

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНИТАЛЬНОГО СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА У МУЖЧИН

¹Кузьменко-Москвина Ю. А., ²Бич Т. А.

¹Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь,
²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Введение. Склероатрофический лихен (САЛ) – дерматоз, обладающий злокачественным потенциалом и редко своевременно диагностирующийся.

Цель. Установить клиничко-морфологические особенности генитального САЛ у мужчин, оценить его злокачественный потенциал.

Материал и методы. Операционный материал полового члена (n=61) с морфологическим диагнозом САЛ исследован гистологически и статистически. Выделены 2 группы пациентов: САЛ ранней стадии, САЛ поздней стадии.

Результаты. Впервые для САЛ описаны такие морфологические признаки, как пилообразный акантоз, множественные цитойдные тельца и сателлитарный клеточный некроз (СКН), ранее считающиеся типичными для красного плоского лишая. Установлена тенденция гидропической дистрофии к нарастанию по мере прогрессирования элемента САЛ. Интраэпителиальная неоплазия полового члена (ПоИН) установлена в 6,8% (n=4) случаев.

Выводы. Наличие пилообразных изменений эпителия, множественных цитойдных телец и СКН не исключает диагноза САЛ. По результатам исследования, неопластическая трансформация генитального САЛ у мужчин происходит нечасто. Достоверная оценка злокачественного потенциала САЛ требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: половой член; склероатрофический лихен; пилообразный акантоз.

Для цитирования: Кузьменко-Москвина, Ю. А. Клиничко-морфологическая характеристика генитального склероатрофического лишая у мужчин / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 6. С. 682-686. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-682-686>

Введение

Склероатрофический лихен (САЛ) представляет собой хроническое прогрессирующее идиопатическое заболевание кожи и слизистых оболочек, главным образом вовлекающее область наружных половых органов. Генитальный САЛ у мужчин, как правило, затрагивает головку, крайнюю плоть, реже – уздечку и наружное отверстие уретры [1]. Макроскопически дерматоз проявляется белыми атрофичными пятнами и бляшками. Процесс может повлечь за собой расстройства сексуального характера, мочеиспускания, неопластическую трансформацию в форме облигатного предрака (интраэпителиальная неоплазия полового члена, ПоИН) или инвазивной карциномы (2,3-8,4%), требует динамического наблюдения и лечения [1]. Клинически и гистологически САЛ обычно диагностируется поздно, часто в запущенной форме заболевания. Между тем морфологическая диагностика САЛ объективно затруднена только на ранней стадии дерматоза, в то время как на этапе развитого поражения гистологическая картина патогномонична.

Цель настоящей работы – установить клиничко-морфологические особенности генитального САЛ у мужчин, оценить его злокачественный потенциал.

Материал и методы

Объектом изучения послужил ретро- и проспективный операционный и биопсийный материал крайней плоти и слизистой оболочки

головки полового члена (n=196), отобранный на базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска с 2012 по 2016 гг. Кусочки фиксированы в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, залиты в парафиновые блоки, серийно срезаны, помещены на предметные стекла и окрашены гематоксилином и эозином. Ретроспективно гистологический диагноз САЛ установлен в 82 случаях (41,8%) у 82 пациентов. Остальные наблюдения в подавляющем большинстве (38,9%, n=76) были представлены слабовыраженными неспецифическими изменениями, недостаточными для постановки конкретного диагноза. Прочие случаи (19,4%, n=38) включали такие нозологии, как красный плоский лишай (КПЛ) (2,0%, n=4), неспецифический постит (10,2%, n=20), ПоИН (6,6%, n=13, из них на фоне САЛ, n=5) и аденокарциному (0,5%, n=1). Важным условием отбора материала с САЛ для данного исследования была его репрезентативность. Критерии последней включали: правильную ориентацию кусочка, отсутствие обширных везикуло-буллезных и артификальных изменений эпидермиса, размер препарата более 1,0 см. Среди 82 случаев САЛ репрезентативными были 59 (крайняя плоть n=58, слизистая головки полового члена, n=1), 4 из них в сочетании с ПоИН без плоскоклеточной карциномы (ПКК). В настоящее исследование дополнительно отнесены 2 случая ПоИН на фоне САЛ крайней плоти, выявленные в 2018 г.

Морфологическая оценка исследованного материала включала реклассификацию патоло-

гических процессов в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Урологов (ЕАУ, 2002) и классификацией ВОЗ опухолей мочевыделительной системы и мужских органов гениталий 4-го пересмотра (2016) [2, 3]. Выделены две группы пациентов: 1 – «САЛ ранней стадии», 2 – «САЛ поздней стадии». Гистологически САЛ верифицировали при наличии в препарате ряда ключевых морфологических признаков, в первую очередь включающих гидропическую дистрофию базальных кератиноцитов, утолщенную эпителиальную базальную мембрану (БМ) и гомогенизацию субэпителиальной соединительной ткани. Все вышеперечисленные изменения оценивались с учетом степени выраженности и распространенности. Степень выраженности гидропической дистрофии варьировала от слабой (размер интрацитоплазматических вакуолей меньше ядра кератиноцита) до выраженной (размер вакуоли больше ядра эпидермоцита). Распространенность гидропической дистрофии расценивалась очаговой при вовлечении участка многослойного плоского эпителия (МПЭ) протяженностью от 1 до 4 эпидермальных гребней, диффузной – более 4. Базальная мембрана трактовалась как утолщенная, если была широкой (больше ядра лимфоцита) гомогенной и эозинофильной. Под «гомогенизацией» рассматривалось замещение субэпителиальной соединительной ткани аморфной «стекловидной» слабо эозинофильной массой, практически лишенной клеток, с рассеянными эктазированными тонкостенными сосудами. При ранней стадии САЛ отмечалась очаговая гомогенизация, при поздней стадии дерматоза – диффузная.

Помимо ключевых патоморфологических признаков САЛ была выполнена характеристика целого ряда других гистологических изменений. В частности, особенности процессов ороговения включали оценку кератинизации и состояния зернистого слоя МПЭ. Гиперкератозом считалось увеличение толщины рогового слоя за счет компактного расположения клеток и потери нормального ороговения типа «плетеной корзины». «Гипергранулез» выставлялся при наличии трех и более слоев кератиноцитов с кератогиалиновыми гранулами в цитоплазме. Под «атрофией» понималось уменьшение общей толщины шиповатого слоя, под «сглаженностью» – только потеря эпидермальных гребней, под «акантозом» («плоскоклеточной гиперплазией», ПГ) – увеличение толщины мальпигиева слоя. «Пилообразная перестройка» МПЭ представляла собой неравномерно заостренный (наподобие «зубьев пилы») его нижний край. Данный признак выявлен на фоне атрофии, сглаженности и акантоза. Элонгация сосочков дермы с формированием волнообразного вида поверхности кожи или слизистой оболочки полового члена называлась «папилломатозом». К «лихеноидному» относился плотный поверхностный полосовидный преимущественно лимфоцитарный воспалительный инфильтрат, «размывающий» дермо-эпидермальное соединение [4]. Степень выраженности лимфоцитарного экзоцитоза варьировала от слабой (единичные рассеянные лимфоциты в

базальных и супрабазальных отделах МПЭ) до выраженной (группы лимфоцитов в базально-парабазальных слоях МПЭ). В настоящее время доказано, что воспалительный инфильтрат при САЛ преимущественно Т-клеточный [1]. По этой причине иммуногистохимическое (ИГХ) исследование его состава не производилось.

Статистическая обработка проведена в программе «Statistica 10». Применялись χ^2 , критерий Фишера, медиана возраста с межквартильным размахом 25-75%, U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Ранняя стадия заболевания установлена в 26,2% (n=16) случаев, поздняя – в 73,8% (n=45). Возрастной диапазон пациентов с САЛ составил от 19 до 79 лет (медиана 45). Установлена достоверная ассоциация ранней стадии дерматоза с молодым возрастом пациентов (медиана – 37 лет), поздней – со средним возрастом (медиана – 48 лет) (p=0,05).

Клинически и морфологически процесс верифицирован в малой доле наблюдений. На клиническом этапе САЛ полового члена выявлен в одном наблюдении на поздней стадии дерматоза (табл. 1). Как видно из таблицы, приблизительно в равных долях в группах «САЛ ранней стадии», «САЛ поздней стадии» клинически выставлялся «рубцовый фимоз». Интраэпителиальная неоплазия на фоне САЛ на данном этапе не была заподозрена.

Среди первичных гистологических диагнозов превалировало описательное заключение (табл. 2). Как представлено в таблице 2, САЛ полового члена при первичном биопсийном исследовании распознан суммарно в 16,4% (n=10) случаев, из них на ранней стадии – в 4,9% (n=3), на поздней – 11,5% (n=7), в сочетании с ПоИН – в 4,9% (n=3).

Таблица 1. – Структура клинических диагнозов с гистологически верифицированным САЛ в операционном материале полового члена, абс. (%)

Table 1. – Structure of clinical diagnoses in histologically verified lichen sclerosus in penile surgical specimens, n (%)

Клинический диагноз	Ретроспективный гистологический диагноз	
	САЛ ранней стадии 16 (26,2)	САЛ поздней стадии 45 (73,8)
Рубцовый фимоз	*†16 (100)	**‡41 (91,1)
Лейкоплакия головки полового члена	—	1 (2,2)
Лейкоклеродермия	—	1 (2,2)
САЛ	—	1 (2,2)
Неразборчиво/без диагноза	—	1 (2,2)

Примечания: * – гистологически на фоне САЛ ПоИН (n=5);

** – гистологически на фоне САЛ ПоИН (n=1);

† – в сочетании с баланопоститом (n=1);

‡ – в сочетании со слизивым баланопоститом (n=2), лейкоплакией (n=1)

Таблица 2. – Структура первичных морфологических диагнозов с гистологически верифицированным САЛ в операционном и биопсийном материале полового члена, абс. (%)

Table 2. – Structure of primary morphological diagnoses in histologically verified lichen sclerosus in penile surgical specimens, n (%)

Первичный гистологический диагноз	Ретроспективный гистологический диагноз	
	САЛ ранней стадии 16 (26,2)	САЛ поздней стадии 45 (73,8)
Описательная картина	**12 (75,0)	36 (80,0)
САЛ	1 (6,3)	*3 (6,7)
САЛ с ПоИН	**2 (12,5)	*4 (8,9)
Неспецифический продуктивный баланит	1(6,3)	1 (2,2)
Фимоз	—	1 (2,2)

Примечание: * – в сочетании с ПоИН (n=1)

Морфологическая картина в группах «САЛ ранней стадии» и «САЛ поздней стадии» чаще была сходной и характеризовалась наличием рогового (100%, n=61), паракератотического (60,7%, n=37), зернистого слоев (95,1%, n=58) и ПГ (65,6%, n=40). При САЛ также вне зависимости от стадии заболевания часто отмечались спонгиоз (95,1%, n=58), дискератоз (75,4%, n=46), слабо выраженный экзоцитоз лимфоцитов (73%, n=45) и папилломатоз (63,9%, n=39). Субэпителиальные отделы в обеих стадиях дерматоза обычно характеризовались вариабельной степенью гомогенизации коллагена, лимфогистиоцитарным воспалительным инфильтратом (100%, n=61), телеангиоэктазией с утолщением стенок сосудов (100%, n=61), а также недержанием пигмента (55,7%, n=34). В инфильтрате часто отмечалась примесь плазмочитов (72,1%, n=44), эозинофилов (29,5%, n=18), крайне редко – нейтрофилов (4,9%, n=3) и мастоцитов (3,3%, n=2).

Достоверные различия в морфологическом строении стадий дерматоза выявлены лишь по ряду параметров. Установлена статистически значимая тенденция гидропической дистрофии к нарастанию по мере прогрессирования элемента САЛ. В ранней стадии дерматоза этот признак был преимущественно очаговым слабо выраженным (56,3%, n=9, p=0,24) (рис. 1), в поздней стадии – диффузным выраженным (55,6%, n=25, p=0,00), часто вплоть до формирования субэпидермальных везикул (66,7%, n=30, p=0,04) (рис. 2). Достоверно чаще в поздней стадии САЛ определялись пилообразные изменения МПЭ (84,1%, n=32, p=0,01) и периневральное расположение воспалительного инфильтрата (88,9%, n=8, p=0,42). Такие гистологические признаки, как множественные цитоидные тельца (23,0%, n=14), сателлитарный клеточный некроз (СКН) (рис. 3) (21,3%, n=13), лимфоцитарный васкулит (4,9%, n=3), диапедезные геморрагии (3,3%, n=2), ангиокератомаподобные изменения

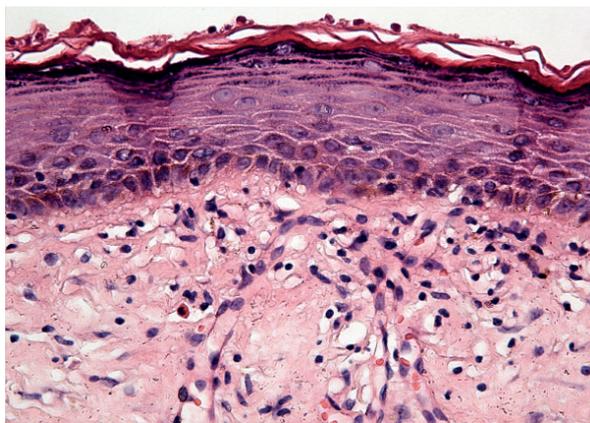


Рисунок 1. – Генитальный САЛ ранней стадии: очаговая слабо выраженная гидропическая дистрофия, сглаженность эпидермиса, утолщение БМ. Окрашивание гематоксилином и эозином (z/z), ×400

Figure 1. – Genital LS, early stage: focal mild hydropic degeneration, thinning of the epidermis and thickening of basal membrane. Hematoxylin and eosin (H&E) staining, ×400

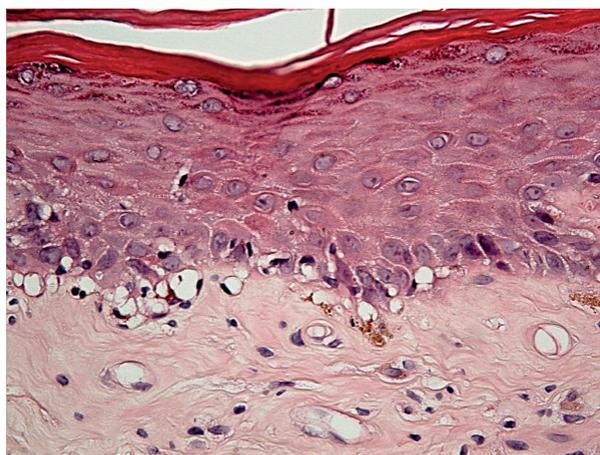


Рисунок 2. – Генитальный САЛ поздней стадии: диффузная выраженная гидропическая дистрофия, недержание пигмента, субэпителиальная гомогенизация коллагена. ×400

Figure 2. – Genital LS, advanced stage: diffuse severe hydropic degeneration, pigment incontinence, subepidermal collagen homogenization. H&E staining, ×400

сосудов (1,6%, n=1) и эластоз (1,6%, n=1), также встречались главным образом в поздней стадии дерматоза, но без статистической значимости. Выраженная гидропическая дистрофия достоверно чаще сочеталась с гиперкератозом (89,5%, n=34, p=0,01), дискератозом (86,8%, n=33, p=0,01) и СКН (31,6%, n=12, p=0,02). Между тем пилообразные изменения чаще сочетались с гиперкератозом (86,5%, n=32, p=0,03) и ПГ (48,9%, n=22, p=0,04) (рис. 4).

Удельный вес ассоциированного с генитальным САЛ облигатного предрака был низок, составив 6,8% (n=4).

В целом описанные выше изменения согласуются с ранее опубликованными данными.

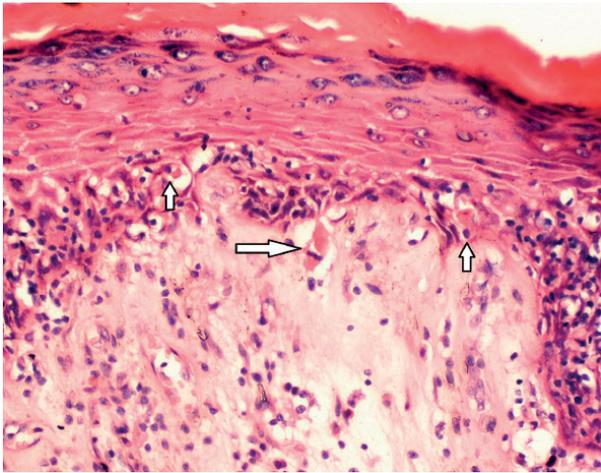


Рисунок 3. – Генитальный САЛ поздней стадии: гиперкератоз, гипергранулез, экзоцитоз лимфоцитов, группа цитоидных телец (длинная стрелка), СКН (короткие стрелки), субэпителиальная гомогенизация.

Окрашивание г/э, ×400

Figure 3. – Genital LS, advanced stage: hyperkeratosis, hypergranulosis, lymphocytic exocytosis, cytoid bodies (large arrow) and satellite cell necrosis (short arrows), subepidermal homogenization. H&E staining, ×400

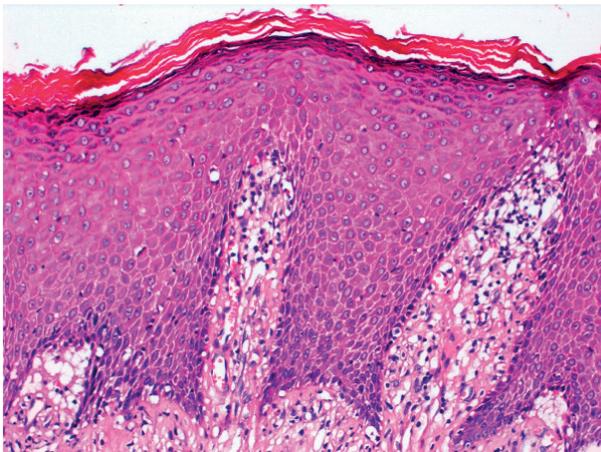


Рисунок 4. – Генитальный САЛ ранней стадии: гиперкератоз, пилообразный акантоз. Окрашивание г/э, ×200

Figure 4. – Genital LS, early stage: hyperkeratosis, saw-tooth acanthosis. H&E staining, ×200

Литература

1. Depasquale, I. The treatment of balanitis xerotica obliterans / I. Depasquale, A. J. Park, A. Bracka // *BJU Int.* – 2000. – Vol. 86, № 4. – P. 459-465. – doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00772.x.
2. EAU guidelines on penile cancer / F. Algaba [et al.] // *Eur. Urol.* – 2002. – Vol. 42, № 3. – P. 199-203. – doi: 10.1016/s0302-2838(02)00308-1.
3. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs / H. Moch [et al.]. – 4th ed. – Lyon : International Agency of Reseach on Cancer, 2016. – 277 p.

Дерматоз поражает главным образом мужчин молодого и среднего возраста. Сохраняет свою актуальность проблема гиподиагностики заболевания на клиническом (1,6%) и гистологическом (16,4%) этапах. Между тем по результатам исследования, помимо распространенности гомогенизации стадии САЛ достоверно различаются лишь за счет нескольких морфологических параметров. А именно, в поздней стадии заболевания чаще присутствуют периневральное расположение воспалительного инфильтрата и пилообразный акантоз МПЭ. Следует отметить, что пилообразный акантоз, а также такие признаки, как множественные цитоидные тельца и СКН в контексте САЛ, описаны впервые в настоящей работе. Их обнаружение, вопреки ранее опубликованным данным, не позволяет морфологически исключить диагноз САЛ в пользу КПЛ. Наблюдение указанных выше изменений именно в поздней стадии дерматоза может быть объяснено их гипоксическим и дисрегуляторным генезом.

Впервые по результатам приведенного исследования установлена достоверная корреляция между возрастом пациентов, степенью выраженности и распространенности гидропической дистрофии базальных кератиноцитов и стадией САЛ. Так, возраст пациентов, страдающих поздней стадией заболевания, на 11 лет превышает таковой в ранней стадии дерматоза. Гидропическая дистрофия в ранней стадии САЛ чаще носит очаговый характер и выражена слабо, в поздней стадии, напротив, является диффузной и выраженной, часто сочетается с формированием субэпидермальных пузырьков. Объяснение тенденции дистрофии к прогрессированию, а также ее связь с СКН может лежать в пролонгированном медиаторном и цитопатическом воздействии Т-клеток на базальные кератиноциты и нарастании гипоксии клеток.

По результатам исследования удельный вес ПоИН без ПКК на фоне дерматоза составляет 6,8%, отсюда можно предположить, что генитальный САЛ у мужчин обладает низким злокачественным потенциалом. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Своевременное выявление, динамическое наблюдение и лечение генитального САЛ у мужчин способствуют замедлению развития дерматоза, снижению риска его опухолевой прогрессии, повышая качество жизни пациентов.

4. Рогов, Ю. И. Гистопатологические элементы патологии кожи : учебно-методическое пособие / Ю. И. Рогов, Ю. А. Кузьменко-Москвина. – Минск : БелМАПО, 2015. – 48 с.

References

1. Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int.* 2000;86(4):459-465. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00772.x.
2. Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro-Luigi Piva G, Solsona E, Windahl T. EAU guidelines on penile cancer. *Eur. Urol.* 2002;42(3):199-203. doi: 10.1016/s0302-2838(02)00308-1.

3. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon: International Agency of Research on Cancer; 2016. 277 p.
4. Rogov JuI, Kuzmenko-Moskvina JuA. Gistopatologicheskie jelementy patologii kozhi. Minsk: BelMAPO; 2015. 48 p. (Russian).

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MALE GENITAL LICHEN SCLEROSIS

¹Kuzmenka-Moskvina Y. A., ²Bich T. A.

¹City Clinical Pathology Bureau, Minsk, Belarus

²Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus,

Background. Lichen sclerosis (LS) is a chronic usually underdiagnosed dermatosis with a malignant potential.

Aim. To determine clinical and morphological characteristics of early and advanced male LS, to assess its malignant potential.

Material and methods. Penile surgical specimens (n=61) with morphologically diagnosed LS were examined histologically and statistically. Two groups of patients were identified: early LS, advanced LS.

Results. For the first time for LS such morphological characteristics as saw-tooth acanthosis, multiple cytooid bodies and satellite cell necrosis specifically attributed to lichen planus were described. The tendency of hydropic dystrophy to increase with the progression of the LS element was established. Penile intraepithelial neoplasia (PeIN) in association with LS was detected in 6.8% (n=4).

Conclusions. The presence of saw-tooth epidermal changes, multiple cytooid bodies and satellite cell necrosis does not exclude the diagnosis of LS. According to the results of our study, the neoplastic transformation of male genital LS infrequently occurs. A reliable evaluation of LS malignant potential requires further study.

Keywords: penis; lichen sclerosis; saw-tooth acanthosis.

For citation: Kuzmenka-Moskvina YA, Bich TA. Male genital lichen sclerosis clinical and morphological characteristics. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2019;17(6):682-686. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-682-686>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Кузьменко-Москвина Юлия Александровна / Kuzmenka-Moskvina Yuliya, e-mail: yuliya.k.moskvina@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1663-0096

Бич Татьяна Александровна / Bich Tatjana, e-mail: bichtatjana@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6487-8662

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 15.10.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.11.2019