



# Liszaj płaski

Laurence Le Cleach, M.D., Olivier Chosidow, M.D., Ph.D.

*Artykuł rozpoczyna się opisem przypadku przedstawiającym częsty problem kliniczny. Następnie przedstawiono dowody naukowe dotyczące różnych metod postępowania, a w dalszej kolejności przegląd oficjalnych wytycznych, jeśli takowe istnieją. Artykuł kończy się zaleceniami klinicznymi autorów.*

**P**ięćdziesięcioletnia kobieta zgłosiła się do lekarza z powodu silnie swędzących zmian skórnych z towarzyszącym pieczeniem w jamie ustnej, które utrudniało spożywanie pokarmów. Wymienione objawy i dolegliwości narastały od kilku tygodni. W badaniu klinicznym stwierdzono sinofioletowe, wieloboczne grudki, zlokalizowane głównie w obrębie zgięciowych powierzchni nadgarstków, stawów skokowych oraz w okolicy krzyżowo-lędźwiowej. Ponadto na błonie śluzowej jamy ustnej obecne były nadżerki oraz siateczkowate białawe zmłeczenia o liniowym układzie. Jak należy postąpić w tym przypadku?

## Problem kliniczny

Liszaj płaski (*lichen planus*) jest chorobą zapalną błon śluzowych i skóry o nieustalonej etiologii. Najczęściej zajęte są skóra i błona śluzowa jamy ustnej.<sup>1</sup> W przebiegu choroby wykwyty mogą lokalizować się również w obrębie innych błon śluzowych (w tym narządów płciowych, przetyku oraz spojówek). Zmiany mogą zajmować jedną lub wiele okolic, ponadto mogą występować zarówno jednocześnie, jak i po sobie.<sup>2</sup>

Obraz kliniczny liszaja płaskiego różni się w zależności od zajętej okolicy (ryc. A-F, tab. 1).<sup>3-5</sup> Zmiany skórne mają charakter płasko-wyniosłych grudek barwy fioletowawej (ryc. A i B), którym może towarzyszyć nasilony świąd, a ich obecność bywa powodem zakłopotania.<sup>1</sup> Wykwity mogą ustępować z pozostawieniem długo utrzymujących się przebarwień, zwłaszcza u osób z ciemną karnacją.<sup>1,6</sup> (rzadsze postaci choroby zaprezentowano na zdjęciach zamieszczonych w Supplementary Appendix, dostępnym z pełnym tekstem na [www.NEJM.org](http://www.NEJM.org).) Zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej są symetryczne, o układzie siateczkowatym, przypominające mlecznobiałą siatkę, obecne mogą być również grudki, tarczki, wykwyty rumieniowe oraz nadżerki (ryc. C)<sup>7</sup>. Jest to choroba przewlekła, a w przypadku postaci nadżerkowej przebiegająca z dolegliwościami bólowymi.<sup>3,4</sup> Obraz kliniczny zmian w obrębie błon śluzowych narządów płciowych i odbytu jest zbliżony do zmian występujących w przypadku zajęcia błony śluzowej jamy ustnej oraz skóry. W przebiegu nadżerkowego liszaja płaskiego błon śluzowych może występować włóknienie, bliznowacenie sromu, zwężenie pochwy,<sup>5</sup> stulejka, zwężenie przetyku,<sup>8</sup> utrata wzroku<sup>9</sup> oraz zwężenie kanału łzowego. Postępujące bliznowacenie może również dotyczyć płytek paznokciowych oraz skóry owłosionej głowy.<sup>10-12</sup>

W badaniach populacyjnych stwierdzono, że w Szwecji częstość występowania skórnej postaci liszaja płaskiego wśród mężczyzn wynosi 0,3%,<sup>13</sup> a u 1,5%<sup>14</sup> dochodzi do zajęcia błony śluzowej jamy ustnej; wśród kobiet jest to odpowiednio 0,1<sup>13</sup> i 2,3%.<sup>14</sup> W dużym badaniu chorych ze zmianami w obrębie błony śluzowej jamy ustnej u 16% uczestników opi-

Department of  
Dermatology, Hôpital  
Henri-Mondor, Créteil  
(L.L.C., O.C.), Université  
Paris-Est, Créteil Val  
de Marne (O.C.),  
Centre Cochrane Français,  
Hôpital Hôtel-Dieu,  
Paris (L.L.C., O.C.);  
Francja

Prośby o odbitkę artykułu  
należy kierować do dr.  
Le Cleacha: laurence.  
le-cleach@hmn.aphp.fr.

N Eng J Med  
2012;366:723-32

Dermatologia po  
Dyplomie 2012;3(5):5-16



### Ważne wskazówki kliniczne

- Liszaj płaski jest zapalną chorobą skóry i błon śluzowych o nieznannej etiologii, zajmuje głównie skórę oraz błonę śluzową jamy ustnej.
- Głównymi dolegliwościami występującymi w przebiegu liszaja płaskiego są świąd i przebarwienia po ustąpieniu zmian skórnych oraz dolegliwości bólowe i trudności w przełykaniu w przypadku obecności nadżerek na błonach śluzowych jamy ustnej.
- Z wyjątkiem postaci skórnej, w której zmiany ustępują w ciągu roku, liszaj płaski jest chorobą przewlekłą.
- Biorąc pod uwagę doniesienia wskazujące na związek między liszajem płaskim a zakażeniem HCV, należy rozważyć wykonywanie stosownych badań u wszystkich chorych.
- W przypadku zmian opornych na leczenie należy rozważyć wykonanie biopsji w celu wczesnego wykrycia dysplazji lub raka kolczystokomórkowego, ponieważ opisywano przypadki ich występowania w przebiegu liszaja płaskiego.
- Wyniki randomizowanych badań kontrolowanych dotyczących stosowanych terapii są ograniczone, a wybór metody leczenia zależy od doświadczenia klinicznego.
- Lekiem z wyboru w terapii liszaja płaskiego są zwykle miejscowo stosowane preparaty glikokortykosteroidowe o bardzo dużej sile działania.

sywano wcześniejsze lub jednoczesne zajęcie skóry, u 19% zajęcie błony śluzowej narządów płciowych. W tym badaniu rzadko stwierdzano zmiany w obrębie przełyku, płytek paznokciowych lub spojówek,<sup>2</sup> podczas gdy znacznie częściej opisywano współwystępowanie zmian w obrębie narządów płciowych lub przełyku wykrywanych badaniem histopatologicznym u chorych z zajęciem jamy ustnej lub skóry.<sup>8,15</sup>

Szacuje się, że wśród chorych na liszaj płaski błony śluzowej jamy ustnej 60-75% stanowią kobiety,<sup>3,4</sup> a w postaci skórnej 50%.<sup>6</sup> Średni wiek chorych w chwili rozpoznania to 50-60 lat w przypadku zajęcia jamy ustnej<sup>3,4</sup> i 40-45 lat w postaci skórnej.<sup>6</sup> Liszaj płaski rzadko występuje u dzieci (mniej niż 5% przypadków).<sup>16</sup>

Liszaj płaski jamy ustnej uznawany jest za potencjalny stan przednowotworowy;<sup>17</sup> W retro- i prospektywnych badaniach kohortowych stwierdzono, że u 1% chorych na liszaj płaski jamy ustnej dochodzi do rozwoju raka kolczystokomórkowego.<sup>18</sup> Rzeczywiste wartości ryzyka budzą jednak kontrowersje ze względu na różnorodne kryteria diagnostyczne zastosowane w badaniach (i trudność w odróżnieniu od innych stanów przednowotworowych), różny czas trwania obserwacji oraz współwystępowanie innych czynników ryzyka (np. używanie alkoholu i palenie tytoniu).<sup>4,17,18</sup> Opisywano również rozwój raka kolczystokomórkowego w przypadku liszaja płaskiego zlokalizowanego w okolicy anogenitalnej,<sup>5</sup> w przełyku<sup>6</sup> oraz w przebiegu liszaja płaskiego przerostowego.<sup>19</sup>

Mimo że etiologia choroby pozostaje nieznaną, wydaje się, iż do rozwoju choroby dochodzi w mechanizmie autoimmunologicznym. Stwierdzana degeneracja keratynocytów warstwy podstawnej związana jest

z działaniem cytotoksycznych limfocytów T CD8+,<sup>20</sup> będących głównym składnikiem nacieku zapalnego przylegającego do naskórka i sąsiadującego z uszkodzonymi keratynocytami. Nieznany jest dotąd antygen docelowy.<sup>20</sup> Rzadkie przypadki rodzinnego występowania liszaja płaskiego oraz nadmierna ekspresja pewnych haplotypów HLA (np. HLA-DR1 w skórnej postaci liszaja płaskiego) sugerują, że do rozwoju choroby mogą predysponować czynniki genetyczne.<sup>1</sup> Opisano częstsze współwystępowanie chorób o podłożu autoimmunologicznym, zwłaszcza łysienia plackowatego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u chorych na liszaj płaski w porównaniu z osobami z populacji ogólnej.<sup>21</sup>

Wykazano istotny związek między liszajem płaskim i zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Wyniki dwóch metaanaliz wskazują, że u chorych na liszaj płaski zakażenie wirusem HCV było około pięciu razy częstsze niż w grupie kontrolnej; ponadto ryzyko rozwoju liszaja płaskiego u osób HCV dodatnich było 2,5-4,5 razy większe.<sup>22,23</sup>

Liszaj płaski wpływa zarówno na jakość życia, jak i komfort psychiczny chorych.<sup>24</sup> Czynnikiem warunkującym niekorzystne działanie są dolegliwości bólowe i trudności w spożywaniu pokarmów, jak również zaburzenia dotyczące sfery życia seksualnego wynikające z zajęcia błon śluzowych.

## Strategie i dowody

### BADANIE KLINICZNE I USTALENIE ROZPOZNIANIA

Rozpoznanie liszaja płaskiego stawiane jest zwykle na podstawie obrazu klinicznego. W przypadku obecno-



**Rycina. Objawy kliniczne łuszczyca płaskiego.**

A. rozlane, płasko-wyniosłe grudki i tarczki barwy sinioletowej, niewykazujące tendencji do zlewania się, o największym nasileniu w okolicy stawów skokowych oraz okolicy lędźwiowej. Często dochodzi do zajęcia skóry kończyn dolnych i szyi. B. liczne, wieloboczne grudki barwy fioletowej, z obecnością białawej siateczki (strzałka), tego rodzaju zmiany są najczęściej zlokalizowane w obrębie przedniej powierzchni nadgarstków. C. zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu łuszczyca płaskiego są obustronne, symetryczne i charakteryzują się obecnością białawej siateczki ułożonej linijnie (grot strzałki po stronie lewej) oraz nadżerek (strzałka) zlokalizowanych w obrębie wewnętrznej powierzchni policzków (grot strzałki po stronie prawej) oraz na grzbiecie języka. Zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej lokalizują się najczęściej na wewnętrznej powierzchni policzków (w 73 i 91% przypadków), na dziąsłach (33 i 57%) oraz na języku (44 i 54%).<sup>3,4</sup> D. biaława, linijna siateczka z obecnością nadżerki zlokalizowanej na żołądź. E. biaława, linijna siateczka (strzałka) na wewnętrznej powierzchni warg sromowych mniejszych i większych, będących najczęstszą lokalizacją zmian chorobowych w przypadku zajęcia okolicy anogenitalnej; w około 50% przypadków dochodzi do zajęcia pochwy,<sup>5</sup> a u 5% chorych zmiany lokalizują się w okolicy odbytu.<sup>5</sup> F. Ścieńczenie dwóch płytek paznokciowych, ich podłużne pobruzdowanie oraz oddzielanie się płytki od macierzy w części dystalnej; częściej dochodzi do zajęcia paznokci rąk niż stóp. G. okołomieszkowy sinioletowy rumień i wzmożone rogowacenie ujęść mieszków włosowych w obszarze wyłysienia. Tarczki są wielogniskowe i zwykle dotyczą czubka głowy; możliwe jest zajęcie innych okolic owłosionych. H. typowy obraz histologiczny łuszczyca płaskiego: pogrubienie warstwy rogowej, z ortokeratozą (gruba strzałka), przerost warstwy ziarnistej naskórka (cienka strzałka), zwyrodnienie wodniczkowe komórek warstwy podstawnej (grot strzałki) oraz pasmowaty naciek zapalny (gwiazdka) (barwienie hematoksylina i eozyną).



**Tabela 1. Charakterystyczne objawy kliniczne występujące w przebiegu różnych postaci liszaja płaskiego, ich przebieg i powikłania**

Lokalizacja	Objawy	Cechy charakterystyczne	Przebieg i powikłania
Skóra tułowia i kończyn	Świąd	Objaw Koebnera: zmiany w miejscu urazu (np. w wyniku drapania); częściej zajęte są podeszwy stóp niż dłonie, zmiany są obustronne – hiperkeratyczne tarczki rumieniowo-żółtaczające	Samoistne ustąpienie zmian, zwykle w ciągu roku; długotrwałe, pozapalne przebarwienia
Jama ustna	Suchość, dolegliwości bólowe, pieczenie, obrzęk, podrażnienie, krwawienie; pojedyncze wykwity siateczkowe są zwykle bezobjawowe	Wykwity barwy białawej (siateczkowe, grudki, przypominające tarczki); mleczno-białe siateczkowe zmiany, grudki, tarczki; spotykane u 35 <sup>3</sup> i 59% <sup>4</sup> chorych; wykwity barwy rumieniowej (nadżerki, zmiany zanikowe, pęcherze); zmiany rumieniowe z nadżerkami lub bez, współistniejące z wykwitami siateczkowatymi; stwierdzone u 41 <sup>3</sup> i 64% <sup>4</sup> chorych	Małe ok. 2,5% prawdopodobieństwo, samoistnego ustąpienia zmian; okresy zaostrzeń
Okolice narządów płciowych	Pieczenie, świąd, dolegliwości bólowe, bolesne stosunki płciowe, zaburzone życie płciowe	Zespół pochwowo-wargowo-dziąsłowy lub członek-dziąsła: związek między zmianami nadżerkowymi w obrębie narządów płciowych i zapaleniem dziąseł	W postaci nadżerkowej dochodzi do bliznowacenia w obrębie sromu (w 95% przypadków), <sup>5</sup> wystąpienia zrostów oraz zwężenia pochwy i sklejanie warg sromowych mniejszych u kobiet, a stulejki u mężczyzn
Przełyk	Bolesne przełykanie, zaburzenia połykania	W badaniu endoskopowym stwierdza się zwężenia widoczne głównie w obrębie białawych grudek, rumień, spełzanie śluzówki	Przewlekłe zwężenie
Skóra owłosiona głowy	Świąd, dolegliwości bólowe oraz pieczenie w fazie zapalnej	Czołowe łysienie bliznowaciejące: postępująca regresja na linii czołowo-skroniowej u kobiet w okresie postmeopauzalnym; zespół Lassueura-Grahama-Little'a-Piccardiego: ogniskowe łysienie bliznowaciejące związane z przymieszkowymi wykwitami liszajowatymi i utratą włosów pachowych i łonowych	Przebieg przewlekły i postępujący; łysienie zanikowe bliznowaciejące z brakiem jednostki włosowej
Płytki paznokciowe	Dolegliwości bólowe, pieczenie	Liszaj płaski łożyska paznokciowego prowadzi do rozwoju onycholizy i podpaznokciowej hiperkeratozy	Poprawa po leczeniu, ale częste nawroty; w rzadkich przypadkach utrata płytek paznokciowych lub powstanie skrzydlika (trwały wzrost fałdów skórnych nad płytką paznokciową, rozdzielający płytkę na pół)

ści typowych zmian w jednej okolicy należy również obejrzeć pozostałe okolice, w których możliwe jest wystąpienie liszaja płaskiego, takie jak błona śluzowa jamy ustnej, skóra, oraz przydatki (płytki paznokciowe [ryc. 1F] i skóra owłosiona głowy [ryc. 1G]). W przypad-

ku obecności takich objawów, jak bolesne przełykanie lub zaburzenia połykania należy rozważyć wykonanie specjalistycznego badania endoskopowego i otorynolaryngologicznego. Diagnostyka różnicowa została przedstawiona w tabeli 1 Supplementary Appendix.



Rzadką postacią, często nie do odróżnienia od idyopatycznej postaci choroby, jest liszaj płaski indukowany lekami, określane również mianem osutki polekowej liszajopodobnej<sup>25-29</sup> (tab. 1 w Supplementary Appendix). Konieczne jest zebranie bardzo dokładnego wywiadu dotyczącego przyjmowanych leków; w rzadkich przypadkach czynnikiem mogą być leki przyjmowane dużo wcześniej, nawet 2 lata, przed wystąpieniem zmian chorobowych.

W nietypowych przypadkach rozpoznanie potwierdza się badaniem histologicznym wycinka pobranego ze skóry lub błon śluzowych, co pozwala uniknąć nieodpowiedniego leczenia stosowanego w ciężkich postaciach choroby. Wynik badania histologicznego jest taki sam, niezależnie od zajętej okolicy (ryc. 1H). W przypadku zmian opornych na leczenie konieczne jest wykonanie badania histopatologicznego w celu wykluczenia wczesnej postaci raka kolczystokomórkowego.<sup>18</sup>

Biorąc pod uwagę związek między liszajem płaskim a zakażeniem HCV, zaleca się oznaczenie metodą ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) miana przeciwciał przeciwko HCV. Niektórzy eksperci uważają, że ze względów ekonomicznych takie badanie należy wykonywać jedynie u chorych obciążonych znacznym ryzykiem zakażenia (np. uzależnionych od dożylnych narkotyków),<sup>30</sup> podczas gdy inni uważają, że badanie powinno być wykonywane u wszystkich chorych na liszaj płaski. Wybór postępowania zależy od lokalnych uwarunkowań i rozpowszechnienia zakażenia HCV. Nie zaleca się rutynowych badań przesiewowych w kierunku innych chorób o podłożu immunologicznym, jednak w przypadku objawów wskazujących należy rozważyć taką diagnostykę.

## POSTĘPOWANIE

Postępowanie terapeutyczne zależy od lokalizacji i nasilenia zmian chorobowych. Ze względu na ograniczone dane pochodzące z randomizowanych badań kontrolowanych<sup>32</sup> wybór metody leczenia zależy przede wszystkim od doświadczenia klinicznego. W tabeli 2 przedstawiono częste strategie terapeutyczne i wskazania do ich zastosowania (w tab. 2 w Supplementary Appendix przedstawiono rozszerzoną listę terapii w przypadku zajęcia płytek paznokciowych oraz skóry owłosionej głowy, jak również układowe terapie immunosupresyjne).

### Skórna postać liszaja płaskiego

Jako że zmiany skórne w przebiegu liszaja płaskiego mogą ustępować samoistnie, celem leczenia jest skrócenie czasu wymaganego do ustąpienia zmian oraz

zmniejszenie świądu. W jednym z badań u 2/3 chorych leczonych różnymi metodami zmiany skórne całkowicie ustąpiły w ciągu roku.<sup>6</sup> Lekami pierwszego rzutu są miejscowe glikokortykosteroidy, chociaż ich skuteczności nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach kontrolowanych. Brakuje wyników badań porównujących skuteczność leczenia różnymi preparatami glikokortykosteroidowymi stosowanymi miejscowo. Nie zaleca się stosowania miejscowych retinoidów ze względu na ryzyko podrażnienia.

W przypadku nieskuteczności miejscowo stosowanych preparatów glikokortykosteroidowych możliwe jest podawanie ich doustnie. W małym randomizowanym badaniu kontrolowanym<sup>32</sup> porównującym działanie kremu zawierającego 17-butyro-hydrokortyzon z doustnie stosowanym prednizolonem (30 mg/24 h przez 10 dni) wykazano ustąpienie zmian w ciągu 18 tygodni u podobnej liczby chorych; jednak w przypadku terapii systemowej rezultat był szybszy (18 vs 29 tygodni w grupie stosującej jedynie preparat miejscowy); ograniczenia tego badania uniemożliwiają wyciągnięcie rzetelnych wniosków.

W leczeniu liszaja płaskiego stosuje się również doustne retinoidy. W przypadku rozpoczęcia tej formy terapii u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej (tab. 2). W randomizowanym badaniu kontrolowanym częstość remisji zmian skórnych po 8 tygodniach terapii była istotnie większa w przypadku stosowania acytretyny (30 mg/24 h przez 8 tygodni) niż w grupie przyjmującej placebo.<sup>33</sup>

Inną metodą terapeutyczną jest fototerapia, którą należy ostrożnie stosować u chorych o ciemnej karnacji skóry, która obciążona jest większym ryzykiem wystąpienia przebarwień. W małym badaniu, w którym udział wzięło 10 chorych,<sup>34</sup> porównywano skuteczność naświetlań metodą PUVA aplikowanych trzy razy w tygodniu na jedną połowę ciała, w porównaniu z brakiem leczenia w obrębie drugiej połowy ciała. Po około 6 tygodniach leczenia u połowy chorych obserwowano całkowite ustąpienie zmian w obrębie naświetlanej części ciała (wykwity niewyczuwalne badaniem palpacyjnym); u dwóch chorych nie odnotowano poprawy, ale nasilenie zmian skórnych.<sup>34</sup> Brakuje danych o skuteczności naświetlań wąskopasmowym UVB. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym u 70% chorych leczonych tą metodą wykazano całkowite ustąpienie zmian po średnio 11 tygodniach.<sup>35</sup>

### Liszaj płaski błony śluzowej jamy ustnej

Siateczkowaty liszaj płaski jest zwykle bezobjawowy i nie wymaga leczenia.<sup>7,17,31</sup> W postaci nadżerkowej



celem terapii jest wygojenie nadżerek oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych i związanych z nimi trudności w przyjmowaniu pokarmów i płynów. Lekami pierwszego rzutu są miejscowo stosowane preparaty glikokortykosteroidowe. W dwóch małych randomizowanych badaniach kontrolowanych z użyciem placebo – jedno z zastosowaniem fluocynonidu<sup>36</sup> (w Polsce niedostępny – przyp. tłum.), drugie walerianu betametazonu<sup>37</sup> wykazano, że tempo ustępowania zmian lub poprawy w grupie leczonej było większe niż w grupie stosującej placebo (80% w grupie stosującej fluocynonid vs 30% w grupie otrzymującej placebo; i 66% w grupie leczonej walerianem betametazonu vs 18% w grupie stosującej placebo).

Glikokortykosteroidy doustne (np. prednizon w dawce 0,5-1,0 mg/kg/24 h przez 4-6 tygodni) zaleca się w liszaju płaskim nadżerkowym w przypadku braku odpowiedzi na glikokortykosteroidy stosowane miejscowo lub jako terapię pierwszego rzutu w ciężkich postaciach przebiegających z zaburzeniami w przelicytaniu. Brakuje jednak danych potwierdzających skuteczność tej formy leczenia, a ponadto często występują działania niepożądane. W jednym badaniu randomizowanym<sup>38</sup> porównywano skuteczność miejscowego triamcynolonu z małymi dawkami betametazonu podawanego doustnie (5 mg/24 h przez 3 miesiące, ze stopniowym zmniejszaniem dawki przez następne 3 miesiące) jedyną istotną różnicą był krótszy czas gojenia się zmian w grupie leczonych ogólnie (15,5 vs 19 tygodni w grupie leczonej miejscowo), przy czym u połowy chorych występowały działania niepożądane (dwa razy rzadsze w przypadku terapii miejscowej).

Mimo że miejscowe inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna [w Polsce stosowana doustnie – przyp. tłum.], pimekrolimus i takrolimus) były proponowane jako możliwe postępowanie terapeutyczne, nie są obecnie zalecane w leczeniu liszaja płaskiego. Nie zostały zaakceptowane przez Food and Drug Administration (FDA) do leczenia liszaja płaskiego, a ponadto FDA zabrania ich stosowania w przypadku zmian przedrakowych. Dane z bazy Cochrane wskazują, że wyniki badań potwierdzające skuteczność cyklosporyny stosowanej miejscowo w zmniejszeniu dolegliwości bólowych i objawów klinicznych liszaja płaskiego dotyczącego błony śluzowej jamy ustnej są słabe i niewiarygodne i nie ma dowodów potwierdzających pogląd, że pimekrolimus, w porównaniu z glikokortykosteroidami lub placebo, lepiej łagodzi dolegliwości bólowe.<sup>39</sup>

W przypadku liszaja płaskiego z obecnością grudek i ognisk naciekowych, ale bez nadżerek, jako terapię

pierwszego rzutu stosuje się miejscowe glikokortykosteroidy albo miejscowe retinoidy. W dwóch małych randomizowanych badaniach kontrolowanych z użyciem placebo i retinoidów, w których chorzy stosowali dwa razy dziennie przez 4 miesiące 0,1% tretynoinę w postaci roztworu<sup>40</sup> oraz przez 8 tygodni 0,1% izotretynoinę w postaci żelu,<sup>41</sup> wykazano przewagę retinoidów nad placebo. Zmniejszenie objawów obserwowano u 97% chorych stosujących roztwór i u 21% chorych otrzymujących placebo oraz u 90% chorych stosujących żel vs 10% chorych używających placebo. W innym randomizowanym badaniu porównywano skuteczność miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów (0,1% acetonid flucynolonu) i 0,05% kwasu retinowego u chorych z zanikowym i nadżerkowym liszajem płaskim błony śluzowej jamy ustnej i wykazano większą skuteczność glikokortykosteroidów; jednak kwas retinowy stosowano w mniejszym stężeniu niż zwykle zalecane.<sup>42</sup>

#### **Liszaj płaski okolicy anogenitalnej**

W przypadku obecności nadżerek głównym celem terapii jest zapobieganie lub zmniejszenie bliznowacenia. W prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w grupie kobiet z nadżerkowym liszajem płaskim sromu,<sup>5</sup> u 71% badanych doszło do zmniejszenia objawów w wyniku stosowania 0,05% maści z propionianem klobetazolu (bardzo silny glikokortykosteroid miejscowy) dwa razy dziennie, jednak całkowite ustąpienie zmian (poza bliznowaceniem) obserwowano rzadko. U kobiet można zapobiegać zrostom, stosując rozszerzacze pochwy, a u nieobrzezanych mężczyzn wykonać zabieg usunięcia napletka. W przypadku powstania zrostów konieczny może być zabieg chirurgiczny, jednak przeprowadza się go dopiero wówczas, gdy nie ma aktywnych zmian chorobowych, co pozwala uniknąć powikłań podczas gojenia. Dane z piśmiennictwa wskazują, że liszaj płaski rzadziej występuje u mężczyzn obrzezanych niż u nieobrzezanych,<sup>43</sup> zaleca się więc usunięcie napletka.

#### **Liszaj płaski płytek paznokciowych**

Celem leczenia liszaja płaskiego płytek paznokciowych jest zmniejszenie dolegliwości bólowych, jak również zapobieganie lub zahamowanie bliznowacenia. W dwóch badaniach retrospektywnych uczestniczyło 142 chorych leczonych glikokortykosteroidami ogólnie (podawanymi domięśniowo lub doustnie), miejscowo (wstrzyknięcia do zmian lub aplikowanych miejscowo) lub też stosujących obie te metody jednocześnie.<sup>10,11</sup>

**Tabela 2. Leczenie liszaja płaskiego\***

Terapia	Stosowanie i zalecenia	Potencjale objawy niepożądane	Komentarz
<b>Miejscowe glikokortykosteroidy</b>			
Bardzo silne miejscowe glikokortykosteroidy (np. 0,05% propionian klobetazolu w maści)‡	W objawowym liszaju płaskim błony śluzowej jamy ustnej: leczenie pierwszego rzutu, aplikacja 3 razy dziennie palcem w rękawiczce; pacjent powinien unikać jedzenia i picia przez godzinę po aplikacji; w przypadku liszaja płaskiego narządów płciowych: leczenie pierwszego rzutu, aplikacja raz dziennie; w przypadku zgrubiałych zmian w obrębie skóry: leczenie pierwszego rzutu, aplikacja raz dziennie (w postaci hipertroficznej z opatrunkiem okluzyjnym)	Kandydoza błony śluzowej jamy ustnej lub narządów płciowych; długotrwałe stosowanie może prowadzić do atrofii naskórka oraz wystąpienia objawów ogólnych (np. zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, wygląd cushingoidalny, cukrzyca, osteoporoza, martwica aseptyczna kości)	Nie ma glikokortykosteroidów w postaci przeznaczonej do stosowania w przypadku zmian w obrębie błon śluzowych jamy ustnej lub narządów płciowych, brak również dostępnych randomizowanych badań kontrolowanych porównujących różne postaci leków; w przypadku braku poprawy po 6 tygodniach należy zmienić strategię terapeutyczną; należy dobrać rodzaj leczenia podtrzymującego do stanu klinicznego pacjenta: zmniejszenie częstości aplikacji, stosowanie słabszych glikokortykosteroidów lub oba rozwiązania
Silne miejscowe glikokortykosteroidy	W niezbyt nasilonych postaciach liszaja płaskiego lub jako terapia podtrzymująca		
Tabletki prednizolonu rozpuszczalne w wodzie	Rozległe zmiany w przebiegu liszaja płaskiego jamy ustnej: stosowany do płukania jamy ustnej, 5 mg w 15 ml wody, 3 razy dziennie		
Hydrokortyzon w czopkach, piance lub kremie	Liszaj płaski sromu: aplikacja do drugiego dnia		
<b>Systemowe glikokortykosteroidy</b>			
Doustny prednizon, 0,5-1,0 mg/kg/24 h, przez 4-6 tygodni lub acetonid triamcynolonu podawany domięśniowo	Ciężka postać liszaja płaskiego nadżerkowego błon śluzowych lub w liszaju płytek paznokciowych zajmującym ponad 3 płytki: leczenie pierwszego rzutu; w ciężkim liszaju płaskim opornym na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami: postępowanie drugiego rzutu	Typowe działania niepożądane systemowej glikokortykosteroidoterapii	Po osiągnięciu remisji stopniowe zmniejszanie dawki
<b>Miejscowe retinoidy</b>			
Kwas retinowy lub izotretynoina w postaci roztworu lub żelu (0,1%)	Liszaj płaski błony śluzowej jamy ustnej z obecnością grudek i wykwitów przypominających tarczki (bez nadżerek): leczenie pierwszego rzutu w monoterapii lub w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami aplikowanymi dwa razy dziennie	Uczucie pieczenia po aplikacji; nie należy stosować podczas ciąży i karmienia piersią; wymaga stosowania odpowiedniej antykoncepcji	Nie zaleca się stosowania w przypadku zmian w innych okolicach



**Tabela 2. (cd.) Leczenie liszaja płaskiego\***

Terapia	Stosowanie i zalecenia	Potencjalne objawy niepożądane	Komentarz
<b>Systemowe retinoidy</b>			
Acytretyna, 30 mg/24 h, przez 8 tygodni	Liszaj płaski tylko ze zmianami skórnymi: leczenie drugiego rzutu, w monoterapii lub w połączeniu z glikokortykosteroidami miejscowymi lub fototerapią§	Teratogenność, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, hiperlipidemia	U kobiet w wieku rozrodczym należy stosować dwie skuteczne formy antykoncepcji zarówno w trakcie leczenia, jak i 3 lata po jego zakończeniu
<b>Fototerapia</b>			
Naświetlania metodą PUVA lub wąskopasmową-UVB: 2 lub 3 razy w tygodniu, 12 zabiegów (tj. 1 cykl)	Liszaj płaski tylko ze zmianami skórnymi: leczenie drugiego rzutu, w monoterapii lub w połączeniu z acytretyną§	Zwiększone ryzyko raka skóry (ale nie wydaje się być istotne jeśli terapia jest ograniczona do 1-2 cykli po 12 sesji każdy); zwiększone ryzyko wystąpienia przebarwień	
<p>* Poziom wiarygodności leczenia został opisany w tekście (rozszerzona wersja tabeli jest dostępna w Supplementary Appendix). Mianem PUVA określa się naświetlania UVA z użyciem psoralenów.</p> <p>† Przy aplikacji glikokortykosteroidów należy stosować rękawiczki w celu uniknięcia objawów niepożądanych.</p> <p>‡ Bardzo silne glikokortykosteroidy w połączeniu z Orabase (firmy Colgate; pasta zawierająca 20% benzokainę polecana do złagodzenia dolegliwości bólowych; w Polsce niedostępna - przyp. tłum.), jako komercyjnie dostępna postać lub jako lek recepturowy.</p> <p>§ W skórnej postaci liszaja płaskiego wybór terapii drugiego rzutu powinien być uzależniony od obecności lub braku nadżerek w obrębie błon śluzowych, stopnia nasilenia zmian, możliwości zajęcia w ciążę oraz dostępności fototerapii.</p>			

U dwóch trzecich badanych po leczeniu trwającym średnio 6 miesięcy stwierdzono wyleczenie lub poprawę znacznego stopnia, często jednak obserwowano nawroty.

#### Liszaj płaski skóry owłosionej głowy

Leczeniem pierwszego rzutu w przypadku liszaja płaskiego mieszkowego są glikokortykosteroidy stosowane miejscowo w monoterapii lub w skojarzeniu ze wstrzyknięciami do zmian chorobowych.<sup>12,44</sup> W badaniu retrospektywnym stwierdzono, że po 12 tygodniach terapii miejscowymi glikokortykosteroidami (nie podano ich siły działania) u 20 z 30 chorych wykwity całkowicie ustąpiły.<sup>45</sup> W postaciach ciężkich lub opornych na leczenie często stosuje się terapię systemową glikokortykosteroidami, chociaż brakuje danych na temat skuteczności takiego postępowania.

#### Zagadnienia do wyjaśnienia

Jak dotąd nie wiadomo czy, i jeśli tak to w jakim stopniu, liszaj płaski jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego, a także czy i w jaki sposób chorzy powinni być obserwowani w kierunku rozwoju tego nowotworu.<sup>7,17</sup> Potrzebne są dalsze randomizowane badania umożliwiające ustalenie wytycznych dotyczących terapii różnych postaci liszaja płaskiego<sup>31,39</sup> i oceniające korzyści, ale także ryzyko stosowania rozmaitych metod leczniczych, które na podstawie wyników małych badań lub opisów przypadków uważa się za skuteczne. Przykładem takich terapii mogą być rapamycyna (syrolimus)<sup>46</sup> oraz pozaustrojowa fotokemioterapia<sup>47</sup> stosowana nadżerkowej postaci liszaja płaskiego błon śluzowych jamy ustnej czy metotreksat w skórnej postaci liszaja płaskiego;<sup>48</sup> agonista receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów w li-





szaju płaskim mieszkowym<sup>49</sup> oraz przeciwiała mono-klonalne anti-CD20 stosowane w liszaju płaskim błon śluzowych jamy ustnej, narządów płciowych lub przełyku.<sup>50</sup> W dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych porównujących skuteczność aloesu z placebo w leczeniu liszaja płaskiego błony śluzowej jamy ustnej uzyskano niespójne wyniki,<sup>51,52</sup> z czego wynika potrzeba dalszych badań. Nie wiadomo również, jak długo powinna trwać terapia podtrzymująca w przypadku liszaja płaskiego błon śluzowych, skóry owłosionej głowy, płytek paznokciowych oraz przełyku, a więc postaci w których obecnie nie ma skutecznego leczenia.

## Wytyczne

British Society of Oral Medicine opublikowało wytyczne dotyczące postępowania w przypadku liszaja płaskiego błony śluzowej jamy ustnej,<sup>53</sup> a British Association for Sexual Health and HIV wytyczne dotyczące leczenia liszaja płaskiego sromu.<sup>54</sup> Zalecenia przedstawione poniżej są zgodne z tymi publikacjami.

## Podsumowanie i zalecenia

U chorej opisanej na wstępie stwierdzono zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej oraz na skórze, które wydają się odpowiadać rozpoznaniu liszaja płaskiego. U takich chorych należy przeprowadzić pełne badanie dermatologiczne, na które składa się nie tylko ocena skóry gładkiej, ale także skóry owłosionej głowy, płytek paznokciowych, błon śluzowych jamy ustnej, narządów płciowych, okolicy odbytu oraz narządu wzroku, ponadto zaleca się przeprowadzenie badania ginekologicznego, w celu wykrycia zmian chorobowych. Należy rozważyć badania w kierunku zakażenia HCV. Zaleca się wzmoczoną higienę jamy ustnej, a chory nie powinien palić tytoniu, spożywać alkoholu, ostrych i kwaśnych pokarmów i napojów, które mogą nasilać dolegliwości bólowe w przypadku obecności nadzerek na błonach śluzowych jamy ustnej.

Autorzy zalecają rozpocząć terapię od 0,05% propionianu klobetazolu w maści aplikowanej trzy razy dziennie na nadzěrki w obrębie błony śluzowej jamy ustnej (postępowanie poparte wynikami badań randomizowanych) oraz raz dziennie, na noc, na zmiany skórne (postępowanie oparte na doświadczeniu klinicznym), a ponowną ocenę należy przeprowadzić po 6 tygodniach leczenia. W przypadku braku rezultatów lub niedostatecznych wynikach leczenia przy obecności dolegliwości w przełykaniu zaleca się, mimo braku dowodów potwierdzających wyższość takiego

postępowania nad terapią alternatywną, włączenie leczenia ogólnego (np. prednizon w dawce 0,5-1,0 mg/kg/24 h przez 4-6 tygodni, a następnie powolne zmniejszanie dawki, w celu uniknięcia nawrotu). W przypadku silnych dolegliwości bólowych lub zmniejszenia masy ciała jako postępowanie pierwszego rzutu zaleca się terapię ogólną glikokortykosteroidami. W przypadku braku gojenia, mimo stosowanego leczenia, wskazane jest wykonanie biopsji. Chorych należy poinformować o ewentualnych działaniach niepożądanych stosowanych preparatów glikokortykosteroidowych i monitorować terapię. Ponadto należy przekazać informacje o przewlekłym i nawrotowym przebiegu liszaja płaskiego, jak również o konieczności długotrwałej obserwacji.

Dr Le Cleach otrzymuje wsparcie finansowe z firm Abbott i Galderma w celu pokrycia wydatków związanych ze spotkaniami. Dr Chosidow otrzymuje honoraria za udział w spotkaniach od firmy Basilea, a wynagrodzenia za konsultacje od firm Bailleul-Biorga, Pierre Fabre Dermatologie, Astellas, Bayer i Galderma, jak również zwrot wydatków za spotkania od firm Basilea i Galderma. Nie zgłoszono występowania żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

W pełnej wersji pracy dostępnej na NEJM.org umieszczone są również oświadczenia autorów.

Autorzy chcieliby podziękować M. Bigby, B. Gogly, M.M. Landru, J.P. Meningaud i P. Wolkenstein za pomocne komentarze; B. Cribier, N. Ortonne, i M. Moyal-Barracco za udostępnienie niektórych fotografii, a J. Jacobson za pomoc redakcyjną.

From the New England Journal of Medicine 2012; 366: 723-732. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## Piśmiennictwo

1. Pittelkow MR, Daoud MS. Lichen planus. In: Wolff GK, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, eds. *Dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008:244-55.
2. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:431-6.
3. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, et al. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis* 2009;15:235-43.
4. Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sánchez N. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med* 2010;39:491-6.
5. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol* 2006;142:289-94.
6. Irvine C, Irvine F, Champion RH. Long-term follow-up of lichen planus. *Acta Derm Venereol* 1991;71:242-4.
7. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103: Suppl:S25.e1-S25.e12.
8. Quispel R, van Boxel OS, Schipper ME, et al. High prevalence of esophageal involvement in lichen planus: a study using magnification chromoendoscopy. *Endoscopy* 2009;41:187-93.
9. Brewer JD, Ekdawi NS, Torgerson RR, et al. Lichen planus and cicatricial conjunctivitis: disease course and response to therapy of 11 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:100-4.



10. Piraccini BM, Saccani E, Starace M, Balestri R, Tosti A. Nail lichen planus: response to treatment and long term followup. *Eur J Dermatol* 2010;20:489-96.
11. Goettmann S, Zaraq I, Moulouguet I. Nail lichen planus: epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognosis study of 67 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 November 3 (Epub ahead of print).
12. Assouly P, Reygagne P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:3-10.
13. Hellgren L. The prevalence of lichen ruber planus in different geographical areas in Sweden. *Acta Derm Venereol* 1970; 50:374-80.
14. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med* 2008; 37:447-53.
15. Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol* 2006;155:994-8.
16. Walton KE, Bowers EV, Drolet BA, Holland KE. Childhood lichen planus: demographics of a U.S. population. *Pediatr Dermatol* 2010;27:34-8.
17. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:164-78.
18. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med* 2011;40:677-83.
19. Singh SK, Saikia UN, Ajith C, Kumar B. Squamous cell carcinoma arising from hypertrophic lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:745-6.
20. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:350-65.
21. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. Epidemiological evidence of the association between lichen planus and two immune-related diseases: alopecia areata and ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1991;127:688-91.
22. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis* 2010;16:601-12.
23. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol* 2009;145:1040-7.
24. Tabolli S, Bergamo F, Alessandrini L, Di Pietro C, Sampogna F, Abeni D. Quality of life and psychological problems of patients with oral mucosal disease in dermatological practice. *Dermatology* 2009; 218:314-20.
25. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1993;29: 249-55.
26. Usman A, Kimyai-Asadi A, Stiller MJ, Alam M. Lichenoid eruption following hepatitis B vaccination: first North American case report. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:123-6.
27. Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, Ishikawa O. Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: a case report and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2010;90:73-6.
28. Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, et al. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol* 2009;61: 104-11.
29. Issa Y, Brunton PA, Glenn AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98: 553-65.
30. Bigby M. The relationship between lichen planus and hepatitis C clarified. *Arch Dermatol* 2009;145:1048-50.
31. Le Cleach L, Chosidow O, Cribier B. Lichen planus. In: Williams H, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, eds. Evidence-based dermatology. 2nd ed. Oxford, England: Blackwell, 2008:189- 96.
32. Kellett JK, Ead RD. Treatment of lichen planus with a short course of oral prednisolone. *Br J Dermatol* 1990;123:550-1.
33. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, et al. Treatment of lichen planus with acitretin: a double blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:434-7.
34. Gonzalez E, Momtaze-T K, Freedman S. Bilateral comparison of generalized lichen planus treated with psoralens and ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:958-61.
35. Pavlotsky F, Nathansohn N, Kriger G, Shpiro D, Trau H. Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:83-6.
36. Vo?te AB, Schulten EA, Langendijk PNJ, Kostense PJ, van der Waal I. Fluocinonide in an adhesive base for the treatment of oral lichen planus: a doubleblind, placebo-controlled clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75: 181-5.
37. Tyldesley WR, Harding SM. Betamethasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus. *Br J Dermatol* 1977;96:659-62.
38. Malhotra AK, Khaitan BK, Sethuraman G, Sharma VK. Betamethasone oral minipulse therapy compared with topical triamcinolone acetonide (0.1%) paste in oral lichen planus: a randomized comparative study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:596- 602.
39. Thongprasom K, Carrozzo M, Furness S, Lodi G. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD001168.
40. Boisnic S, Branchet MC, Pascal F, Ben Slama L, Rostin M, Szpirglas H. Topical tretinoin in the treatment of lichen planus and leukoplakia of the mouth mucosa: a clinical evaluation. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:459-63. (In French.)
41. Giustina TA, Stewart JCB, Ellis CN, et al. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus: a doubleblind study. *Arch Dermatol* 1986;122:534- 6.
42. Buajeeb W, Kraivaphan P, Poburksa C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:21-5.
43. Mallon E, Hawkins D, Dinneen M, et al. Circumcision and genital dermatoses. *Arch Dermatol* 2000;136:350-4.
44. Sperling LC, Nguyen JV. Treatment of lichen planopilaris: some progress, but a long way to go. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 398-401.
45. Chieriegato C, Zini A, Barba A, Magnanini M, Rosina P. Lichen planopilaris: report of 30 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2003;42:342-5.
46. Soria A, Agbo-Godeau S, Ta?eb A, Franc?s C. Treatment of refractory oral erosive lichen planus with topical rapamycin: 7 cases. *Dermatology* 2009;218:22-5.
47. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol* 2007;156:533-6.
48. Turan H, Baskan EB, Tunali S, Yazici S, Saricaoglu H. Methotrexate for the treatment of generalized lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:164-6.
49. Mirmirani P, Karnik P. Lichen planopilaris treated with a peroxisome proliferator- activated receptor gamma agonist. *Arch Dermatol* 2009;145:1363-6.
50. Parmentier L, Bron BA, Prins C, Samson J, Masouy? I, Borradori L. Mucocutaneous lichen planus with esophageal involvement: successful treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2008;144:1427-30.
51. Salazar-Sánchez N, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Sánchez-Siles M. Efficacy of topical aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized doubleblind study. *J Oral Pathol Med* 2010;39: 735-40.
52. Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:573-7.
53. The British Society for Oral Medicine. Guidelines for the management of oral lichen planus in secondary care, 2010 (<http://www.bsom.org.uk/page71.html>).
54. UK guideline on the management of vulval conditions. London: British Association for Sexual Health and HIV, 2011 (<http://www.bashh.org/guidelines>).

## KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska**

Klinika Dermatologii, Wenerologii  
i Dermatologii Dziecięcej  
UM w Lublinie

Artykuł Le Cleacha i Chosidowa syntetycznie omawia najważniejsze aspekty liszaja płaskiego: obraz kliniczny, badanie i postępowanie diagnostyczne oraz leczenie w zależności od lokalizacji i odmiany klinicznej. Pragnę zwrócić uwagę, że takiej publikacji przeglądowej dotyczącej liszaja płaskiego dawno nie było w piśmiennictwie anglojęzycznym.

Liszaj płaski (LP) jest jedyną w swoim rodzaju przewlekłą chorobą zajmującą skórę gładką i owłosioną, błony śluzowe i płytki paznokciowe. Mimo wielu badań poświęconych tej dermatozie jej etiopatogeneza pozostaje niewyjaśniona. Przebieg choroby często trudno przewidzieć, typowo zmiany mogą trwać od roku do dwóch lat, ale mogą także mieć charakter przewlekły, wieloletni i nawrotowy. Opisywano również samoistne remisje. Czas trwania LP zależy od rozległości, lokalizacji i charakteru morfologicznego zmian chorobowych. W około 15-20% przypadków występują nawroty, zwykle w tej samej lokalizacji co podczas pierwszego wysiewu.

Dokładna częstość występowania i rozpowszechnienie liszaja płaskiego nie są znane. W badaniach populacji ogólnej wykazano zróżnicowane rozpowszechnienie, szacowane, między innymi, na 0,5-2% populacji.<sup>1,2</sup> Liszaj płaski jest chorobą, która zwykle dotyczy osób w średnim wieku, pojawia się między 30 a 60 r.ż. Uważa się, że odmiana zajmująca skórę i błony śluzowe częściej występuje u kobiet, szczególnie w 5. i 6. dekadzie życia, podczas gdy u mężczyzn pojawia się nieco wcześniej.<sup>1</sup> Liszaj płaski znacznie rzadziej występuje u dzieci i osób w podeszłym wieku; zajęcie błon śluzowych u dzieci obserwuje się wyjątkowo.<sup>1</sup>

Autorzy omawiając bogatą morfologię zmian, zwracają szczególną uwagę na postaci nadżerkowe choroby zlokalizowane na błonach śluzowych narządów płciowych, przełyku, spojówek i podkreślają, że choroba w tych okolicach może powodować włóknie-

nie prowadzące do bliznowacenia, zwężenia pochwy, bolesne stosunki płciowe, stulejki, zwężenia przełyku, a nawet ślepotę. Lokalizacja zmian chorobowych na płytkach paznokciowych i skórze owłosionej głowy z bliznowaceniem może spowodować dystrofię płytek i nieodwracalne łysienie. Zatem choroba może mieć poważne konsekwencje obejmujące sferę psychologiczną i znaczne obniżenie jakości życia. Opisywano także przypadki raka kolczystokomórkowego zarówno na błonach śluzowych jamy ustnej, narządów płciowych, przełyku (rozwijają się głównie na podłożu zmian zanikowych lub nadżerkowych), jak i odmiany hipertroficznego na skórze.<sup>3</sup> Warto zauważyć, że przypadki o przewlekłym, nawrotowym przebiegu i trudno poddające się terapii wymagają szczególnej kontroli.

Mimo że patogeneza choroby nie jest wyjaśniona, autorzy podkreślają jej autoimmunologiczny charakter. Potwierdzeniem tego są zmiany o charakterze LP na skórze i błonach śluzowych zarówno w ostrej, jak i przewlekłej GVHD oraz współwystępowanie z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym. Dokładny antygen czy autoantygen nie jest znany, ale stymuluje on odpowiedź typu komórkowego i doprowadza do apoptozy keratynocytów warstwy podstawnej naskórka i obfitych nacieków limfocytarnych tuż pod naskórkiem. Warto dodać, że w ostatnim czasie opublikowano wiele prac podkreślających udział procesu angiogenezy, co także potwierdza obraz kapilaroskopowy zmian na błonach śluzowych jamy ustnej.<sup>4</sup> Wśród czynników wywołujących rozważa się udział mechanizmów genetycznych – pewnych haplotypów HLA (HLA-DR1 w postaciach z zajęciem skóry), czynników zakaźnych, w tym wirusów, szczególnie HCV w odmianach nadżerkowych na błonach śluzowych, opisywano także wysiewy zmian na skórze po szczepieniu HBV.<sup>5</sup> Warto dodać, że udział innych wirusów – np. herpeswirusów – jest dyskusyjny, ale w ciągu ostatnich kilkunastu lat pojawiły się doniesienia o możliwej roli wirusów HPV, które stwierdzano w postaciach nadżerkowych i zanikowych zmian na błonach śluzowych jamy ustnej. Obecność pewnych typów tych wirusów: 16, 18, 31, 33 może także predysponować do rozwoju raka kolczystokomórkowego.<sup>5,6</sup> Niektórzy badacze rozważają także udział czynników bakteryjnych m.in. *Helicobacter pylori* w rozwoju zmian zapalnych LP. Doświadczenie kliniczne sugeruje, że obecność



*Candida albicans* na błonach śluzowych powoduje przewlekłe i zaostrzanie się zmian chorobowych w przebiegu liszaja płaskiego. Ważnymi czynnikami stymulującymi rozwój LP mogą być leki należące do wielu różnych grup: przeciwmalaryczne, niesteroidowe przeciwzapalne, moczopędne, obniżające ciśnienie krwi: inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopryl, enalapryl), beta-adrenolityki (propranolol), antagoniści kanałów wapniowych, leki psychotropowe, pochodne sulfonilomocznika i wiele innych.<sup>2</sup> Zatem dokładny wywiad chorobowy jest niezmiernie ważny w ustalaniu przyczyny choroby i zapobieganiu nawrotom, autorzy podkreślają, że niekiedy wpływ przyjmowanego leku może rozciągać się nawet na 2 lata. W wielu przypadkach niewątpliwie stres psychiczny może stymulować lub zaostrzać przebieg choroby.

W dalszej części pracy autorzy analizują obraz morfologiczny, obecność objawów subiektywnych oraz zejście zmian chorobowych w przypadku lokalizacji zmian na skórze, błonach śluzowych jamy ustnej, narządów płciowych, przelyku, skórze owłosionej oraz płytkach paznokciowych. Postępowanie diagnostyczne powinno obejmować bardzo szczegółowy wywiad ze szczególnym zwróceniem uwagi na przyjmowane przez chorego leki, stosowane pasty do zębów i płyny do pielęgnacji jamy ustnej (mogą zawierać pochodne cynamonowe i powodować kontaktowe liszajowate zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), wykonanie badań dodatkowych: przeciwciała HCV, antygen HBs, badanie w kierunku drożdży, oznaczanie przeciwciał *Helicobacter pylori*, wykonanie biopsji, a niekiedy także badania DIF (direct immunofluorescence test) w celu diagnostyki różnicowej zmian nadżerkowych na błonach śluzowych.

Ostatnia część pracy poświęcona jest postępowaniu terapeutycznemu w zależności od lokalizacji i nasilenia zmian chorobowych. Autorzy podkreślają, że silne preparaty glikokortykosteroidowe są lekami pierwszego rzutu we wszystkich lokalizacjach zmian chorobowych, tzn. na skórze, błonach śluzowych (tylko postaci nadżerkowe lub zanikowe, albo z obecnością nasilonych objawów subiektywnych), skórze owłosionej i płytkach paznokciowych. W piśmiennictwie zaś brakuje randomizowanych badań kontrolowanych placebo świadczących o dużej skuteczności miejscowo działających preparatów steroidowych.<sup>7</sup> Gdy leki te nie są wystarczająco skuteczne, należałoby rozważyć krótkotrwałe włączenie systemowych preparatów steroidowych. Wśród innych metod leczenia poleca się zastosowanie retino-

idów doustnie (acytretyna) oraz terapię PUVA, która w wielu przypadkach okazała się skuteczna. Chociaż w piśmiennictwie brakuje randomizowanych badań dotyczących zastosowania wąskopasmowej terapii UVB w leczeniu LP, dostępne są pojedyncze badania świadczące o dobrej skuteczności tej metody zarówno w przypadku zajęcia skóry, jak i błon śluzowych jamy ustnej.<sup>8,9</sup> Autorzy zwracają szczególną uwagę, że miejscowo stosowane inhibitory kalcyneuryny w terapii alternatywnej, szczególnie zmian nadżerkowych i zanikowych na błonach śluzowych, nie są zalecane i dopuszczone przez Food and Drug Administration. Obserwacje kliniczne wskazują jednak na dobrą skuteczność tych preparatów w wyżej wymienionych postaciach klinicznych choroby, zatem powinny być stosowane krótko i pod ścisłą kontrolą lekarską. Opisywane są obiecujące rezultaty stosowania nowoczesnych, ale mało dostępnych terapii biologicznych: alefaceptu, inhibitorów TNF $\alpha$ , bazyliksymabu, a nawet rytuksymabu.<sup>10</sup>

W podsumowaniu warto podkreślić praktyczne znaczenie komentowanego artykułu, który przejrzysto analizuje kliniczne, diagnostyczne i terapeutyczne aspekty choroby.

## Piśmiennictwo

1. Daoud MS, Piettelkow MR: Lichen planus. [w:] Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. (red.), Fifth Edition. The McGraw Hill, 1999: 561-577.
2. Schlosser BJ: Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther.* 2010 23(3): 251-67.
3. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, et al.: Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005, 100(1): 164-178.
4. Scardina GA, Ruggieri A, Maresi E, et al.: Angiogenesis in oral lichen planus: an in vivo and immunohistological evaluation. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011, 59(6): 457-462.
5. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, et al.: Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005, 100(1): 40-51.
6. Mattila R, Rautava J, Syrjänen S: Human papillomavirus in oral atrophic lichen planus lesions. *Oral Oncol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.04.009>
7. Lodi G, Carrozzo M, Furness S, et al.: Interventions for treating oral lichen planus: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2012, 166(5):938-47.
8. Kassem R, Yarom N, Scope A, et al.: Treatment of erosive oral lichen planus with local ultraviolet B phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2012, 66(5): 761-766.
9. Pavlotsky F, Nathansohn N, Kriger G, et al.: Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008, 24(2): 83-86.
10. Zhang J, Zhou G, Du GF, et al.: Biologics, an alternative therapeutic approach for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2011, 40(7): 521-524.