

Lichen Sclerosus ve Lyme Sayrılığı

LICHEN SCLEROSUS AND LYME DİSEASE

Şebnem ÖZKAN*, Emel FETİL**, Nalan GÜRLER***, Ayşe YÜCE****, Murai SAYAN*****. Alı lalısın GÜNEŞ*****

* Doç.Dr..Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
** Yrd.Doç.Dr..Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AL),
*** LVm.Dr..Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD.
Prof.Dr..Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD,
**** Dr.Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD,
***** Proki)r..Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İZMİR

Özet

Lichen sclerosus (LS)'ün leşine sayrılığı bulgusu olabileceği gbrüj bir sarsılır tiua sürülmektedir. İhu bağlamda, LS imusu alan 21 olguda İlh. serolojik testleri yapılmış ve olguların 10 (%47.0) seropozitive saptanmış: Lichen sayrılığı ile ilişkiz dermuozlan linininin 31 olgu ise serolojik kan/rai olarak alınmıştır. Seropozitive aşısından LS' li anıp de kontrol grubu arasında "Fisher"ın kesin, İ- lesti ile yapılan istatistiksel değrcntlrıua/c anlamlı farklılık he/i/cu-mışür (p- '0.05). İhu sauuclur LS ile Lyme sayrılığı ilişkisini destekler lalelikledir.

Anahtar Kelimeler: Lichen sclerosus, Lyme sayrılığı

T Klin Dermatol 1998, 8: 125-126

Süreğen seyidi bir dermatoz olan lichen sclerosus (ES) ilk olarak 1887 yılında Hallopeau tarafından tanımlanmıştır (1). Sayrılık için genital lokalizasyonda "kraurosis vulvae" ve "balanitis xerotica", obliterans" sinonimleri de kullanılmaktadır (2). Karakteristik olarak porselen beyazı, parlak, yuvarlak veya oval. inaktılar ve papular gösterilerin birleşerek plaklar oluşturduğu, koinedo benzeri keratolik tıkaçlarla belirlenebilen inflamatif bir dermatozdur (1,2).

Etyolojisinde trauma ve kronik inieksiyonların uyarıcı rolü üzerinde durulan ve bazı ailesel olgular da tanımlanan LSÖün seyrek olarak morfea, liken

Oeliş Tarihi: 2S.11.1W7

Yazışma Adresi: Dr.Şebnem ÖZKAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD.
35340 İncirahı. İZMİR

P Klin J Dermatol 1998, 8: 125-126

Summary

A connection between Lyme disease and lichen sclerosus (LS) has been considered in recent years. According to this concept, Borrelia burgdorferi (Bb) serologic tests have been performed in 21 patients with LS and seropositive results were found in 10 (47.6%) of them. 31 patients who have skin diseases not related to Lyme were taken as serological control group, Bb seropositive results to fib. in patients with LS were compared with the control group by Fisher's exact test and the difference was found to be statistically significant. These results support a relationship between LS and Lyme disease.

Key Words: Lichen sclerosus, Lyme disease

T Klin J Dermatol 1998, 8:125-129

ruber planus, lupus eritematosus, vitiligo, alopecia areata gibi sayrılıklarla birlikteliği de bildirilmiştir (1,3) Son yıllarda morfea gibi LSAÖün da Borrelia burgdorferi (Bb) ile ilişkisi yapılan çeşitli araştırmalar sonucu ortaya atılmıştır (2,4-6). İbu çalışmada da LS'li olgularda Bb. serolojik testleri yapılarak olası ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran 1 "ı erkek, 20'si kadın, yaşları 7 ile 65 arasında değişen, toplam 21 LS olgusu çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Olgularda klinik tanı histopatolojik olarak doğrulanmış ve hepsinde Bb. serolojik testleri yapılmıştır. İzyon süreleri 3 ay ile 15 yıl arasında değişmektedir. Olgulardan 7 tanesi kırsal, 13 tanesi ise kentsel yerleşim göstermektedir. Poliklinik hastaları arasından Lyme hastalığı ile

125

ilişkisiz dermatozları bulunan 31 olu da serolojik kontrol grubu olarak alınmıştır.

Alınan serum örnekleri -20°C'de dondurularak saklanmış ve sonra bu örneklerde "Enzyme Immune Assay" (1:1 A) yöntemiyle (VIRION-SERION Immundiagnostica, Germany) Borrelia burgdorferi'ye özgün IgG ve IgM yapısındaki antikorlar araştırılmıştır. IgG tipi antikorlar için, kıtın içerdiği standart serumlar aracılığıyla hazırlanan standart eğride, optik dansiteler sayısal değerlere dönüştürülerek, sonuçlar RJ'ül şeklinde kantite edilmiştir. IgM tipi antikorlar için ise, "cut-off" (eşik değeri) üstündeki değerler olumlu, altındaki değerler olumsuz olarak belirlenmiştir. Ancak IgM antikor testinde romatoid faktör gibi nonspesifik IgM antikorlarının oluşturabileceği yanlış pozitiflikten korunmak üzere çalışma öncesi serumlar "Romatoid factor absorbens" ile işlenilmiştir. Olgularda ayrıca hemogram, VDRL, romatoid faktör ve antinükleer antikorlar bakılmıştır.

Bulgular

Olguların özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Çalışmaya dahil edilen toplam 21 LSli olgunun 10'unda Bb. serolojik testleri olumlu bulunmuştur (%47.6). Olguların birinde sadece IgG pozitifliği, ikisinde sadece IgM pozitifliği, diğerlerinde

hem IgM hem IgG pozitifliği saptanmıştır. 31 kişilik kontrol grubunda ise iki olguda sadece IgM, iki olguda sadece IgG, iki olguda ise hem IgG hem de IgM olumlu bulunmuştur. "Fisher"ın kesin x- testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede her iki grup arasında anlamlı farklılık tesbit edilmiştir ($p < 0.05$).

Olguların dördünde LS ile morfea birlikteliği saptanmış olup bu olgulardan da üçünün seropozitivite gösterip, kırsal kesim yerleşimli olduğu belirlenmiştir. Bb serolojik testleri olumlu bulunan 10 olgudan sadece dördünün kırsal kesim yerleşimli olduğu, altısının kentsel yerleşimli oldukları gözlenmiştir. Sadece bir olguda anamnezde kene ısırığı tarif edilmiştir. Bu olgunun da kırsal kesim yerleşimli olup, morfea ile beraberlik gösterdiği tesbit edilmiştir. Klinik tipleri incelendiğinde olgulardan ikisinde genital tutulum olduğu gözlenmiştir.

Tartışma

Bb.'nin etkeni olduğu ve bir multisistem sayrılığı olan Lyme sayrılığının kutan bulguları başlangıçta "erythema migrans (EM)", "lymphadenitis benigna cutis ya da borrelyal limfosiloma (BL)" ve "acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)" olarak tanımlanmıştır (7-9). İzleyen yıllarda ise geç dönemde ortaya çıktın ACA'ya bazı

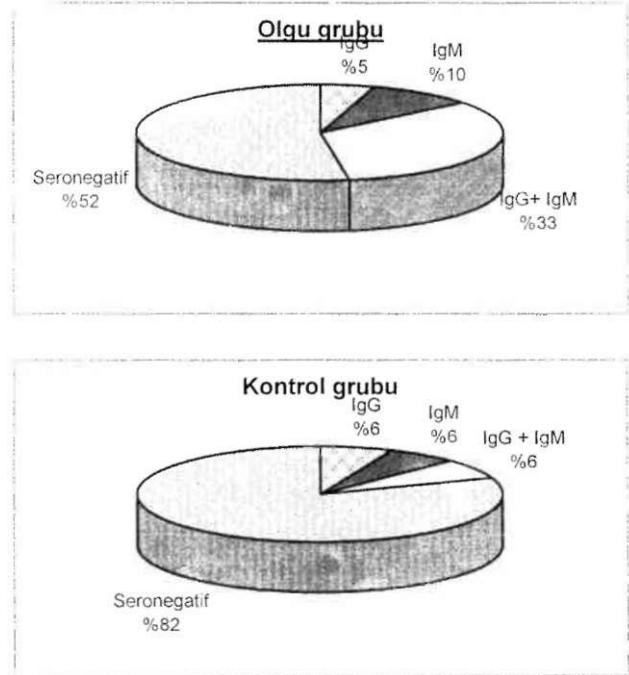
Tablo 1.

NO	CİNS	YAS	SÜRE	EK BULGU	KENE	SEROLOJİ (IgM)	SEROLOJİ (IgG)
1	K	21	4 ay	-	-	+	-
2	K	22	8 ay	-	-	+	+
3	K	53	8 yıl	-	-	-	-
4	K	43	3 yıl	-	-	-	-
5	K	28	11 yıl	-	-	-	-
6	K	15	4 yıl	-	-	-	-
7	K	53	1.5 yıl	-	-	-	-
8	K	57	9 yıl	-	-	-	-
9	K	18	6 ay	-	-	-	-
10	E	28	3.5 ay	-	-	-	-
11	K	38	5 ay	Morfea	-	+	-
12	K	7	5 ay	-	-	-	+
13	K	54	15 yıl	-	-	-	-
14	K	12	10 yıl	Morfea	-	-	-
15	K	20	1 yıl	Morfea	-	-	-
16	K	49	10 ay	-	-	-	-
17	K	55	3 yıl	-	-	-	-
18	K	65	2 yıl	Morfea	+	+	-
19	K	35	1 yıl	-	-	-	-
20	K	36	3 ay	-	-	-	-
21	K	60	1 yıl	-	-	-	-

sklerolik ve atrofik lezyonların eşlik edebildiği gözlenmiş, çalışmalar bu doğrultuda yoğunlaştırılmıştır. Bugün için kaynaklardaki çelişkili verilere rağmen, en azından morfea ve bazı skleroderma benzeri kutan gösteriler Lyme sayrılığı bulguları arasında sayılmaya başlanmıştır (9).

1938'de Gotttron'un ACA'lı hastaların bir kısmında saptanan sklerotik lezyonlara dikkat çekmesinden sonra Asbrink ve arkadaşları ACA'lı 50 olgunun allısında morfea ve LS'yi andıran sklerotik deri lezyonlarından bahsetmişlerdir. Bu tarzdaki lezyonlar ACA'lı olguların %10 kadarında bildirilirken limfositoma ve Lyme artriti ile de ilişkili olarak gözlemlenmiştir (5). Böylece öncelikle morfea ve LS'yi borrelyal orijine bağlayan görüş doğrultusunda araştırmalar yapılmaya başlanmıştır (2,5,6,10-12). 1987 yılında Aberer ve Stanek, Bb'ye karşı IgG antikorlarının kullanıldığı immünooksidaz yöntemiyle LS'li 13 hastanın altısının (%46) lezyonlarında Bb tesbit etmişlerdir (5,8,13). Aberer ve arkadaşları, yine aynı yıl ACA ve LS birlikteliği olan bir hastada serolojik olarak Bb'ye karşı IgG antikorları saptamış ve hastanın idrarında borrelyaya benzer yapılar görerek, bunların genital LS gelişiminde etken olduğunu bildirmişler (14). 1988 yılında ise iki nöroborelyozlu hastanın ikisinde de LS tesbit edilmiştir (2,13). Ross ve arkadaşları ise LS'li hastaların %48'inde papiller dermide spiroketlerin bulunduğunu bildirmişlerdir (2). Kliniğimizde yapılan araştırmada LS'li 21 olgunun 10 unda (%47.6) Bb serolojik testleri olumlu bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LS'li hasta grubunda bulunan serolojik pozitifitenin istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunması ($p<0.05$) ilişkisinin varlığı düşüncesini güçlendirmektedir. (Tablo 2) Olgularımızın çoğunda hem IgG hem IgM, ikisinde sadece IgM olumlu bulunmuştur. Bilindiği gibi genellikle IgM tipi antikorlar erken dönemi ya da aklif ineksiyonu göstermektedirler. IgM antikorlar çoğu hastada 1-2 ay sonra azalır ancak bazen infeksiyonun geç dönemlerinde de saptanabilmektedir (15). Bu antikor devamlılığı olgularımızda IgG ile birlikte IgM olumluluklarını açıklamaktadır. Ayrıca sayrılığın ilerleyen dönemlerinde farklı spiroketal polipeptidlere karşı IgM ve IgG tipi antikor cevabı gelişebilmektedir (7). Tüm indirekt IgM ölçümlerinde (İFA, EIA veya Westernblot) IgM Romatoid faktör etkileşimi nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (16). Çalışmamızda yalancı pozitif sonuçları en aza indirebilmek amacıyla tüm olgularda RF, VDRL ve ANA bakılmış, olumsuz bulunmuştur. Ayrıca çalışma öncesi serumlar "Romatoid faktör absorbens" ile işlenmiştir. Bu nedenle sadece IgM olumlu bulunan olguları yanlış pozitiflik şeklinde değerlendirilmekteyiz.

Tablo 2. Olgu ve kontrol grubunda Lyme seroloji sonuçları



lif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (16). Çalışmamızda yalancı pozitif sonuçları en aza indirebilmek amacıyla tüm olgularda RF, VDRL ve ANA bakılmış, olumsuz bulunmuştur. Ayrıca çalışma öncesi serumlar "Romatoid faktör absorbens" ile işlenmiştir. Bu nedenle sadece IgM olumlu bulunan olguları yanlış pozitiflik şeklinde değerlendirilmekteyiz.

Konuyla ilgili olarak yapılan PCR çalışmalarında Almanya'dan Schempp ve arkadaşları üçü seronegatif olan altı LS'li olguda Bb DNA'sını saptamışlardır. Bu çalışmada yöntemin duyarlılığı yanısıra antiborrelyal serum antikorlarının belirlenmemesinin infeksiyon varlığını dışlayamayacağı vurgulanmıştır (4). Buna karşın Kuzey Amerika'dan Dillon ve arkadaşları, Güneydoğu Amerika'dan De-Vito ve arkadaşları olumsuz sonuçlarla en azından bu bölgelerde LS patogeneğinde bu spiroketin rolü olmadığını belirtmişlerdir (17,18). Morfea ilişkisinde olduğu gibi bu çelişkili sonuçların farklı Bb türlerinden kaynaklanabileceği görüşü ağırlık kazanmıştır (17).

Bb'nin fibroblastlar üzerinde uyarıcı etkisi olan interleukin-1 (IL-1) oluşumunu başlattığı

bildirilerek, bunun da süregelen borrclyal infeksiyonu olanlarda neden sklerolik den lezyonlarının geliştiğini açıklayabileceği belirtilmektedir (5). Ayrıca ölü spirokellenn de IL-1 oluşumunu uyardığı açıklanarak, Borrclya tarafından aktive olmuş T hücrelereee salman IL-1 ve diğer silokinlerin üretiminin fibroblast slmulasyonunu devanı ettirerek skleroderma ile geç dönem LS'de oluşan fibrozla sonlanacağı bildirilmektedir. Bu şekilde spirokelal antigenlerin bu etkisinin teshil edilebilir spiroket yokluğunda bile patogencz.i açıklayabileceği düşünülmektedir (2). Fakat Bb.'nm mi yoksa bunun dokularda sebat eden komponentlerinin mi LS'de elken okluğu ya da kişinin immünolojik özelliklerinin mi patogencz.de esas rolü oynadığı konusu da kesin olarak açıklık kazanmamaktadır (4).

LS'nin çeşitli auloımmun sayrılıklarla birlikteliği bildirilmektedir. Bunlar tınısında vililigo, alopecia areata, liken ruber planus, lupus erilemalozıus. tiroid sayrılıkları, diyabet, pernisiöz anemi ve primer bilyer siroz, sayılabilir (1-3, 19) Ayrıca çeşitli yazarlar tarafından LS ile morfea birlikteliği bildirilmektedir (1-4, 20). Bir araştırmada 380 LS'li olgunun 13'ünde morfea da tesbit edildiği açıklanmıştır (1). Uitto ve arkadaşları klinik olarak tipik morfea ve LS den lezyonları olan ve her iki sayrılığın histopatolojik bulgularını da geisteren 1) olgu bildirmişlerdir. Connelly ve Winkelmann da aynı anda LS, morfea ve liken ruber planusu mevcut olan olgular bildirmişlerdir (13). Kliniğimizde izlenen 21 LS'li olgunun da dördünde aynı zamanda morfea tesbit edilmiştir. Birliktelik oranlarının yüksek olması pek çok araştırmacıya bu iki sayrılık arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (2). LS ve morfeanın aynı sayrılık spektrımının farklı belirtilen olabileceğini ortaya alan görüşlerin yanışını (20), bu iki sayrılık arasında yeterli klinik ve histolojik farklılıklar olduğundan hareketle, birlikte görülmelerinin sadece tesadüfi olduğunu savunanlar da vardır (2). Patterson ve Ackerman morfcalı hastalarda görülen LS benzeri lezyonların gerçek LS'den farklı olduğunu öne sürmüşlerdir (13). Hatta morfea ile birliktelik halinde görülen LS lezyonlarının çoğunun retikulär dermis ve hipodermisdeki değişiklikler gözönüne alındığında morfea tanısını alabileceğini belirtmişlerdir (20). Erken dönem morfeanın klinik ve histolojik olarak

LS'den ayrıntının zor olduğu bilinmektedir. Winkelmann ise LS'nin subepidermal morfea olarak kabul edilebileceği görüşünü öne sürmüştür (19). Shono ve arkadaşları ise ES ve morfea birlikteliği olan bir hastalarında lezyonlardan aldıkları doku örneklerini lectin ile boyamışlar, LS ve morfea lezyonlarının farklı boyanma özelliklerinin burada da belirlenebildiğini göstermişlerdir (20). Borrclyal orijinli olduğu bildirilen ACA'ıım LS ve morfea için bir geçiş konumunda olduğunu belirten görüşler mevcuttur (2). Son yıllarda 'yapılan araştırmalarda morfcalı hastalarda olduğu gibi LS'li hastalarda da Borrclya saptanması, bu iki sayrılık arasında olası bir etyolojik ilişkiyi destekler gözükmektedir (4). Bizim çalışmamızda morfea ve LS beraberliği gösteren olgularda seropozitivitenin yüksek oranda olması özellikle bu iki dermatozun birlikteliğinde borrclyal etyolojinin önemine dikkat çekmektedir. Ayrıca araştırmamızın sonuçları, Bb. tür farklılığından kaynaklanan değişik gösteriler oluşabileceği görüşü göz önüne alındığında, bölgemizde mevcut Bb. türlerinin LS oluşturabildiği doğrultusunda değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Rowell NR, Goodfield MJD. The connective tissue diseases. Textbook of Dermatology. Ed. Champion RH, Burton JL, Ebling FJ(i, 5"inci baskı. Oxford: Rkiekwell Scientific. 1993: 2269-75.
2. Meffert JJ, Davis BM, Cimwood RE. Lichen sclerosus. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 393-416.
3. Braun-Falco (). Plewig G, Wolff MIL Winkelmann RK. Dermatology. Berlin: Springer-Verlag, 1991: 552-3.
4. Schlempp C, Bocklage IE Lange R, Kölmel HW, Orianos CE, Gulhuck IE Further evidence for borrelia burgdorferi infection in morphea and lichen sclerosus et atrophieus confirmed by DNA amplification. J Invest Dermatol 1993: 100: 717-20.
5. Hovmark A. Role of borrelia burgdorferi in lymphocytosis and sclerotic skin lesions. Clinics in Dermatol 1993; 11: 363-8.
6. Buechner SA, Winkelmann RK, Lautensehlinger S, Gilli E, Ruffli T. Localized scleroderma associated with borrelia burgdorferi infection. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 190-6.
7. Abele DC, Anders KH. The many faces and phases of borreliosis I. Lyme disease. J Am Acad Dermatol 1990: 23: 167-86.
8. Malane MS. (irant-Kells JM, Feder [JM, Euger SW. Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. Annal İni Med 1991: 114: 490-8.
9. Athreya BIE Rose CD. Lyme disease. Cnrr ITobl Dermatol 1997: 9: 86-104.

- Hi.Ozkan S. Yfiiv \. I-etil Ik Cagirgan S. Giines A1. Lyme hastaligi. XV. I 'lu\il Dei matolop Ivongresi BiKliri Kitabi I/niir: 1906; 30;
11. Aberer k. Stand-: (i. kail YE Neumann R. Evidence for spirochetal origin of circumscribed scleroderma (morphea). Acta Derm Venereol (Stoekh) 1987; 67: 225-31.
- S2. Veber K. Preac-Mursic V. Keimeis, CD. Spirochetes isolated from two patterns «ill) morphea, Infection 1988; 16: 25-6.
- 15 Abele DC. \udei-, KM. The main laces and phases ot'lioireliosis II. J Am Acini Dermatol 1900; 23: 401-10.
- Id.Aberer !:. Neumann R. Enbee (l. Acrodermatitis chronica atrophicans in association with lichen sclerosus et atrophicans: tubiilo-iniersuiial nephriiis and urinary excretion of spirocheie-like organisms. Acta Derm Venereol (Stoekh) 1987; 67: 62-5.
- 15.Berg D). Abson KC. Prose NS, The laboratory diagnosis of Lyme disease. Arch Dermatol 1991; 127: 866-70.
- 16.1 Emsen K. Laboratory diagnostic methods in Lyme borreliosis. Clinics in Dermatol 1993; 11: 407-14.
- 17.Dillon WI, Saed GM. Fivenson DP. Borrelia burgdorferi DNA is undetectable by polymerase chain reaction in skin lesions of morphea, scleroderma, or lichen sclerosus et atrophicus of patients from North America. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 617-620.
- IK.De-Yito. JR. Ylerogi AJ, Yo I, Boh EL; hung UK. Freeman SYE Cockerell C. Role of borrelia burgdorferi in the pathogenesis of morphea, scleroderma and lichen sclerosus et atrophicus: a PCR study of thirty-five cases. J Ctitan Pathol 1996; 23: 350-8.
- D.Jablonska S, Blaszczyk M. Scleroderma-like diseases Clinics in Dermatol 1994; 12:437-47.
- 20.Shioiio S, Imtira M, Ota M, Osaku A. Slunomiya S. Toda K. Lichen sclerosus et atrophicus, morphea, and coexistence of both diseases. Arch Dermatol 1991; 127: 1352-6.