

MOGUĆNOSTI LIJEČENJA ADHEZIJA LABIJA U PREPUBERTETSKIH DJEVOJČICA

BERNARDICA VALENT MORIĆ i TATJANA LESAR¹

Pedijatrijska ordinacija, Dom zdravlja Zagreb-Centar i ¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za pedijatriju, Zagreb, Hrvatska

Adhezije labija označavaju pojavu tanke membrane između malih labija koja može biti različite dužine. Nisu rijetka pojava u prepubertetskih djevojčica, no kako su obično asimptomatske ostaju nedijagnosticirane. Obično se otkriju tijekom sistematskog pregleda ili kada fuzija labija dovede do postmikcijskog kapanja urina, bakteriurije, vaginalne iritacije, dizurije, mokraćne infekcije ili opstrukcije. Uzrok labijalnih adhezija nije u potpunosti razjašnjen. Kronična iritacija vulve u kombinaciji s lošom higijenom smatra se važnim etiološkim čimbenikom. Pretpostavka o hipoestrogenskom statusu u prepubertetskih djevojčica kao mogućem uzročnom čimbeniku za nastanak labijalnih adhezija nije više široko prihvaćena. Naime, prema nedavno objavljenoj studiji pokazalo se da nema razlike u serumskoj razini estrogena između djevojčica s adhezijama i onih bez adhezija. Liječenje adhezija uključuje konzervativnu terapiju s lokalnim estrogenskim ili betametazonskim kremama, a u odabranim slučajevima manualnu separaciju ili kirurški zahvat. Lokalna primjena estrogenskih i betametazonskih krema općenito se smatra sigurnom i uspješnom čak i kod duže primjene uz minimalne ili nikakve nuspojave. Ne postoje jasne smjernice glede dužine trajanja medikamentnog liječenja, iako se većina istraživača slaže da bi optimalno liječenje bilo između 1 do 2 ili 3 mjeseca uz primjenu krema dva puta na dan. Edukacija roditelja o ispravnoj tehnici primjene estrogenskih i betametazonskih krema važna je ne samo za uspjeh liječenja, već i za izbjegavanje rijetkih, ali ipak mogućih nuspojava.

Ključne riječi: adhezije labija, topikalna terapija, estrogen, betametazon

Adresa za dopisivanje: Bernardica Valent Morić, dr. med.
Pedijatrijska ordinacija Doma zdravlja Zagreb-Centar
Laginjina 16
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: bernardica.valent@zg.htnet.hr

UVOD

Nalaz slijepljenih malih usnica u djevojčica koji se u literaturi označava terminima adhezije labija, labijalna aglutinacija, sinehije malih labija ili vulvarna/labijalna fuzija nerijetko dovodi do upućivanja djeteta ginekologu ili pedijatrijskom nefrologu zbog sumnje na genitalnu anomaliju. Prema dostupnim, relativno oskudnim literaturnim podacima adhezije malih labija javljaju se u 1,8 – 3,3 % prepubertetskih djevojčica s vrhuncem učestalosti u dobi od 13-23 mjeseca (1). Mogu biti različitog intenziteta: od parcijalnih, jedva vidljivih 1-2 mm dugih adhezija koje neiskusnom ispitivaču često i promaknu, do sasvim jasno uočljivih,

ponekad i kompletnih adhezija koje mogu opstruirati urinarni tok. Kako su adhezije uglavnom asimptomatske i otkrivaju se slučajno na sistematskom pregledu, za pretpostaviti je da je njihova stvarna prevalencija mnogo veća. U takvim slučajevima s početkom puberteta dolazi do spontanog nestanka adhezija zbog pojačane endogene produkcije estrogena. U rjeđim slučajevima adhezije labija dijagnosticiraju se u sklopu obrade nekog urološkog problema: urinarne inkontinencije, postmikcijskog kapanja urina, urinarne infekcije, bakteriurije, bolnog mokrenja, poremećaja urinarnog mlaza, ponavljajuće vulvarne i/ili vaginalne infekcije ili retencije urina kod kompletne labijalne fuzije (2,3).

MEHANIZAM NASTANKA ADHEZIJA LABIJA

Uzrok nastanka labijalnih adhezija nije jasan. U retrospektivnoj studiji koja je uključivala 9070 ženske novorođenčadi Leung i sur. su pokazali da se ne radi o kongenitalnoj patologiji s obzirom da ni u jednog novorođenčeta nisu nađene adhezije labija (1). Kao mogući mehanizam njihova nastanka navodi se recidivirajuća upala ili iritacija vulve pri čemu se stanjuje tanki površinski mukozni sloj nakon čega slijedi reepitelizacija i fuzija formiranjem avaskularne membrane između labija. Tako su Šikanić Dugić i sur. uočili da kod 45 % djevojčica u razdoblju od 3 mjeseca prije dijagnosticiranja adhezija labija postoji anamnestički podatak o preboljeloj respiratornoj ili urinarnoj infekciji (4). Vrlo često upravo respiratorni uzročnici budu izolirani kod vulvovaginitisa u dječjoj populaciji, kada se obično prenose djetetovim prstima od respiratornog do urogenitalnog trakta.

Donedavno se smatralo da bi hipoestrogeno stanje u prepubertetskih djevojčica također moglo biti uzročni faktor. Međutim, jedna novija studija ukazala je kako nema statistički značajne razlike u razini estrogena u djece s labijalnim adhezijama ili bez njih (5). U drugoj studiji opisana je pojava labijalnih adhezija u 2-godišnje djevojčice s izoliranim prematurnim telarhama i povišenom razinom estradiola u serumu za svoju dob (6) ukazujući na postojanje nekih drugih uzročnih faktora, a ne snižene vrijednosti estrogena u etiologiji labijalnih adhezija.

Postavljena teza da bi pojava adhezija malih labija mogla biti i posljedica spolnog zlostavljanja nije potvrđena. U studiji koja je uključivala djevojčice u dobi od 3 do 8 g. uspoređivan je izgled genitalija 192 djevojčice s anamnezom spolnog zlostavljanja koja je uključivala i penetraciju s izgledom genitalija 200 djevojčica iste dobi bez podatka o prethodnom zlostavljanju. Uz ostale elemente analizirana je i učestalost pojavnosti labijalnih adhezija pa je zaključeno kako nema statistički značajne razlike u njihovoj učestalosti između navedenih dviju skupina (7).

LIJEČENJE ADHEZIJA MALIH LABIJA

Pristup liječenju labijalnih adhezija ovisi o stupnju aglutinacije malih labija. U asimptomatskim slučajevima s adhezijama dužine 2-3 milimetra može se pričekati i spontana rezolucija, no potrebno je periodičko praćenje kako bi se moglo terapijski intervenirati u slučaju moguće progresije adhezija. Veoma važna preventivna mjera je održavanje adekvatne higijene urogenitalne regije. Kad su adhezije opsežnije, simptomatske ili u slučaju kompletne labijalne fuzije

potrebno je provesti liječenje. Ono može biti lokalno medikamentno ili kirurško.

MEDIKAMENTNO LIJEČENJE

Medikamentno se liječenje klasično provodi estrogen-skim kremama, a u novije vrijeme sve je više podataka o učinkovitosti betametazonskih topičkih preparata.

Preciznih, opće prihvaćenih smjernica o načinu primjene estrogenskih krema, kao i o dužini terapije, nema. Preporuke koje se nalaze u dostupnoj literaturi uglavnom se svode na preporuke temeljene na osobnom iskustvu istraživača. Tako variraju podatci o dužini liječenja, kao i oni o terapijskom uspjehu. Kada se analiziraju podatci o terapijskom uspjehu valja uzeti u obzir i opsežnost adhezija, njihovu debljinu, dob djeteta, te podatak radi li se o primoterapiji ili se liječi recidiv, jer svi ovi parametri mogu utjecati na konačan ishod liječenja. Leung i sur. navode 100 %-tni uspjeh u terapiji adhezija labija primjenom estrogenskih krema 2 puta/dan u trajanju od 1 do 3,5 mjeseci (srednja vrijednost 2,4 mjeseca) bez ponovne pojave adhezija u periodu praćenja od 3,1 mjeseca (8). U studiji Schobera i sur. srednje vrijeme trajanja estrogenske terapije bilo je 3,7 mjeseci s terapijskim uspjehom u 79 % djevojčica (9). Kada je primjenjivano vrijeme terapije bilo kraće, uspješnost liječenja bila je manja. Muram je prezentirao uspješnost terapije od svega 46,7 %, no uz primjenu kreme od svega 10-14 dana (10). Autor Yang je uočio da je za potpuni terapijski uspjeh u djece do godine dana bilo dovoljno 2-tjedno liječenje, dok je za stariju djecu trajanje primjene terapije raslo do 4 tjedna u 6-godišnjih djevojčica (11). Tebruegge (12) u preglednom članku zaključuje da je estrogenska krema učinkovit i siguran način liječenja adhezija malih labija u djevojčica, te da je za dobar terapijski uspjeh potrebna primjena kreme od minimalno 1 mjesec, ako do separacije labija ne dođe ranije. Savjetuje i nastavak primjene estrogenske kreme i duže od jednog mjeseca do postizanja potpune rezolucije, osim ako se ne jave komplikacije.

Unazad nekoliko godina sve je više radova koji potvrđuju uspješnost betametazonskih lokalnih pripravaka u liječenju labijalnih adhezija. Myers i sur. pokazali su uspješnost betametazonskog pripravka u 68 % prepubertetskih djevojčica (13) uz napomenu da je 14 od 19 djevojčica prethodno bilo neuspješno liječeno estrogenskim pripravkom. U drugoj retrospektivnoj komparativnoj studiji koja je uspoređivala estrogenske i betametazonske topikalne pripravke uočeno je da su bolji rezultati postignuti betametazonskim preparatom kojim je rezolucija adhezija postignuta brže uz manje nuspojava i manje recidiva (14). Međutim, u

jednoj kasnijoj studiji koja je uključivala 131 djevojčicu nije nađena nikakva razlika u rezultatima liječenja između estrogenskih i betametazonskih krema (15). Osim toga, učinkovitost topikalne terapije u ovoj je studiji bila bitno manja nego u prethodno objavljenim radovima. Nakon 4 tjedna liječenja terapijski uspjeh s estrogenskom kremom postignut je kod samo 15,4 % djevojčica, te kod 15,6 % djevojčica kada se primjenjivala betametazonska krema. Terapijski uspjeh bio je 1,85 puta veći kada je liječenje provedeno kombiniranom terapijom estrogenom i betametazonom, ali nije bio statistički značajan.

NUSPOJAVE MEDIKAMENTNE TERAPIJE

Nuspojave estrogenske topikalne terapije uključuju povećanje dojki, vulvarnu pigmentaciju i lokalnu iritaciju s učestalošću 3-5 %, dok se vaginalno krvarenje (14) kao nuspojava opisuje samo sporadično. Sve nuspojave su reverzibilne i nestaju ubrzo nakon prekida terapije. Cleemann (18) opisuje slučaj 7-godišnje djevojčice s labijalnim adhezijama liječene estrogenskih gelom u prevelikoj količini u koje je došlo do pojave preuranjenog pseudopuberteta. Stoga se naglašava potreba uporabe estrogenskih krema u što manjoj količini, tj. primjena u vrlo tankom sloju samo na područje adhezija. Pritom je od velike važnosti dobra edukacija roditelja o tehnici aplikacije kreme. Preporuča se na svakoj kontroli pregledati i dojke te i stupnjevanjem po Tanneru procijeniti eventualni razvoj nuspojava (19).

Kao nuspojave betametazonske terapije sporadično se opisuju vulvarni eritem i pojava nježnih pubičnih dlaka (13,14).

KIRURŠKO LIJEČENJE ADHEZIJA

Manualna separacija adhezija malih labija i kirurški zahvat obično su terapije drugog izbora. Kao prva mjera liječenja primjenjuju se u vrlo rijetkim slučajevima kompletnih labijalnih adhezija koje opstruiraju urinarni tok i dovode do retencije urina. Obično budu i terapija izbora u slučaju adhezija rezistentnih na konzervativno liječenje, te kod ponavljajućih adhezija koje s vremenom obično postaju sve deblje i rigidnije. U izoliranim slučajevima indikacija za kirurškim tretmanom adhezija bude i roditeljsko odbijanje nastavka medikamentne lokalne terapije. Kirurški zahvat u općoj anesteziji provodi se u slučaju debelih, ožiljkasto promijenjenih adhezija u starije djece. Kod blažih slučajeva dovoljna je manualna separacija lokalnim anestetikom.

RECIDIVI ADHEZIJA LABIJA

Podatci o pojavnosti recidiva nakon potpunog rješavanja labijalnih adhezija razlikuju se od studije do studije i kreću se od 0 do 11,6 % (8,10,16,17) odnosno do visokih 33,3 % (4) i 35 % (14) uz napomenu da su u studiji (4) djevojčice praćene najmanje godinu dana, a pojava recidiva adhezija bila je najveća nakon 3-9 mjeseci. Relativno velike razlike mogle bi biti rezultat činjenice da je razdoblje postterapijskog praćenja u studijama bilo različito (od 3 do >12 mjeseci), te je za očekivati da se pri dužem praćenju registrira i više recidiva. Leung i sur. (8) koji tijekom 3-mjesečnog praćenja nisu registrirali pojavu recidiva adhezija naglašavaju važnost održavanja adekvatne higijene urogenitalne regije sa svrhom sprječavanja pojave upale i re-adhezija. Također preporučuju da se nakon postizanja separacije labija lokalno primjenjuje vazelin najmanje mjesec dana kako bi se spriječila pojava recidiva.

U studiji (14) koja je uspoređivala učinkovitost estrogenske i betametazonske kreme uočena je manja pojava recidiva labijalnih adhezija nakon betametazonske terapije (15,8 %) u odnosu na estrogensku (35%). Myers (13) koji je liječio 19 djevojčica s labijalnim adhezijama betametazonskom kremom, tijekom 7-mjesečnog praćenja nije registrirao pojavu recidiva.

Podatci o učestalosti recidiva adhezija malih labija nakon kirurškog liječenja razmjerno su oskudni i odnose se na iskustva s malim brojem pacijenata. Muram (10) opisuje manje recidiva nakon medikamentne terapije (estrogenske kreme) u usporedbi s manualnom separacijom ili kirurškim zahvatom. Nurzia (20) je pratio 9 djevojčica tijekom 8,6 mjeseci nakon kirurške separacije adhezija u općoj anesteziji bez pojave recidiva. Slične rezultate opisuje i Watanabe nakon manualne separacije (21).

ZAKLJUČAK

Adhezije malih labija najčešće su asimptomatske, te ako se pri sistematskim pregledima ne pregledava i spolovilo, često ostaju nedijagnosticirane. Pristup liječenju ovisi o stupnju aglutinacije labija i postojanju simptoma. Parcijalne adhezije liječimo lokalnom primjenom estrogenske ili betametazonske kreme sa sličnom učinkovitošću. Nuspojave ove terapije su rijetke, uglavnom blage i reverzibilne. U slučaju ponavljane neuspjeha konzervativnog liječenja kod zadebljanih i rigidnih adhezija te kod kompletne aglutinacije koja opstruira urinarni tok i dovodi do retencije urina metoda izbora bit će manualna separacija ili kirurški zahvat u općoj anesteziji. S obzirom na tendenciju recidiviranja preporuča se postterapijsko periodičko praćenje tijekom jedne godine.

L I T E R A T U R A

1. Leung AK, Robson WL, Tay-Uyboco J. The incidence of labial fusion in children. *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 235-6.
2. Leung A, Robson W. Labial fusion and urinary tract infection. *Child Nephrol Urol* 1992; 12: 62-4.
3. Sanfilippo JS. Vulvovaginitis. U: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, 1555.
4. Šikanić Dugić N, Pustišek N, Hiršl Hećej V, Lukić Grlić A. Sinehije labija i infekcija u prepubertetskih djevojčica. *Pediatr Croat* 2010; 54: 35-8.
5. Caglar M. Serum estradiol levels in infants with and without labial adhesions: the role of estrogen in the etiology and treatment. *Pediatr Dermat* 2007; 24: 373-5.
6. Papagianni M, Stanhope R. Labial adhesions in a girl with isolated premature telarche: the importance of estrogenization. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16: 31-2.
7. Berenson AB, Chacko MR, Wiemann CM, Mishaw CO, Friedrich WN, Grady JJ. A case-control study of anatomic changes resulting from sexual abuse. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 820-34.
8. Leung AK, Robson WL, Kao CP, Liu EK, Fong JH. Treatment of labial fusion with topical estrogen therapy. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 245-7.
9. Schober J, Dulabon L, Martin-Alguacil N, Kow LM, Pfaff D. Significance of topical estrogens to labial fusion and vaginal introital integrity. *J Pediatr Gynecol* 2006; 19: 337-9.
10. Muram D. Treatment of prepubertal girls with labial adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12: 67-70.
11. Yang TM, Wiliam WK. Paediatric labial adhesions: Evaluation of Response to Topical Oestrogen Therapy. *Hong Kong J Gynaecol Obstet Midwifery* 2007; 7: 37-40.
12. Tebruegge M, Misra I. Is the topical application of oestrogen cream an effective intervention in girls suffering from labial adhesions? *Arch Dis Child* 2007; 92: 268-71.
13. Myers J, Sorensen C, Wisner B i sur. Betamethasone cream for the treatment of pre-pubertal labial adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19: 407-11.
14. Mayoglou L, Dulabon L, Martin-Alguacil N, Pfaff D, Schober J. Success of treatment modalities for labial fusion: a retrospective evaluation of topical and surgical treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22: 247-50.
15. Eroglu E, Yip M, Oktar T, Kaviran SM, Mocan H. How should we treat prepubertal labial adhesions? Retrospective comparison of topical treatments: estrogen only, betamethason only and combination estrogen and betamethasone. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 389-91.
16. Aribarg A. Topical oestrogen therapy for labial adhesions in children. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82: 424-5.
17. Capraro VJ, Greenberg H. Adhesions of the labia minora. A study of 50 patients. *Obstet Gynecol* 1972; 39: 65-9.
18. Cleemann L, Holm K. Precocious pseudopuberty in a seven year-old girl due to estrogen treatment of labial adhesions. *Ugeskr Laeger* 2011; 173: 1435-6.
19. Kumetz LM, Quint EH, Fisseha S, Smith YR. Estrogen treatment success in recurrent and persistent labial agglutination. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19: 381-84.
20. Nurzia M, Eickhorst K, Ankem M i sur. The surgical treatment of labial adhesions in pre-pubertal girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16: 21-3.
21. Watanabe T, Matsubara S, Fujinaga Y, Asada K, Ohmaru T, Suzuki M. Manual separation followed by local cleanlines for pediatric labial adhesions. *J Obstet Gynecol Res* 2010; 36: 667-70.

S U M M A R Y

TREATMENT MODALITIES OF LABIAL FUSION IN PREPUBERTAL GIRLS

B. VALENT MORIĆ and T. LESAR¹

Primary Care Center – Pediatric Office Laginjina 16, and

¹Sestre milosrdnice University Hospital Center, Department of Pediatrics, Zagreb, Croatia

Labial adhesion is a thin membranous fusion of the labia minora of varying length. It is not a rare condition in prepubertal girls, but since it is often asymptomatic, it remains undiagnosed. It is usually discovered during regular check-ups or when the fusion results in post-void dripping, bacteriuria, vaginal irritation, dysuria, urinary tract infection or obstruction. The cause of labial adhesions is unclear. Chronic irritation of the vulva in combination with poor hygiene is believed to be important etiologic factors. A theory of hypoestrogenic status in prepubertal girls as a potential etiologic factor for labial adhesions is no longer widely accepted, since a recent study concluded that there was no difference in estrogen levels between children with and those without labial adhesions. Treatment options include conservative management with topical estrogen or betamethasone creams or, when indicated, manual separation or surgery. Topical estrogen and betamethasone creams are generally considered safe and effective treatment of labial adhesions, even over prolonged periods of time, with minimal if any side effects. No guidelines have been structured for the limits or duration of topical therapy, but most authors agree that optimal treatment should last from 1 to 2 or 3 months on twice-a-day regimen. Parental education concerning appropriate application technique is important not only for the success of treatment, but also to avoid the possible side effects.

Key words: labial adhesions, topical therapy, estrogen, betamethasone