

**Lek. Magdalena Bizoń-Szpernalowska**

**LISZAJ TWARDZINOWY O PODŁOŻU NOWOTWOROWYM U  
CHORYCH LECZONYCH METODĄ FOTODYNAMICZNĄ.  
CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I OCENA  
IMMUNOHISTOCHEMICZNA REAKCJI TKANKOWEJ.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Danuta Maślińska

Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

## STRESZCZENIE

Liszaj twardzinowy jest chorobą skóry o nieznannej etiologii i niejasnej patogenezie. Jest to choroba przewlekła trudna do leczenia, pomimo remisji zwykle nawracająca. Jednym ze sposobów terapii jest metoda fotodynamiczna, której skuteczność w piśmiennictwie medycznym jest ostatnio szeroko dyskutowana. Proces zapalny odgrywa istotną rolę w przebiegu tej choroby, a zaburzenia autoimmunologiczne i choroby nowotworowe często jej towarzyszą.

Celem podjętych badań była ocena wpływu choroby nowotworowej na skuteczność leczenia liszaja twardzinowego metodą fotodynamiczną.

Material stanowiły 182 pacjentki z Poradni Chorób Sromu, działającej przy Katedrze i Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w wieku od 31 do 88 lat, ze średnią wieku około 63 lat, które podzielono na 3 grupy w zależności od obecności choroby nowotworowej w wywiadzie, obciążonego wywiadu rodzinnego lub bez rodzinnego występowania choroby nowotworowej. Aby holistycznie podejść do problemu zastosowano analizę immunohistochemiczną reakcji tkankowej z uzyskanych biopsji sromu, na podstawie których postawiono rozpoznanie liszaja twardzinowego sromu, ocenę wulwoskopową przed i po zakończeniu terapii fotodynamicznej oraz badanie ankietowe celem ustalenia subiektywnych odczuć pacjentek związanych z zastosowanym leczeniem.

Na skrawkach tkanek prowadzono badania immunohistochemiczne, których celem było ustalenie udziału w procesie leczenia: receptorów TLR – reprezentujących mechanizmy odporności wrodzonej, komórek tucznych – modulujących przebieg procesu zapalnego, komórek Langerhansa – wychytujących obce białka i inicjujących produkcję przeciwciał (odporność nabyta), oraz procesu epigenetycznego poprzez wykrycie obecności białka (MeCP2) wiążącego grupy metylowe z cząsteczką DNA.

Zgodnie z wynikami badań wszystkie te komórki i białka odgrywają istotną rolę w patogenezie zarówno liszaja twardzinowego jak i w procesie nowotworowym.

Po zakończeniu 10-tygodniowej terapii fotodynamicznej, oceniano jej efektywność na podstawie arbitralnie opracowanych skal dotyczących: subiektywnych dolegliwości klinicznych ocenianych przez pacjentki, rozległości zmian skórnych oraz oceny typu zmian skórnych występujących w obrębie krocza ocenianych obiektywnie przez lekarza.

Przeprowadzone badania immunohistochemiczne wykazały, że białko receptora TLR 2 wykrywane w obrębie skóry właściwej u wszystkich pacjentek reagujących pozytywnie na leczenie fotodynamiczne, sugerowało gotowość do rozpoznawania patogenów środowiska zewnętrznego i inicjowania procesu zapalnego. Komórki tuczne, będące źródłem wielu substancji o działaniu prozapalnym lokalizowały się w skórze u wszystkich pacjentek, u których terapia fotodynamiczna skutkowała poprawą stanu zdrowia. Najliczniej występowały jednak u osób z grupy o bezpośrednim kontakcie z chorobą nowotworową, naciekając skórę właściwą i okolicę podskórną. Natomiast receptory TLR3 i TLR9 znajdowano w komórkach otaczających naczynia krwionośne uformowane przez proces patologiczny w skórze właściwej pacjentek, które należały do grupy mającej tzw. bezpośredni kontakt z chorobą nowotworową, ale u których nie obserwowano poprawy klinicznej po zastosowaniu terapii fotodynamicznej. Ten typ receptorów rozpoznając fragmenty kwasów nukleinowych, charakteryzujące wirusy, bakterie lub komórki własne gospodarza ulegające martwicy uczestniczy w inicjowaniu reakcji autoimmunologicznych.

Komórki Langerhansa należące do komórek dendrytycznych stwierdzono w okolicy tkanki podskórnej u pacjentek z grupy o bezpośrednim kontakcie z chorobą nowotworową i pozytywnie reagujących na terapię fotodynamiczną.

Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że receptory TLR3 i TLR 9 podobnie jak komórki Langerhansa uczestniczyły w późniejszych etapach rozwoju patologii liszaja twardzinowego, więc ich związek z procesem zapalnym toczącym się w chorej tkance miał znaczenie drugorzędne dla badanej efektywności terapii fotodynamicznej.

Białkiem, najwyraźniej związanym z patologią wszystkich etapów liszaja twardzinowego, niezależnie od towarzyszącej mu choroby nowotworowej, było białko jądrowe -MeCP2 (methyl-CpG-binding protein) uczestniczące w procesie epigenetycznym poprzez wiązanie grup metylowych do prawidłowej struktury kwasu DNA. Białko to w zależności od stanu zaawansowania choroby lokalizowano w komórkach różnych warstw skóry właściwej oraz w obrębie zluszczających się komórek skóry.

W uzyskanych wynikach zaobserwowano, że spośród 182 pacjentek objętych badaniem, zdecydowanie wyższy odsetek poprawy stwierdzono u pacjentek bez obciążeń rodzinnych w kierunku choroby nowotworowej (55,3%) w porównaniu z grupą kobiet z kontaktem z chorobą nowotworową (47,7%). Po zakończonym leczeniu terapią fotodynamiczną zaobserwowano większy odsetek nawrotu dolegliwości w grupie pacjentek z chorobą nowotworową w wywiadzie (18,2%), który w dwóch pozostałych grupach plasował się odpowiednio 17,6%; 11,4%.

W ocenie subiektywnych odczuć pacjentek związanych z liszajem twardzinowym sromu najczęściej zgłaszanym symptomem choroby był świąd, odpowiednio 76,2%; 71,7%; 66,9% w kolejnych grupach. Porównując odsetek kobiet deklarujących obecność innych dolegliwości, jak pieczenie i ból, najwyższy zaobserwowano w grupie pacjentek z chorobą nowotworową w wywiadzie. Odczuwalną poprawę powyżej 50% w ogólnej ocenie satysfakcji z leczenia metodą fotodynamiczną w całej populacji badanej zadeklarowało 80,8% pacjentek.

Na podstawie uzyskanych wyników możliwe staje się stwierdzenie, że obecność choroby nowotworowej poprzez fenotyp tkankowy i kliniczny może mieć wpływ na skuteczność leczenia liszaja twardzinowego sromu metodą fotodynamiczną. W opublikowanych do chwili obecnej pracach nie analizowano skuteczności terapii fotodynamicznej w grupie pacjentek z kontaktem z chorobą nowotworową. Konieczne wydają się zatem dalsze badania umożliwiające rozwinięcie tematu. Znalezienie najkorzystniejszej metody terapii dla kobiet ze współistniejącą chorobą nowotworową i liszajem twardzinowym sromu pozwoli na utrzymanie remisji objawów opisywanej dermatozy sromu, a jakość życia pacjentek pozostanie na satysfakcjonującym dla nich poziomie.

*Magdalena  
Bizoni-Sperkowska*

2961673  
Magdalena  
Bizoni-Sperkowska  
LEKARZ

*Danuta Maślińska*

1645032  
Danuta Maślińska  
Prof. dr hab. n. med.  
01-059 Warszawa  
ul. Okopowa 178  
tel. 636 59 58