

Mitmepalgeline lame lihhen

Liisi Raam^{1,2}, Külli Kingo^{1,2}

Papuloskvamoossed haigused on kroonilised põletikulised nahahaigused, millel on märkimisväärselt halb mõju patsientide heaolule. Seda haiguste rühma eristatakse nahakollete morfoloogilise leiu alusel. Iseloomulikeks tunnusteks on ketendavad paapulid ja naastud. Histopatoloogiliselt on papuloskvamoosetele haigustele iseloomulik põletik ja keratinotsüütide ebanormaalne jagunemine. Nimetatud haiguste rühma peamiseks esindajateks on psoriaas, lame lihhen ja punane karva-kliiketendustõbi. Sageli on nende haiguste eristamine algfaasis keeruline, kuid samas oluline, kuna haigused vajavad erisugust ravi. Seetõttu on tarvidus paremini mõista nimetatud haiguste patogeneesi, mis viiks täpsema biomarkeritest lähtuva diagnoosimiseni ja spetsiifilisema ravini. Sellest tulenevalt on artikli fookuseks üks mitmekülgsema avaldumisviisiga papuloskvamoosne haigus lame lihhen.

Lame lihhen (LL) (ld *lichen planus*) on immuunvahendatud põletikuline haigus, mis haarab nahka, juukseid, küüsi ja limaskesti (1). Haigust kirjeldas esimest korda 1869. aastal Erasmus Wilson ja selle nimetus tuleneb kreekakeelsest sõnast „*leichen*“, mis viitab sarnasusele samblikega, ja ladinakeelsest sõnast „*planus*“, mis iseloomustab kollete lamedat pinda. LLi levimus on 0,22–5%, keskmiseks levimuseks peetakse 1% (2). Kuigi LL võib avalduda igas eas, on avaldumine kõige sagedasem vanuses 40–60 aastat. Haiguse nahavormi esinemisel puudub sooline ja rassiline erinevus, kuid limaskestade haaratus esineb suurema tõenäosusega, täpsemalt 60–75%-l juhtudest naistel (1, 3). Sõltumata lokalisatsioonist mõjutab LL oluliselt elukvaliteeti – 27% patsientidest kannatab depressiooni ja 28% ärevushäire käes (4).

Kui kliinilise leiu alusel kuulub LL papuloskvamoosete haiguste rühma, mida iseloomustavad ketendavad paapulid ja naastud, siis histoloogiliselt on LL lihhenoidsete haiguste mudelhaigus. See tähendab, et põletik on suunatud paksenenud epiteeli basaalse kihi vastu ja põhjustab nende rakkude lagunemise (5, 6). Kuigi haiguse kliinilist pilti ja histopatoloogilist leidu on hästi kirjeldatud, on haiguse täpne etiopatogenees senini ebaselge ja puudub nn märklaudravi (7). Samasse rühma kuuluval haigusel, psoriaasil, on aga väga põhjalikult uuritud tekkemehhanisme ja ravimina on kättesaadavad anti-kehad kõige olulisemate haiguse tekkemehhanismis

osalevate tsütokiinide – TNF- α (tuumori nekroosifaktor alfa), interleukiin- (IL-) 17, IL-23 – vastu. Selline ravi on osutunud tõhusaks ja suhteliselt ohutuks, tagades patsientidele lööbevaba elu (8). Seega on LLi puhul olnud tegemist vähe uuritud haigusega, mille tänapäevane ravi võiks eeldatavasti olla praegusega võrreldes parem. Artiklis on antud ülevaade LLi kliinilisest pildist, teadaolevatest patofüsioloogilistest mehhanismidest ja ravivõimalustest.

PATOGENEES

Sarnaselt psoriaasiga peetakse LLi T-rakkude vahendatud autoimmuunhaiguseks, mille täpne haigust põhjustav autoantigeen ei ole senini teada (9). Patogeneesis on tähtsal kohal kaks mehhanismi – keratinotsüütide ebanormaalne jagunemine ja T-rakuline immuunreaktsioon –, mis on LLi korral suunatud epiteeli basaalse kihi rakkude vastu (1, 7, 9). LLi haiguskoldes moodustavad T-rakkudest enamiku Th1-rakud ning tuumiktsütokiinideks peetakse gamma-interferooni (IFN- γ), IL-2 ja TNF- α , kuid kirjeldatud on veel paljude teiste tsütokiinide – I tüüpi interferoonid, IL-4, IL-6, IL-12A, IL-17, IL-21, IL-23 – kaasatust (7, 9–12). Nendest tsütokiinidest TNF- α , IL-17 ja IL-23 on sarnaselt kesksel kohal psoriaasi patogeneesis, olles psoriaasi bioloogilise ravi märklaudmolekulideks (9, 13).

LL on mitmeteguriline haigus, kirjeldatud on nii geneetilist eelsoodumust kui ka arvukalt erinevaid vallandavaid tegureid (1, 7). Geneetiline eelsoodumus

Eesti Arst 2022;
101(12):681–687

Saabunud toimetusse:
18.04.2022
Avaldamiseks vastu võetud:
10.05.2022
Avaldatud internetis:
20.12.2022

¹ TÜ Kliinikumi nahahaiguste kliinik,
² TÜ nahahaiguste kliinik

Kirjavahetajaautor:
Liisi Raam
liisi.raam@ut.ee

Võtmesõnad:
lame lihhen, *lichen planopilaris*,
papuloskvamoosne haigus

haigestuda LLi on määratud erinevate HLA haplotüüpide poolt, millest tähtsamateks on HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DR3, HLA-DR6 (14–17). Lisaks on näidatud, et kindlad polümorfismid IFN- γ -t kodeerivas geenis soodustavad suu limaskesta LLi ja TNF- α geenis nahavormi avaldumist (18).

LLi vallandavad tegurid võivad olla näiteks stress, viirused, ravimid, vaktsiinid, kontaktallergeenid, limaskestade trauma ja muutused limaskestade normaalses mikroobioomis (1, 7, 18). Viirusinfektsioonidest on LLi sagedasimad vallandajad C-hepatiidi viirus (HCV), B-hepatiidi viirus, inimese papilloomiviirus, *Herpes simplex*-ja *varicella-zoster*-viirus (1, 2). Võrreldes tavapopulatsiooniga on HCVga nakatunud inimestel risk haigestuda LLi üle kahe korra kõrgem ning HCV antikehad esinevad LLi patsientidel viis korda sagedamini kui LLi mittepõdevatel inimestel, seetõttu peetakse LLi üheks HCV maksaväliseks ilminguks (3, 19). Kirjeldatud on LLi avaldumist pärast B-hepatiidi, gripi, difteeria-teetanuse-läkakõha, leetrite-mumpsipunetiste ja COVID-19-vastast vaktsineerimist (7, 20). Põhjuseks arvatakse olevat vaktsiinide indutseeritav Th1-rakkude vahendatud immuunsus, mille käigus vabanevad LLi patogeneesis osalevad tsütokiinid IFN- γ , IL-2 ja TNF- α (20).

Levinumad ravimid, mis võivad LLi vallandada, on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, beetablokaatorid, diureetikumid, kaltsiumkanali antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, antikongulsandid, insuliin, antipsühhootikumid, allopurinool, prootonpumba inhibiitorid, sildenafil ja isotretinoiin (1). Lisaks nimetatud teguritele võivad suu limaskesta LLi vallandada suitsetamine, alkoholi tarvitamine ning hambaravis kasutatavad täitematerjalid amalgaam ja kuld (7, 18). Võimalikke haigust vallandavaid tegureid on küll hulgaliselt, kuid ebaselgeks jääb täpne mehhanism, mis ühendab haiguse vallandajaid T-rakkude vahendatud epiteelivastase rünnakuga (7).

Näidatud on seost LLi ja teiste immuunvahendatud haiguste vahel. Võrreldes tavarahvastikuga, põevad LLi-haiged sagedamini teisi immuunvahendatud haigusi, milleks on kilpnäärmehaigused, koldeline alopeetsia, haavandiline koliit, vitiliigo, morfea, skleroseeriv lihhen ja müasteenia (1). Kirjeldatud on LLi ja psoriaasi koosinemist, mis toetab sarnasusi nende haiguste patogeneetilistes

mehhanismides (21). Sarnaselt psoriaasiga esineb LLi patsientidel tavarahvastikust sagedamini metaboolset sündroomi, diabeeti ja düslipideemiat (22–25).

KLIINILINE PILT JA HAIGUSE KULG

Kliiniliselt eristatakse haiguse nelja vormi, nendeks on silenaha LL, limaskestade LL, peanaha LL ehk *lichen planopilaris* ja küünte LL. Nimetatud haigusvormid võivad esineda nii isoleeritult kui ka kombineeritult (3, 7).

Nahahaaratus klassikalise vormi korral esinevad lillakaspunased polügonaalised tihked paapulid, mis võivad laotuda naastudeks (vt foto 1). Lähemal vaatlusel on näha valget võrgustikku, mida nimetatakse Wickhami striidideks. LL võib haarata nahka kõikjal, kuid sagedasimad paikmed on randmeliigeste painutuspiirkonnad, hüppeliigete eespiirkonnad ja lumbaalpiirkond. Lööbeelemendid võivad paikneda isoleeritult, grupeeritult, lineaarselt või annulaarselt, kuid lööve võib olla ka generaliseerunud, kui on lööbest haaratud laialdased alad eri keha- ja piirkondades (7). Haigusele on iseloomulik Köbneri fenomen, mis tähendab, et lööbelemendid võivad tekkida traumapiirkondadesse (3). Nahalööve on sageli piinavalt sügelev, kuid kuni 20%-l patsientidest lööve vaevusi ei põhjusta (1, 7).

Tulenevalt kirjeldatud kliinilisest pildist nimetatakse LLi 6P-haiguseks, mida iseloomustavad järgmised tunnused: *pruritic* (sügelev), *purple* (lillakaspunane) *polygonal* (hulknurkne), *planar* (tasapinnaline), *papules* (paapulid) ja *plaques* (naastud) (2). Lisaks kirjeldatud klassikalisele LLi nahavormile esineb aga hulgaliselt harvemaid kliinilisi vorme, näiteks hüpertroofiline LL, villiline LL, verrukoosne LL ja voltides paiknev pigmenteeritud LL (7). LLi hüpertroofiline vorm on naha lamerakulise kartsinoomi tekke riskitegur. Naha LLi korral on lamerakulise vähi tekkerisk 0,4% ning valdavalt arenevad pahaloolumulised muutused sääre ülaosas paiknevatest kolletest (26). Kuigi LL on oma olemuselt krooniline dermatoos, on erandiks nahaga piirdunud vorm, mis enamasti taandub spontaanselt 1–2 aasta jooksul (1, 3). Paapulite taandumisel tekivad kauakestvad hüperpigmenteeritud laigud, mis ravi ei vaja (7).

Limaskestadest kahjustub kõige sagedamini suu limaskest (vt foto 2), harvem genitaalid, söögitoru ja konjunktiivid (3, 7). Suu limaskesta LLi levimus on keskmiselt 1%

(27). Nahahaaratusega patsientidest esineb suu limaskestal LL kuni 77%-l, teisalt aga on naha LL seotud keskmiselt ainult 15% suu limaskestal lihheni juhtudega (18). Söögitoru haaratus võib kaasnedagi isegi kuni pooltel LLi haigetel, eriti tasub söögitoru haaratusel mõelda patsientide puhul, kellel esineb suu limaskestal LL, häirunud ja valulik neelamine (28). Ligikaudu pooltel suu limaskestal LLiga patsientidest esineb kaasuvana genitaalide limaskestal kahjustus. Limaskestadel võib LL avalduda asümptomaatilise valge võrgustikuna ning valulike-põletavate erosioonide ja haavanditena (7). Suus lokaliseeruvad haiguskolded kõige sagedamini põskedele, harvem igemetele ja keelele, genitaalidel meestel sugutilukile, naistel häbememokkade sisepinnale ja tuppe (3). Limaskestade LL mõjutab oluliselt elukvaliteeti, kuna häiritud võivad olla söömine, joomine, rääkimine ja seksuaalelu (7, 27).

Limaskestade LLile on iseloomulik krooniline kulg ja raviresistentsus. Krooniline põletik on soodne pinnas pärmsseeninfektsiooni, düsplaasia ja maliigsuse arenguks ning armistumise tekkimiseks (1, 7). Suu limaskestal LLi risk transformeeruda pahaloomuliseks muutuseks on ligikaudu 1%, mistõttu vajavad raviresistentsed limaskestade kolded maliigsuse välistamiseks korrapäraselt jälgimist ja korduvat biopsiade võtmist (1, 27). Häbemel paiknevad erosiivsed ja haavandunud haiguskolded armistuvad 95% tõenäosusega, arenevad sünehhiad, tupe stenoos ja võib tekkida häbememokkade täielik liitumine (29). Sugutil paiknevate haiguskollete puhul esineb risk fimooosi tekkeks. Söögitoru LLiga patsientidel võivad areneda söögitoru striktuurid (3). Raviresistentsele naha ja limaskestade LLile võib kaasvalt kujuneda silmahaaratus. Kõige sagedamini väljendub silma LL konjunktiviidina, harvem keratiidi ja pisarakanalite ummistusena (30).

Küünekahjustus esineb 10%-l nahavormiga LLi patsientidest. Enamasti kahjustuvad sõrmeküüned. Küünelaatriksi kahjustumisest tekivad küüneplaadi õhenemine, pikijooned ja distaalsed lõhed. Harvemini esineb küünelooži kahjustus, mis väljendub onühholüüsi ehk küünte irdumise ja subungvaalse hüperkeratoosi ehk küüneplaadi distaalse serva alla tekkiva hüperkeratootilise mureda massina (3, 7). LLi küünevorm on ravile halvasti alluv ja küünekadu võib olla taandumatu (1).



Foto 1. Läkiva pinnaga polügonaalised paapulid (autori erakogu).



Foto 2. Valge võrgustik suu limaskestal (autori erakogu).

LLi peanaha haaratus avaldub karvanääpsude ümber paigutuvate erütematoosete ja violetsete laikude ning paapulitena, follikulaarse ketu ning armistumisena enamasti pealael, moodustades kõikidest alopeetsiajuhtudest ligikaudu 5,2% (31). Protsess lõpeb pöördumatu karvakaoga, mistõttu vajab selline vorm kiiret ravi (3, 7).

DIAGNOOS JA DIFERENTSIAALDIAGNOOS

Haiguse diagnoos põhineb kliinilisel pildil (3). Diagnostiliste raskuste korral saab diagnoosi kinnitada histoloogilise uuringuga, mille jaoks on nahabiopsia soovitatav võtta haiguskolde serva lähedusest, kus on LLile iseloomulik histopatoloogiline leid kõige väljendunum. Histoloogiliselt on LLile iseloomulik hüperkeratootiline ja akantootiline ehk ebanormaalselt paksenenud epidermis,

mille alumine osa on saehambakujuline ja mille all dermise ülaosas asetseb riba- taoliselt tihe lümfotsüütide infiltratsioon. Epidermise basaalkihi rakud on vakuoliseeritud ja apoptoosilised (1).

Järjest enam kasutatakse diagnostikas dermatoskoopi, mille abil on LLi korral visualiseeritavad valged ristuvad jooned tuhmpunasel taustal ja haiguskolde perifeersele alale paigutuvad täpjad ja lineaarsed vaskulaarsed struktuurid (32).

Tulenevalt LLi mitmekülgsest avaldumisest täiendab diagnostikat erialadevaheline koostöö. Häirunud ja valuliku neelamise esinemisel on soovitatav LLi põdev patsient suunata otorinolarüngoloogi vastuvõtule ja gastroskoopiale (1, 3). Silmakaebuste korral vajab patsient oftalmoloogilist kontrolli (30). Kui LLi diagnoos on selgunud, tuleb põhjalikult anamneesi täpsustada, et selgitada välja võimalik vallandav tegur. Eeskätt tuleb võtta põhjalik ravimanamnees ja vajadusel teha koostööpõhiselt ravimudatusi. Hepatiitide seroloogilised uuringud on soovituslikud (7).

LLi tuleb eristada teistest ketendavate paapulite ja naastudega kulgevatest haigustest, millest LLiga on kõige sarnasem naastuline psoriaas. Kui psoriaasi puhul on haaratud eeskätt küünar- ja põveliiigeste sirutuspinna, siis LLi korral paiknevad erütematoossed paapulid ja naastud randme- ja hüppeliigeste painutuspindadel. Haigusi aitab veel eristada LLi kolletele iseloomulik läikiv pind ja valge võrgustik (1). Mõlemad haigused võivad haarata peanahka ja küüsi, kuid erinevalt LList ei põhjusta psoriaas peanaha armistumist. Samuti ei ole psoriaasi korral haaratud limaskestad (13). Lisaks psoriaasile tuleb LLi nahahaaratust eristada kroonilisest lihtlihhenist, sölmelisest sügätövest, roosast kliiketendustövest, punasest karva-kliiketendustövest ja silenaha seenhaigusest. LLi limaskesta kahjustus võib sarnaneda autoimmuunse villilise dermatoosiga, suu limaskesta LL lisaks kandidoosi, leukoplaakia ja erütematoosluupusega ning genitaalide LL skleroseeruva lihheniga. Peanaha LLi diferentsiaaldiagnoosideks on koldeline kiilaspäisus, erütematoosluupus ja follikuliit. Küüne LLi korral tuleb välistada lisaks psoriaasile onühhomükoos (1, 7).

RAVI

Ravi eesmärk on kontrollida haigussümp- tomeid, pikendada remissioone, parandada

elukvaliteeti ja ennetada tüsistusi (1). Esma- tähtis on kõrvaldada haigust potentsiaalselt vallandavad tegurid, näiteks lõpetada ravi LLi vallandavate ravimitega ja suu limaskesta haaratuse korral vahetada välja hammaste amalgaamtäidised. Limaskestade haaratu- sega patsiente tuleb nõustada hea hügieeni rakendamise ja limaskestade traumade vältimise suhtes (1, 18).

Ravivõimalused saab jagada kolmeks, nendeks on paikne, valgus- ja süsteemne ravi. Ravivalik sõltub haiguse kliinilisest vormist, lokaliseeritusest, ulatusest, kaasuvatest terviseprobleemidest ja patsiendi eelistustest. Oluline on märkida, et LLi ravisoovitustele on iseloomulik nõrk teaduspõhisus ning need rajanevad valdavalt väikese osalejate arvuga uuringutel või kliinitsistide kogemustel (1, 33).

Paikseid ülitugevaid (klobetasool) ja tugevaid (beetametasoon, metüülpred- nisoloon, mometasoon, flutikasoon) glüko- kortikosteroide (GK) peetakse naha ja limaskestade LLi valikravimiteks (1). Neid kasutatakse nii isoleeritult, eriti lokaliseeritud vormi korral, kui ka kombineeritult teiste ravimeetoditega (34). GKd on tõhusad oma tugeva põletikuvastase ja antiprolife- ratiivse toime tõttu, kuid ettevaatlik tuleb olla kõrvaltoimetega. Paiksel kasutatavad GKd võivad pikaajalise ravi korral põhjustada naha atroofiat, telangiiektaasiasid, striiasid, purpurat, hüpopigmentatsiooni ja hüpert- rihhoosi. Kõrvaltoimete ennetamiseks soovitatatakse paikseid GKsid kasutada kord päevas ja vahelduvalt, näiteks kahepäevaste ravitsükli ja pausidena või üle päeva. Süsteemsed kõrvaltoimed on paiksete GKde kasutamisel harvad (35). Hüpertroofiliste haiguskollete korral võib kasutada paikset GKd oklusioonina, see tähendab, et nahale määratud kreem kaetakse toime tõhustamiseks paariks tunniks toidukilega. Samuti võib kasutada GK koldesisesid süste. Süsti- takse triamtsinoolooni kontsentratsioon 5–20 mg/ml iga 2–4 nädala tagant (1).

Paiksete GKdega peaaegu võrdväärseteks peetakse naha ja limaskestade LLi ravis paik- seid kaltsineuriini inhibiitoreid takroliimust ja pimekroliimust, mida kantakse haiguskol- letele salvina või kreemina 2 korda päevas mitu kuud järjest. Paiksed kaltsineuriini inhibiitorid on ohutud väheste kõrvaltoi- metega ravimid, mida võib kombineerida teiste ravimeetoditega (1, 34).

Kui paiksed ravimid ei ole piisavalt tõhusad, soovitatatakse enne süsteemse raviga

alustamist ordineerida nahahaaratuse esinemisel valgusravi. Valgusravi põhjustab kahjustunud naharakkude ja T-rakkude apoptoosi ning pärsib põletikumediaatorite tootmist (33). LLi ravis kasutatakse peamiselt ultraviolettkiirgust B (UVB) lainepikkusega 311 nm või ultraviolettkiirgust A (UVA) lainepikkusega 320–400 nm koos psoraleeniga ehk PUVA-ravi. Kuna nimetatud kahe meetodi vahel olulist tõhususe erinevust ei ole, kuid PUVA-ravi on ajamahukam ja kõrvaltoimena on kirjeldatud nahavähi tekkeriski suurenemist, eelistatakse neist UVBd (1, 33, 36).

Süsteemset ravi vajab keskmiselt 20% LLiga patsientidest (37). Esimese valiku süsteemseks ravimiks peetakse atsitreiini (20–30 mg päevas), tsüklosporiini (3–5 mg/kg päevas) ja metotreksaati (kuni 15 mg nädalas). Süsteemset GKd soovitatakse kasutada ainult ägeda ja laialdase lööbe korral. GKdest võib kasutada nii suu kaudu prednisolooni annuses 0,5–1 mg/kg päevas 4–6 nädala jooksul kui ka lihasesisese süstena triamtsinolooni 40–80 mg iga 6–8 nädala tagant lööbe taandumiseni.

Atsitreiin on retinoidide gruppi kuuluv ravim. See on A-vitamiini derivaat, millel on naharakkude jagunemist aeglustav ja diferentseerumist soodustav toime, tagasihoidlikum on neil immuunmoduleeriv toime (38). Retinoidide kasutamist noortel naistel piirab nende teratogeensus. Pikaajalise kasutamise korral on potentsiaalseks ohuks maksakahjustuse ja düslipideema teke (34). Tsüklosporiin pidurdab T-lümfotsüüte ja selle kaudu tsütokiinide vabanemist (39). Tsüklosporiin on tõhus ravim, kuid ravi määramisel vajavad hoolsat jälgimist kõrvaltoimed, millest olulisimad on hüpertensioon ja nefrotoksilisus. Neeru ehituslike muutuste tekkeriski tõttu peetakse optimaalseks kuni 16 nädala pikkust ravikuuri (39, 40). Metotreksaat takistab foolhappe normaalset ainevahetust ja selle tulemusena on häiritud erinevate rakkude jagunemine. Sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus, maksakahjustus ja vereloome häirumine. Ravimi toksilisuse vähendamiseks kasutatakse metotreksaati koos foolhappega, mida enamasti manustatakse 24 tundi pärast ravimi võtmist (41).

LLi teise valiku süsteemseks ravimiks peetakse immuunsupprimeeriva ja -moduleeriva toimega sulfasalasiini. Algdoosiks on 1,5 mg päevas, annust suurendatakse 0,5 mg kaupa nädalas kuni annuseni 3 g

päevas, ravi kestab 4–16 nädalat. Ravim on hästi talutav, kuid limaskestade kahjustusele see ei toimi (1, 42). Sügeluse leevendamiseks võib proovida antihistamiinikume ja paikseid sügelusevastase toimega aineid, näiteks mentooli ja kamprit (1).

Kirjanduse andmetel on häid tulemusi saadud veel paljude ravimitega, kuid enamasti põhinevad need teadmised haigusjuhtude kirjeldustel või väikestel vähekvalliteetsetel uuringutel (36).

Nendes on toodud, et raviresistentsetel juhtudel võib paiksel proovida D-vitamiini analoogi kaltsiportioli koos paikse GKga ning süsteemse ravina hüdroksüklorokviini, isotretinoiini, mükofenolaatmofetiili, asatiopriini, tsüklofosfamiidi, talidomiidi, apremilasti, metronidasooli, trimetoprim-sulfametoksasooli, doksütsükliini, itrakonasooli, terbinafiini, griseofulviini ja enoksapariini (1, 36). Kuigi LLi on bioloogiliste ravimite gruppi kuuluvate TNF-inhibiitorite kõrvaltoimena korduvalt kirjeldatud, on saadud häid ravitulemusi nii adalimumabi kui ka etanertseptiga (43–45). Edukalt on LLi ravitud veel teiste psoriaasi ravis kasutusel olevate bioloogiliste ravimitega, milleks on IL-12/IL-23 inhibiitor ustekinumab, IL-17 inhibiitor sekukinumab ja IL-23 inhibiitor guselkumab (10).

Kliinilisest vormist sõltuvalt esinevad ravis mõned erisused. Kuna limaskestade LL allub ravile halvasti, vajab see enamasti suuremaid raviannuseid kui LLi nahavorm. Limaskesta haavandunud LLi valikraviks, juhul kui paikne ravi ei toimi, peetakse ravi tsüklosporiiniga annuses kuni 10 mg/kg päevas, valgete naastudena kulgeva suu LLi valikraviks on atsitreiin kuni 50 mg päevas. Kiiremaks ravitulemuse saavutamiseks võib eelnevalt teha lühiajalise ravikuuri prednisolooniga, kuid pikaajalist prednisolooni kasutamist ei soovitata. Seevastu naastuline haigusvorm genitaalidel taandub enamasti paarinädalase keskmise tugevusega paikse GK ja baaskreemi kasutamisega.

Sümptomite leevendamine ning maliigse transformatsiooni ja armistumise ennetamine on genitaale haarava haigusvormi korral ravi olulisim eesmärk. Armistumise tekkimisel võib vajalikuks osutuda operatiivne ravi. Lisaks vajab limaskestade LL pikaajalist ja korrapärast jälgimist pahaloomulisuse kujunemise suhtes.

Peanaha LL kulgeb kiire armistumisega, mistõttu on ravi viivitamatu alustamine

armistumise ennetamiseks ülioluline. Valikraviks peetakse nii süsteemset GKd, suures annuses tsüklosporiini kombinatsioonis paikselts manustatava GKga kui ka metotreksaati. Küünle LLi ravi soovatakse alustada süsteemse kortikosteroidiga, häid tulemusi on saadud kord kuus lihasesisesi manustatava triamtsinoolooniga. Siiski tuleb arvestada asjaoluga, et 50%-l küünekahjustus ei taandu (1).

KOKKUVÕTE

LL on sage erinevaid paikmeid haarav krooniline dermatoos. Seda mitmekülgse avaldumispildiga haigust on oluline tunda, kuna see võib olla üheks viirushepatiitide maksaväliseks väljendusviisiks, võib viidata ravimi talumatusele ning sellel on soodumus tüsistuda lamerakulise kartsinoomi ja invaliidistava limaskestade armistumisega. Kuigi haiguse kliinilised ja histopatoloogilised tunnused on hästi teada, vajavad patogeneetilised mehhanismid veel täpsustamist, ja ehkki võimalikke raviviise on kirjeldatud arvukalt, on ravisoovituste taga olev teaduspõhisus nõrk, ravitulemus ei ole ennustatav ning senini puuduvad spetsiifilised ravimeetodid. LLi patogeneesi täpsustamisega avaksime võimaluse diagnostiliste ja prognostiliste markerite, uute ravi märklaudade ja raviviiside välja-töötamiseks.

AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt käsitletud teemaga. Artikkel on valminud Eesti Teadusagentuuri (PRG-1189) rahastatava projekti „Papuloskvamooseste haiguste mitmetasandiline molekulaarne profiilerimine, multikomponentsed biomarkerid ja multioomika analüüs“ käigus.

SUMMARY

Heterogeneous lichen planus

Liisi Raam^{1,2}, Külli Kingo^{1,2}

Papulosquamous diseases are chronic inflammatory skin diseases with a significant negative impact on the physical, emotional, and psychosocial wellbeing of affected patients. The major entities include psoriasis, lichen planus, and pityriasis rubra pilaris. They can be difficult to distinguish in the early stages, yet they require different management strategies. This necessitates a more precise understanding of the patho-

genesis, which would facilitate accurate and biomarker-based diagnosis. This article provides an overview of lichen planus, one of the most heterogeneous papulosquamous disease.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, et al. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:1403–14.
- Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Sci World J* 2014;2014:742826.
- Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med* 2012;366:723–32.
- Jalenques I, Lauron S, Almon S, Pereira B, D'Incan M, Rondepierre F. Prevalence and odds of signs of depression and anxiety in patients with lichen planus: systematic review and meta-analyses. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00330.
- Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018.
- Sontheimer RD. Lichenoid tissue reaction/interface dermatitis: clinical and histological perspectives. *J Invest Dermatol* 2009;129:1088–99.
- Solimani F, Forchhammer S, Schloegl A, Ghoreschi K, Meier K. Lichen planus - a clinical guide. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021;19:864–82.
- Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2461–98.
- Pietschke K, Holstein J, Meier K, et al. The inflammation in cutaneous lichen planus is dominated by IFN- and IL-21-A basis for therapeutic JAK1 inhibition. *Exp Dermatol* 2021;30:262–70.
- Solimani F, Pollmann R, Schmidt T, et al. Therapeutic targeting of Th17/Tc17 cells leads to clinical improvement of lichen planus. *Front Immunol* 2019;10:1808.
- Wenzel J, Scheler M, Proelss J, Bieber T, Tüting T. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus. *J Cutan Pathol* 2006;33:672–8.
- Yin M, Li G, Song H, Lin S. Identifying the association between interleukin-6 and lichen planus: A meta-analysis. *Biomed Rep* 2017;6:571–5.
- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015;386:983–94.
- Carcassi C, Cottoni F, Floris L, et al. The HLA-DRB1*0101 allele is responsible for HLA susceptibility to lichen ruber planus. *Eur J Immunogenet* 1994;21:425–9.
- Pavlovsky L, Israeli M, Sagy E, et al. Lichen planopilaris is associated with HLA DRB1*11 and DQB1*03 alleles. *Acta Derm Venereol* 2015;95:177–80.
- Jontell M, Ståhlblad PA, Rosdahl I, Lindblom B. HLA-DR3 antigens in erosive oral lichen planus, cutaneous lichen planus, and lichenoid reactions. *Acta Odontol Scand* 1987;45:309–12.
- Carrozzo M, Di Celle PF, Gandolfo S, et al. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2001;144:803–8.
- Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res* 2016;308:539–51.
- Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology* 2016;150:1599–608.
- Hiltun I, Sarriugarte J, Martínez-de-Espunceda I, et al. Lichen planus arising after COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e414–e5.
- Naldi L, Sena P, Cainelli T. About the association of lichen planus and psoriasis. *Dermatologica* 1990;181:79–80.
- Dreier J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol* 2009;161:626–9.
- Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karıncaoğlu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:198–202.
- Conrotto D, Barattero R, Carbone M, et al. Can atrophic-erosive oral lichen planus promote cardiovascular diseases? A population-based study. *Oral Dis* 2018;24:215–8.
- Cassol-Spanemberg J, Rodríguez-de Rivera-Campillo ME, Otero-Rey EM, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence. *J Clin Exp Dent* 2018;10:e938–e44.
- Knackstedt TJ, Collins LK, Li Z, Yan S, Samie FH. Squamous cell carcinoma arising in hypertrophic lichen planus: a review and analysis of 38 cases. *Dermatol Surg* 2015;41:1411–8.

¹ Dermatology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

² Department of Dermatology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
Liisi Raam
liisi.raam@ut.ee

Keywords:
lichen planus,
lichen planopilaris,
papulosquamous disease

27. González-Moles M, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2021;27:813–28.
28. Schauer F, Monasterio C, Technau-Hafsi K, et al. Esophageal lichen planus: towards diagnosis of an underdiagnosed disease. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:1189–98.
29. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol* 2006;142:289–94.
30. Ruiz-Lozano RE, Hernández-Camarena JC, Valdez-García JE, et al. Ocular involvement and complications of lichen planus, lichen planus pigmentosus, and lichen planopilaris: a comprehensive review. *Dermatol Ther* 2021;34:e15137.
31. Meinhard J, Stroux A, Lünemann L, Vogt A, Blume-Peytavi U. Lichen planopilaris: epidemiology and prevalence of subtypes – a retrospective analysis in 104 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:229–36.
32. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2012;166:1198–205.
33. Thandar Y, Maharajh R, Haffeejee F, Mosam A. Treatment of cutaneous lichen planus (part 2): a review of systemic therapies. *J Dermatolog Treat* 2019;30:633–47.
34. Husein-ElAhmed H, Gieler U, Steinhoff M. Lichen planus: a comprehensive evidence-based analysis of medical treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:1847–62.
35. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1–15; quiz 6–8.
36. Atzmony L, Reiter O, Hodak E, Gdalevich M, Mimouni D. Treatments for cutaneous lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:11–22.
37. Hunt KM, Klager S, Kwak YJ, Sami N. Successful systemic treatment outcomes of lichen planus: a single-center retrospective review. *Dermatol Ther* 2021;34:e14903.
38. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ, Unit BCS. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010;162:952–63.
39. Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *Br J Dermatol* 2019;180:1312–38.
40. Amber T, Tabassum S. Cyclosporin in dermatology: a practical compendium. *Dermatol Ther* 2020;33:e13934.
41. Kanwar AJ, De D. Methotrexate for treatment of lichen planus: old drug, new indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:e410–3.
42. Omidian M, Ayoobi A, Mapar MA, Feily A, Cheraghian B. Efficacy of sulfasalazine in the treatment of generalized lichen planus: randomized double-blinded clinical trial on 52 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1051–4.
43. 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.
44. Holló P, Szakonyi J, Kiss D, Jokai H, Horváth A, Kárpáti S. Successful treatment of lichen planus with adalimumab. *Acta Derm Venereol* 2012;92:385–6.
45. Irla N, Schneider T, Haneke E, Yawalkar N. Nail lichen planus: successful treatment with etanercept. *Case Rep Dermatol* 2010;2:173–6.

LÜHIDALT

Kõrgenenud diastoolne vererõhk soodustab neurootilisusega seonduvate vaimse tervise häirete kujunemist

Kõrgenenud arteriaalne vererõhk on sagedasim kardiovaskulaarsete häirete riskitegur ja kõrget vererõhku seostatakse ka erinevate psühholoogiliste teguritega. Samas ei ole kindlaid andmeid vererõhu ning ärevushäirete, depressiooni ja neurootilisuse vaheliste põhjuslike seoste kohta.

Hiina teadlaste uuringu eesmärk oli selgitada vererõhu komponentide – süstoolne ja diastoolne vererõhk ning pulsio-

rõhk – põhjuslikku seost erinevate vaimse tervise näitajatega: ärevushäired, depressioon, neurootilisus ja subjektiivne heaolu. Põhjuslike seoste selgitamiseks rakendati Mendeli juhulikkustamise meetodit, andmed koguti geneetilise assotsiatsiooniuringu (*genome-wide association study*, GWAS) meetodil Euroopa rahvastiku andmebaaside põhjal.

Uuritud seostest leidis kinnitust ainsana geneetiliselt põhjuslik seos diastoolse vererõhu ja neurootilisuse vahel. Neurootilisus ei ole vaimse tervise häire, vaid üks isiksuseomadustest. Seda iseloomustab kalduvus muretsemisele, negatiivsetele emotsioonidele

ning meeolulangusele. Neurootilisust peetakse mitmete vaimse tervise häirete – ärevushäire, depressiooni, skisofreenia – riskiteguriks.

Uuringu tulemused kinnitavad, et diastoolse vererõhu adekvaatne kontroll ja ravi võib vähendada neurootilisuse taset ning seega vähendada vaimse tervise häirete ja kardiovaskulaarsete häirete riski.

REFEREERITUD

Cai L, Liu Y, He L. Investigating genetic causal relationships between blood pressure and anxiety, depressive symptoms, neuroticism and subjective well-being. *Gen Psychiatry* 2022;35:e100877.