

Liken Sklerozus ve Atrofikus'ta Otoimmünite —On Çalışma—

LICHEN SCLEROSUS ETATROPHICUS AND OTOIMMUNITY
-PRELIMINARY REPORT-

A. Filiz AVŞAR*, Kadırhan SUNGUROĞLU", Haldun GÜNER***

TSTV Tıp Merkezi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, öğr. Üyesi,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Öğr. Üyesi, ANKARA

ÖZET

Amaç: Liken sklerozus ve atrofikus (=LSA)'lu hastalarda otoimmün etyolojinin rolü olup olmadığını araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer TSTV Tıp Merkezi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi

Materyal ve Metod: LSA'lu 5 hastada Total T3, T4; TSH; Zn; IgM, IgG, IgA düzeyleri ölçüldü. Aynı hastalarda Tip II Diabetes Mellitus, yaş, menopoz durumu değerlendirilerek LSA ile ilişkisine bakıldı.

Bulgular: 5 hastadan 3'ünde IgM, Tinde IgG artmış olarak bulundu, t T3, tT4, TSH, Zn ve IgA değerleri normal idi. Hastaların 4'ü menopozda, yaş ortalaması 56 olarak bulundu. 3 hastada Tip II Diabetes Mellitus (DM) tespit edildi.

Sonuç: Sık rastlanmayan bir hastalık olan LSA'un etyolojisinde otoimmün etyolojinin rolü olabileceği, ancak çalışmanın daha geniş serilerde yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler Liken sklerozus ve atrofikus, Otoimmünite, Immunglobulin, Etiyoloji

T Klin Jinekoloj Obst 1996, 6: 332-334

SUMMARY

Objective: To investigate the role of autoimmunity in the etiology of Lichen Sclerosus et Atrophicus (=LSA).

Institution: TSTV Medical Center Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics.

Materials and Methods: In the plasma total T3, total T4, TSH, Zn, IgM, IgG and IgA levels were measured in 5 cases with LSA. In addition, their ages, menopausal status, diabetes mellitus Type II were evaluated and it is investigated that whether or not there is a correlation between these factors and LSA.

Results: The plasma IgM and IgG levels were increased in 3 cases and 1 case respectively. The plasma tT3, tT4, TSH, Zn and IgA levels were found normal. There were found Diabetes Mellitus Type II in 3 cases. The mean age were 56, and 4 case were menopausal.

Conclusion: There may be the role of autoimmunity in etiology of LSA. But, the number of cases this preliminary report are not enough. And the investigation should to be continued in wide series.

Keywords: Lichen Sclerosus et atrophicus, Autoimmunity Immunoglobuline, Etiology

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6: 332-334

Liken sklerozus ve atrofikus (LSA), sık rastlanılmayan, etyolojisi bilinmeyen, deride küçük bir veya birkaç alanda beyaz renkli, atrofi ile karakterize olan vulva ve perianal bölge hastalığıdır. Hem erkek, hem de kadında meydana gelebilir, fakat post menopozal beyaz kadınlarda bu hastalığa en sık rastlanır. İrk ile ilgisi yoktur.

International Society for the Study of Vulvar Disease'in tanımladığı şekilde en sık vulvar distrofi şek-

Geliş Tarihi: 30.03.1996

Yazışma Adresi: Dr A Filiz AVŞAR

TSTV Tıp Merkezi Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA

linde görülür(1). Ancak şimdi daha spesifik ve basit tanımlamaların yer aldığı hiperplastik distrofi, mikst form ve LSA gruplaması kullanılmaktadır(2).

En önemli semptom, özellikle gece artan kronik inatçı kaşınmadır. Vulva kanserinde de kaşıntı olması bu hastalığın ayırıcı tanısını ve önemini artırmaktadır.

Aklorhidriyle beraber olan LSA'da, artan gastrointestinal peptid hormon "urogastron'un HCL salgısını inhibe ederken, epidermal büyüme faktörünü stimüle ettiği ve böylece deride hipertrofiye neden olduğu, somatostatlinin artmasının pruritis ve atrofiyi başlatığı düşünülmektedir(2).

Bu bozukluğun temel sebebi bilinmemekle birlikte, birçok faktörün bu durumu yaratabileceği düşünülmektedir. İlk olarak 1971'de Wallace(3), 380 LSA'lu hastanın 10 tanesinde aynı zamanda vitiligo da gö-

rüldüğünü ve bunun otolmmün etyoloji için önemli olduğunu belirtmiş, 1974'de de Goolamali ve ark. (4) hastaların %40'ında tiroid sitoplazmasına karşı, %44'ünde de gastrik parietal hücrelere karşı antikor bulduklarını bildirmişler ve bu hastalığın etyolojisinde otoimmünitenin rolü olabileceği fikri ortaya çıkmıştır. Meyrick-Thomas ve ark. (5) LSA'lu hastaların %74'ünde en azından bir pozitif antikorun olduğunu ve bunlardan %20'sinde de aşikâr otoimmün hastalık olduğunu ifade etmişlerdir. Bu bulgu Harrington ve Dunsmore'un(6) çalışmalarında da gösterilmiştir. Buskell ve ark. (7) pozitif direk immünofloresan tekniği ile LSA'lu hastaların %75'inde üst dermiş ve/veya dermoepidermal Junction'da fibrin birikimini, Dickie ve ark. da (8) indirekt immünofloresan tekniği ile LSA'lu deri örneklerinde epiderme' basal membran boyunca IgM ve C3 birikimi olduğunu bulmuşlardır.

LSA etyolojisindeki faktörlerden bir diğeri hereditedir. 15 civarında ailede anne ve kızlarında bu hastalığın ortaya çıkması hereditenin rolü olabileceğini düşündürmektedir(9).

Etyolojideki üçüncü faktör, enzimatik defekt olabileceği, tedavi edilmemiş hastalarda dihidrotestosteron ve androstenedionun serum seviyesinin anlamlı olarak düşük bulunduğu ve anormal enzimatik aktivenin 5-a-redüktaz olabileceğidir(10).

LSA'un, normal "myocutaneous-pedicle graft" in vulvar gölgeye transloke edilmesi sonrası, bu alanda da ortaya çıkması, lokal neurovasküler olayın da etyolojik faktör olabileceğini gösterebilirdi).

Biz burada 5 LSA'lu hastada yaptığımız çalışmayı sunarak LSA ve otoimmünite ilişkisini bulmaya çalıştık.

MATERYEL VE METOD

Bir yıl içinde vulvar pruritus şikayeti ile müracaat eden hastalardan makroskopik olarak LSA'ü düşündüren 5 hasta çalışmaya alındı. 4 hastadan yapılan vulva biopsileri ile LSA patolojik olarak teyid edildi. Bu hastalardan hiçbirinde atipi görülmedi. 1 hasta biopsiyi reddetmekle beraber makroskopik görünümü ile LSA

olarak kabul edildi ve testosteron propionat lokal tedavisi ile başarı elde edilmesi LSA teşhisimizi destekledi. Tedavide, ülkemizde saf testosteron propionat (%2'lik) olmadığı için Sustanon ampulden hazırlanan-testosteron propionat 30 mg, testosteron phenpropionate 60 mg, testosteron isocaproate 60 mg, testosterondecanoate 100 mg=250 mg, vazelin içinde- preparat kullanıldı. En az 15 gün süre ile günde 2 kez -sabah ve gece yatarken- uygulandı. Kaşınması fazla olanlarda oral antihistaminik ilave edildi. Ekskoriasyonları olan hastalarda tedaviye önce lokal kodikosteroid kullanımı ile başlanıp, sonra testosteroon geçildi. Şikayetleri azalınca doz önce günde bir kez, sonra haftada iki kez olmak üzere azaltılarak idame tedavisine geçildi. Anamnezde şikayetlerinin birkaç ay ile birkaç hafta öncesinden başladığı, ancak kesin zamanını hatırlamadıkları öğrenildi.

Hastalardan önkol venasından 5 cc deheparinize kan alınarak tetkik yapıncaya kadar -20°C'de serumları santrifüjde ayrılarak saklandı. İncelemede total Ta, Total T», TSH, Zn, IgG, IgA, IgM değerlerine bakıldı. tTa, m Diagnostic products corporation (DPC)'un RIA kiti ile, IgM, IG, IgA ise behring'in radiol immunodiffusion metodu ile ölçüldü.

Normal değerler Ts= 86-187 ng/dL, T4=4.5-12.5mg/L, TSH=0.2-45 uIU/ml, Zn= 109-167 ug/dL, IgG=800-1600 ug/dL, IgM= 50-70 ug/dL, IgA=130-430 ug/dL olarak alındı (Bu çalışmada kontrol grubu değerlerine, incelenen parametrelerin pahalı olması dolayısı ile bakılmadı. Ancak vaka sayısının artırılması ve kontrol grubu çalışması için olanaklar zorlanmaktadır).

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 56 (range 47-64) idi. Bir hasta dışında 4 hasta 7-18 yıldan beri post menopozal dönemde idiler. Hastalardan 3 tanesinde Tip II Diabetes Mellitus tespit edildi. Tüm hastaların tT3, fT1, TSH, Zn ve IgA düzeyleri normal çıktı. 3 hastada IgM, 1 hastada hem IgM, hem IgG yüksek olarak tespit edildi (IgM için (+) değer %60, IgA için %20). Bulgular Tablo1'de gösterildiği şekilde idi.

Tablo 1. Vakalar ve elde edilen veriler
Table 1. Cases and obtained datas

No Hasta	Menstruasyon	Yaş	Parfte.	Tipli Diabet	t T3	t T4	TSH	Zn	IgG	IgM	IgA	Patoloji	
1	ŞA	+	48	3Q3P	131.9	8.7	1.6	102	1130	319*	210	Biopsi(-)	
2	ŞK	18 yıldır	64	2Q2 P	184.9	11.0	2.2	120	1760*	200*	319	hiperplastik V.D.	
3	SB	13 yıldır	60	4G4P	+	162.1	10.9	5.0	130	1310	299*	419	Atrofik V.D.
4	ME	7 yıldır	47	4G4 P	+	119.1	9.1	1.4	115	1250	116	309	Hiperplastik V.D.
5	FM	10 yıldır	61	11GS. P	+	133.9	10.2	3.3	135	1250	130	296	Hipertrofik V.D.

* Patolojik değerler
VD: Vulvar Distrofi

TARTIŞMA

VWallace'ın 1971'de LSA'lu I astalarda %2.6 oranında vitiligo tespit etmesi ve otoimmünitenin söz konusu olabileceğini belirtmesinden sonra yapılan çalışmalarda bu hastalığın gerçekten de bir otoimmün bozukluk olabileceği yolunda deliller elde edilmiştir(3). Goolamali ve ark. 26 (25 kadın, 1 erkek) LSA'lu hastada troid sitoplazma, tiroglobülin, gastrik parietal hücre, intrinsik faktör tip 1, antinükleer faktör ve mitokondrial antikorları incelemişler ve kontrol grubuna göre tiroid sitoplazmasına karşı organ spesifik antikoru %40, gastrik parietal hücreye karşı antikoru %44 oranında pozitif bulmuşlardır. Bu sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak yüksek bulunmuş, ancak bu antikorların varlığı veya yokluğunun hastalığın şiddeti ile ilgisinin olmadığı sonucuna varılmıştır(4). Harrington ve ark. ise 50 LSA'lu hastada pernisiyöz anemi, hipotiroidizm, tirotoksikozis, alopecia areata, Diabetes ve vitiligo'yu araştırmışlar, bu otoimmün hastalıklardan herhangi bir tanesini LSA'lu grupta 17, kontrol grubunda 2 kişide görmüşler ($p<0.001$), en sık olarak da pernisiyöz anemi (5 vaka, kontrol grubu 0 vaka, $p<0.03$) tespit etmişlerdir. Ancak Goolamali'nin aks'le LSA başlama yaşı, süresi ve lezyon yeri ile diğer otoimmün hastalık insidensini ilişkili olarak bulmuşlardır(6).

Sık rastlanılmayan bir hastalık olan LSA'da 1 yıl içinde tespit ettiğimiz 5 vaka çok kısıtlı olmakla birlikte otoimmün bir etyoloji olabileceğine dair bilgi veren IgM'nin %60 hastada (3 vaka) mevcut oluşu, 1 hastada IgG'nin (+)'liği bize de otoimmün etyoloji konusunda fikir vermektedir. Tip II Diabet pozitifliği her ne kadar hastaların ileri yaşta olması dolayısı ile normal popülasyonda da sık rastlanılan bir hastalık da olsa, özellikle Tip II Diabetin etyolojisinde otoimmünitenin rolü hakkındaki bilgiler (hücre aracı ve humoral islet hücre antikorları), bizim için bu bulgunun anlamlı olduğunu düşündürmektedir^(*). Bizim hastalarımızın hiç birinde pernisiyöz anemi, alopecia areata, tirotoksikoz, hipotiroidi ve vitiligo tespit edilmedi. Ayrıca total Ts, total T4 ve TSH değerleri de normal çıktı.

Biz bu çalışmaya diğer araştırmacılar farklı olarak kan çinko (Zn) düzeylerini de ilave ettik. Çinko defektlerinin immün sistem üzerine olan negatif etkisi ve otoantikor yapımındaki değişikliklerin çinko eksikliğinde görülmesi, beslenme ve otoimmünite arasındaki ilişki bilhassa akrodermatitis enteropatika'lı hastalarda laboratuvar olarak otoimmünite ile ilgili markerlerin bulunması ve bu hastalığın hipoçinkemia ile birlikte seyretmesi bir otoimmün hastalık olabileceği düşünülen LSA'da da çinkonun kan seviyesinde değişiklik ile beraber bulunabileceği fikrini bize verdi (13,14,15,16). Ancak incelememizde Zn değerleri tüm hastalarımızda normal olarak bulundu.

LSA ve otoimmünite konusunda fazla çalışma tespit edemediğimiz için çalışmamızı son literatürlerle de desteklemek imkanını bulamadık.

Sonuçta, bu ön çalışmamızdaki hasta sayısı sınırlı olmakla beraber, otoimmün bir bozukluğun etyolojide rol oynayabileceğini düşündük. Farklı merkezlerle işbirliği

yapılarak vaka sayısının artırılması ve daha ileri tetkiklerin yapılması fikrine sahip olduğumuz bu çalışma halen devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. International Society for the study of vulvar disease. New nomenclature for vulvar disease. *Obstet Gynecol* 1976; 47:122-4
2. Lavery HA, Pinkerton JHM, Vulvar dystrophy; It's aetiology and clasification. In: Morrow CP, Bonnar J, eds. *Recent clinical developments in Gynecologic Oncology*. New York: Raven Press, 1983:1-14
3. Wallace HJ. Lichen sclerosus and atrophicus. *Transactions of the St John's Hospital Dermatological Society* 1971; 57:9
4. Goolamali SK, Barnes EW, Irwine WJ, Shaster S. Organ specific antibodies in patients with Lichen Sclerosus. *Br Med J* 1974; 4:78-9
5. Meyrick-Thomas RH, Holmes RC, Rowland Poyne CME et al. The incidence of development of otoimmune diseases in women after the diagnosis of Lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol* 1982; 107 (Suppl 22):29
6. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of autoimmune disorders in patients with Lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol* 1981; 104:563
7. Bushkell LL, Friedrich EG, Jordan RE. An appraisal of routine direct immuno-fluorescence in vulvar disorders. *Acta Derm Venereol (Stoch)* 1981; 61:157
8. Dickie RJ, Home CH, Sutherland HW, Beussker PD, Stonkler L. Direct evidence of localized immunological damage in vulvar Lichen Sclerosus. *J Clin Pathol* 1982; 35:1395
9. Friedrich EG, Maclaren NK. Genetic aspects of vulvar Lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:161.
10. Friedrich EG, Kalra PS, Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus, and the effect of topikal testosteron. *N Engl J Med* 1984; 310:488
11. Di Paola GR, Gomez Rueda N, Belaid MG. Lichen Sclerosus of the vulva recurrent after Myocutaneous graft: A case report. *J Reprod Med* 1982; 27:666-8
12. Berkow R. *The Merck Manual*. 16th. ed. Merck Research Laboratories. Rahway NJ 1992; 340 (table 20-3)
13. Anttila PH, Willebrand E Von, Simell O. Abnormal Immune Responses during hypozincemia in Acrodermatitis Enteropathica. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75:988-92
14. Vruvoinc KG, Keen CL, Gershwin ME, Hurley LS. Studies of nutrition and autoimmunity. Failure of zinc deprivation to alter autoantibody production when Initiated in disease Established Mice. *J Nutr* 1987; 117:177-82
15. Bagden JD, Oleske JM, Mundes EM, Lavenhar MA et al. Zinc and immune-competence in the elderly: Baseline data on zinc nutriture and immunity in unsupplemented subjects. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:101-9
16. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of clinical chemistry*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994:1330-1