:1021-1028.
 15. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111:396-8.
 16. Allen BR, Lakhnpaul M, Breuckmann M, et al. Systemic exposure, tolerability, efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child*. 2003; 88:969-973.
 17. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46:495-504.
 18. Gattaneo A, Carli P, De Marco A, et al. Testosterone maintenance therapy. Effects on vulvar lichen sclerosis with clobetasol propionate. *J Reprod Med* 1996; 41:99-102.
 19. Ormerod A. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol* 2005; 153:701-5.
 20. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosis: pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5:105-25.

Αθήνηλογραφία: Σωτηρίου Ε.

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης

Α΄ Δερματολογική Κλινική

Δελφών 124, 546 43 Θεσσαλονίκη

e-mail: elenasotiriou@yahoo.gr



Το Protopic® ελέγχει τον κνησμό και δαμάζει το έκζεμα.

 **Protopic®**

 **astellas**

Astellas Pharmaceuticals A.E.B.E.
10ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών - Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση Αττικής
Τηλ.: 210 2812 640, Φαξ: 210-2835313
www.astellas.com

LAVILON



HSOR AMPOULES ANTICHUTE

Δερματολογική αγωγή τελευταίας γενιάς
για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της Τριχόπτωσης

Καινοτόμος διπλός μηχανισμός δράσης και προστασίας του τριχοθύλακα:

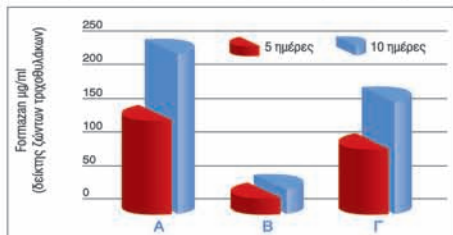
HSOR + NAD®

(Hydroxy Steroid Oxido Reductase + Nicotin Adenin Dinucleotide)

Σύμπλοκο βιοτεχνολογίας (διεθνής πατέντα)

- Μεταβολίζει "in situ" την DHT.
- Διακόπτει τη διαδικασία σμίκρυνσής του από την DHT.

In vitro test επιβεβαιώνει την τοξικότητα της DHT στον τριχοθύλακα, καθώς και την αποτελεσματικότητα του συμπλόκου HSOR+NAD® που μειώνει δραστικά την τοξικότητα της DHT στον τριχοθύλακα



- A. Φυσιολογικός τριχοθύλακας
- B. Τριχοθύλακας+DHT
- Γ. Τριχοθύλακας+DHT+ HSOR+NAD®

SAW PALMETTO

- Αναστέλλει τη δράση του ενζύμου 5α-reductase

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Ανδρογενετική αλωπεκία ανδρών και γυναικών
- Τελογενής αλωπεκία
- Εποχιακή τριχόπτωση (άνοιξη, φθινόπωρο)
- Περιστασιακή τριχόπτωση (stress, εμμηνοπαυση, εγκυμοσύνη)
- Αδύναμα μαλλιά
- Τόνωση της μικροκυκλοφορίας και ενίσχυση της ρίζας της τρίχας

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ*

- +70% αύξηση υγιών τριχών στην αναγεννητική φάση
- Στο 92% των ασθενών ελάττωση της συχνότητας τριχόπτωσης

*Κλινική μελέτη αποτελεσματικότητας σε 50 ασθενείς με Ανδρογενετική Αλωπεκία.
Χρόνος θεραπείας: 3 μήνες.
Εφαρμογή: 1 φιαλίδιο/ημέρα.
Δερματολογική κλινική: University of Pavia, Italy



ΜΕ ΣΕΒΑΣΜΟ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑΣ



12 φιαλίδια α x 5ml

