

TRATAMENTUL IMUNOMODULATOR ÎN LICHENUL EROZIV BUCAL

Maria ROTARU ¹, S. H. MORARIU ², Gabriela LANCU¹

1- Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu Facultatea de Medicină „V. Păpilian”, Dermatologie 2- UMF Târgu-Mureș, Clinica Dermatologie

Rezumat

Lichenul plan este o boală inflamatorie cronică ce debutează cu leziuni ale mucoasei orale în aproximativ 20% din cazuri. Caracteristicile clinice ale acestei manifestări pot să crească riscul de apariție al carcinomelor scuamoase la acest nivel sau să răspundă mai greu la tratament. În abordarea tratamentului lichenului eroziv al mucoasei orale se urmărește rezorbția modificărilor inflamatorii și implicit a leziunilor, dispariția durerii ca și reducerea riscului de apariție a carcinomului spinocelular la acest nivel. Patogenia lichenului plan nu este complet cunoscută, dar în producerea inflamației este certă implicarea mecanismelor imune, idee ce susține un posibil tratament imunomodulator.

Se raportează un caz, sex feminin 70 de ani, diagnosticat cu lichen eroziv bucal și hepatita virală C. A fost inițiat tratamentul cu pimecrolimus topic, având în vedere și afectarea hepatică virală concomitentă. Răspunsul terapeutic a fost bun după 2 luni de tratament topic, cu dispariția parțială a leziunilor, iar după 6 luni de tratament cu Pimecrolimus 1 % cremă leziunile erozive bucale s-au remis complet. Rezultatele bune obținute ne-a îndreptățit să considerăm că tratamentul topic cu Pimecrolimus poate fi o alternativă potrivită în tratamentul lichenului eroziv bucal.

Summary

It is known that lichen planus (LP) is a chronic inflammatory disease which starts with oral lesions in approximate 20% of the cases (oral lichen planus -OLP). The features of this oral erosive manifestation gives an increased risk of oral cancer (squamous cell carcinoma) and possible failure of the treatment. The main aims of OLP therapy are the resolution of inflammatory changes, the lack of painful symptoms, the resolution of oral mucosal lesions and the reduction of the risk of oral cancer.

The pathogenesis of lichen planus is not complete known, but it can be sustain the autoimmune mechanism of the disease, witch aloud to recommend the immunomodulator treatment

We report a 70-year-old woman diagnosed with erosive oral lichen planus and hepatitis C virus. The treatment was started with topical Pimecrolimus, because the association of hepatic disease. The therapeutic response was good after two months of topical therapy consisted in partial resolution of oral lesions and the clinically exam after six months of treatment with Pimecrolimus cream 1 % showed the regressing of the oral erosive lesions.

The good result obtained with this treatment makes us to consider that topical Pimecrolimus could be a proper choice for erosive oral lichen planus treatment.

Introducere

Lichenul plan este o dermatoză inflamatorie cronică cutaneo-mucoasă de etiologie necunoscută în care la aproximativ 20% din cazuri prima manifestare a bolii este reprezentată de leziuni ale mucoasei bucale, respectiv lichen al mucoasei bucale cu aspecte clinice caracteristice, uneori sub formă de lichen eroziv al mucoasei bucale.

Frecvent lichenul plan se asociază cu hepatită cu virus C, iar prin debutul leziunilor la nivelul mucoaselor poate orienta investigațiile spre o infecție cu virus hepatitic C. Tratamentul lichenului plan este diferențiat sistemic și local.

Pimecrolimusul utilizat în tratamentul lichenului eroziv bucal este un derivat de ascomycin macrolactam ce are acțiune imunomodulatorie și determină reducerea fenomenelor inflamatorii, a pruritului și normalizarea modificărilor histopatologice apărute.

Forma clinică de lichen eroziv bucal are în general o evoluție particulară, cu risc de degenerare malignă

spre carcinom spinocelular și cu răspuns terapeutic dificil.

Obiectivele lucrării

Lucrarea își propune să sublinieze importanța diagnosticului lichenului eroziv bucal și a tratamentului acestei forme clinice, subliniind riscul de transformare malignă al lichenului eroziv. De asemenea, posibilele asocieri morbide, în cazul nostru o hepatită cronică virală C poate să fie etalată de leziunile bucale, dar poate și să schimbe opțiunea terapeutică. În plus se introduce noțiunea de tratament imunomodulator topic cu pimecrolimus cremă 1%.

Prezentare de caz

Se prezintă cazul unei paciente în vârstă de 70 de ani ce se internează în Clinica de Dermatologie Sibiu pentru apariția în ultimele luni a multiple eroziuni ale mucoasei bucale, jugale și semimucoasei buzelor. Asociat prezenta disfagie,

alimentație dificilă și scădere ponderală ușoară. Terapia cu antimicotice recomandată de medicul de familie nu a determinat ameliorarea simptomatologiei. Se solicită consult ORL care recomandă consult dermatologic cu suspiciunea de pemfigus vulgar.

Examenul local evidențiază multiple eroziuni și ulcerări ale mucoasei jugale și limbii, acoperite cu depozite alb-gălbui, abundente, foarte dureroase ce determină o alimentație dificilă (figura 1a, 1b).



Figura nr. 1 a, 1b. Eroziuni multiple ale mucoasei jugale și ale limbii

La nivelul mucoasei jugale, în periferia ulcerărilor se evidențiază o rețea dantelatată alb-sidefie (figura 2). La nivelul buzei inferioare prezenta o leziune alb-sidefie, relativ rotundă, cu eroziuni pe suprafață, dureroasă cu evoluție de 3 luni (figura 3).

Biopsia cutanată prelevată din mucoasa jugală și de la nivelul buzei inferioare evidențiază ușoară acantoză cu tendință redusă la cheratinizare a epitelului (HE, 40x) (figura 4) și un infiltrat inflamator cronic subepidermic cu dispariția stratului bazal al epitelului (HE, 200x) (figura 5).



Figura nr.2. Rețea alb-sidefie a mucoasei jugale



Figura nr.. 3. Lichen al buzei inferioare

Asociat s-a evidențiat un important sindrom de citoliză hepatică cu serologie pozitivă pentru virusul hepatic C, ce a condus la diagnosticarea unei hepatite cu virus C.

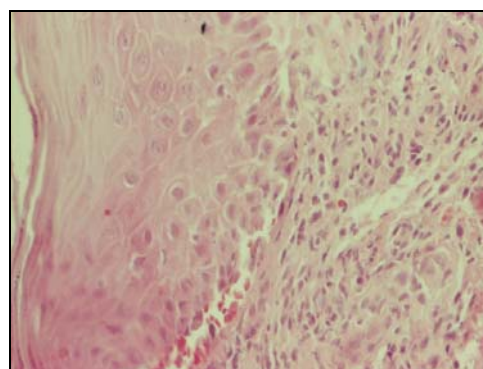


Figura nr. 4. Aspectul microscopic al mucoasei jugale biopsiate

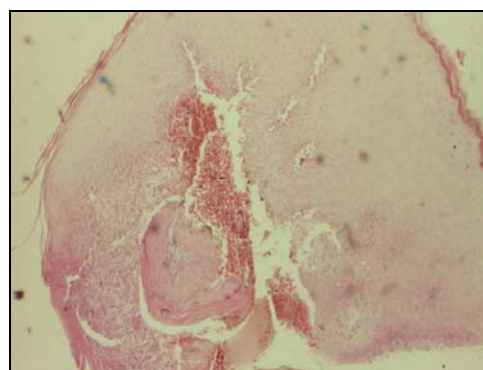


Figura nr. 5. Aspectul microscopic al semimucoasei buzei inferioare biopsiate

S-au luat în discuție posibilitățile terapeutice în cazul pacientei noastre. A fost exclus din arsenalul terapeutic Prednisonul (agravează viremia), Griseofulvina (hepatotoxică), paleta tratamentului sistemic fiind considerabil redusă.

Se inițiază tratament topic cu Pimecrolimus 1% de 2 ori/zi cu evoluție favorabilă a leziunilor. La 2 luni de la inițierea tratamentului eroziunile mucoasei bucale erau aproape complet epitelizate, dar se mai păstra rețeaua alb-sidefie de la nivelul mucoasei jugale. După 6 luni de terapie topică cu Pimecrolimus mai prezenta mici eroziuni la nivelul vârfului limbii și mucoasei jugale, cu menținerea mult mai restrânsă a rețelei alb-sidefii de la nivelul mucoasei jugale dar cu remiterea simptomatologiei subiective inițiale (figura 6,7,8).



Figura nr. 6. Mici eroziuni la nivelul limbii



Figura nr.. 7. Remiterea leziunilor de la nivelul semimucoasei buzei inferioare



Figura nr.. 8. Persistența rețelei lichenoidoide de la nivelul mucoasei jugale după 6 luni de terapie topică cu Pimecrolimus.

Discuții

Lichenul plan este o dermatoză inflamatorie cronică cutaneo-mucoasă de etiologie necunoscută. Patogeneza lichenului este complexă și încă insuficient cunoscută, dar evidențierea acțiunii limfocitelor T asupra celulelor bazale epidermice și activitatea anormală a celulelor NK la pacienții cu lichen plan susțin teoria autoimună a bolii (2).

Date recente sugerează că lichenul eroziv al cavității bucale este o boală autoimună mediată celular în care limfocitele T CD8+ inițiază apoptoza celulelor epiteliale. Stimularea imunității mediate celular de către factori exogeni sau endogeni va determina creșterea sintezei de TNF- α și γ -Interferon de către keratinocite. Această sinteză crescută va determina interacțiunea keratinocit - limfocit T - celulă prezentatoare de antigen cu inițierea apoptozei celulelor bazale. Limfocitele T activate vor migra la nivelul epiteliului bucal, mediate de moleculele de adeziune moleculară ICAM-1 și VCAM. Sinteza crescută de citokine proinflamatorii (IL-1, -8, -10, -12 și TNF- α) are un efect chemotactic pentru limfocite cu apariția ulterioară de injurii celulare.

Posibilitatea transformării maligne a lichenului eroziv bucal poate fi corelată cu creșterea activității proliferative celulare și scăderea ratei apoptozei celulelor epiteliale. Absența apoptozei celulare sau rata scăzută a acesteia pot contribui la persistența infiltratului inflamator și stimularea dezordinilor moleculare de la nivelul celulelor epiteliale, favorizând astfel dezvoltarea neoplaziei la nivelul cavității bucale. Trei studii clinice (Holmstrup et al.1998, Gandolfo et al.2004, Rodstrom et al.2005) au demonstrat statistic o creștere semnificativă a riscului dezvoltării carcinomului spinocelular la pacienții cu lichen eroziv al cavității bucale (9). S-a constatat că apare de 2 ori mai frecvent la femei și are incidență mai mare după vârsta de 50 de ani. Kaplan și Barnes au evidențiat într-un studiu că 46-54% din carcinoamele spinocelulare provenite din transformarea leziunilor orale de lichen plan survin la nivelul mucoasei bucale, 30% la nivelul limbii, 16% la nivelul buzei inferioare și 8% cu alte localizări (9).

Afectarea mucoasei bucale în lichenul plan este destul de frecvent întâlnită, uneori asimptomatică alteleori cu eroziuni extensive, dureroase ce determină scăderea calității vieții pacientului (2).

Pacienții cu lichen eroziv al cavității bucale necesită terapie susținută pentru reducerea modificărilor inflamatorii, epitelizarea eroziunilor, remiterea acuzelor dureroase și scăderea riscului transformării maligne. Frecvent această formă de lichen este rezistentă la terapia topică și tinde să evolueze

cronic, rareori cu perioade mici de remisiune spontană.

Până în prezent lucrările de specialitate citează utilizarea cu succes a terapiei topice cu tacrolimus în tratamentul lichenului eroziv bucal (pacienții necesită o terapie pe termen lung pentru a menține rezultatele) (4,7,8). Un studiu efectuat pe 12 de pacienți cu lichen eroziv bucal ce au primit tratament topic cu Pimecrolimus 1% de 2x/zi la Spitalul din Nice în anul 2005 a evidențiat că această terapie topică a fost eficientă și bine tolerată (5). S-a constatat că pentru obținerea unui răspuns terapeutic bun este necesară o terapie susținută, pe o perioadă mai lungă de timp (4,5,7,8). Pentru formele rezistente se poate utiliza terapie sistemică cu antimalarice de sinteză, imunosupresoare, sulfone, talidomidă, endoxaparină, corticoterapie sistemică și retinoizii. Utilizarea anticorpilor monoclonali (Efalizumab) în tratamentul lichenului eroziv bucal a fost realizată cu succes (1), dar costurile mari ale acestei terapii și necesitatea unor studii aprofundate pe această temă reprezintă încă limite ale acestei posibile terapii. Alte terapii topice citate pentru lichenul eroziv sunt: Ciclosporina, dermatocorticoizi și retinoizii (9).

Pimecrolimus este un imunomodulator, derivat de ascomycin macrolactam ce determină inhibarea selectivă a producerii și eliberării citokinelor proinflamatorii, a mediatorilor celulelor T și a mastocitelor, cu reducerea fenomenelor inflamatorii, a pruritului și normalizarea modificărilor histopatologice apărute (5).

Modul principal de acțiune al pimecrolimusului este prevenirea activării celulelor T. Prin legarea la o imunofilină intracitoplasmatică, Pimecrolimusul inhibă mobilizarea calcineurinei blocând factorul nuclear de activare a limfocitelor T, ce mediază sinteza citokinelor, iar subsecvențial reduce răspunsul inflamator al pielii. Prin acțiunea sa imunomodulatoare Pimecrolimus este considerat tratamentul de elecție a dermatitei atopice. Răspunsul terapeutic bun obținut la utilizarea topică a Pimecrolimus în lichenul eroziv al cavității bucale ne îndreptățește să credem că *Pimecrolimus* constituie o opțiune în tratamentul acestei afecțiuni.

Concluzii

1. Lichenul este o dermatoză inflamatorie cronică cutaneo-mucoasă de etiologie necunoscută.
2. Lichenul cavității bucale apare în aproximativ 20% din cazuri ca prima manifestare a bolii.

3. Lichenul eroziv al cavității bucale este mult mai rar întâlnit și pune probleme de diagnostic și tratament.
4. Asocierea frecventă a lichenului cu hepatita cu virus C recunoscută în literatura de specialitate este confirmată și în cazul nostru.
5. Utilizarea tratamentului topic cu Pimecrolimus 1% în lichenul eroziv bucal și obținerea unui răspuns terapeutic bun ne îndreptățește să credem că această terapie poate constitui o opțiune în tratamentul acestei boli.

Bibliografie

1. Cheng A., Mann C. – „Oral erosive lichen planus treated with Efalizumab”, Arch.Dermatol, 2006; 142:680-682
2. Dissemmond J. – „Oral lichen planus: an overview”, Journal of Dermatological Treatment 2004; vol15, nr3, p136-140
3. Fitzpatrick T. – „Dermatology in general medicine”, McGraw Hill Inc., 1993
4. Lener E., Brieva J., Scharter M., West L.E., West D.P., Azhary R.A. – „Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus”, Arch Dermatol 2001; 137:419-422
5. Passeron T., Lacour J.P., Fontas E., Ortonne J.P. – „Treatment of oral erosive lichen planus with 1%Pimecrolimus cream”, Arch Dermatol, 2007; 143: 472-476
6. Stoopler E.T., Sollecito T.P., DeRossi S.S. – „Topical Tacrolimus for the Treatment of Oral Lichen Planus”, The Internet Journal of Dermatology 2003, vol2,nr1, ISSN:1531-3018
7. Thomson M.A., Hamburger J., Stewart D.G., Lewis H.M. – „Treatment of erosive oral lichen palnus with topical tacrolimus”, Journal of topical treatment, 2004; vol15, nr.5: 308-314
8. Vente C., Reich K., Ruppert R., Neumann C. – „Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus”, Br J Derm 1999; 140:338-342
9. Vilcea A.M., Stoicescu I., Vilcea I.D. – „Raportul beneficiu-risc în tratamentul lichenului plan”, Medicina Modernă, 2006.