

LICHEN PLANUS DISSEMINATUS PARTIM VESICULOSUS NAKON COVID-19 VAKCINE

AUTORI

Dragica Milosavljević, Milijana Relić, Mirjana Stojanović-Tasić
Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Lichen planus je autoimunska inflamatorna bolest koja može biti udružena sa infekcijama, lekovima i vakcinama. Kada se razmatra uloga vakcina kao potencijalnog faktora za nastanak bolesti, postoje retka saopštenja novonastalog lichen planusa nakon COVID vakcinacije, naročito nakon Pfizer/BioNTech vakcine.

Prikaz slučaja: Prikazujemo slučaj novonastalog lichen planusa nakon aplikacije Pfizer/BioNTech vakcine kod prethodno zdrave osobe, ženskog pola. Dermatološkim pregledom uočene su poligonalne, pruritične, eritematozne papule na trupu, gornjim i donjim ekstremitetima, grupisane u plakove, smeđe boje u predelu skočnih zglobova, fleksornih površina ručnih zglobova i kolena. Mukoze nisu bile zahvaćene promenama. Na osnovu kliničke slike, histopatološkog nalaza, kao i na osnovu vremenske povezanosti pojave kožnih promena i dobijanja vakcine, postavljena je dijagnoza vakcinom indukovanoj lichen planusa.

Zaključak: Lichen planus i lichen planusu slične erupcije su retko prijavljene neželjene reakcije nakon vakcinacije protiv kovida, a patofiziološki mehanizam njihovog nastanka nije u potpunosti razjašnjen. U kliničkim ispitivanjima je dokazano da najčešće primenjivane vakcine dovode do povišene reaktivnosti T ćelijskog odgovora (Th1) i povećanja inflamatornih citokina koji učestvuju u patogenezi autoimunskih bolesti, kao što je lichen planus. Iako patogeneza nije u potpunosti jasna, dermatolozi bi trebalo da budu svesni mogućnosti nastanka ili pogoršanja lichenusa nakon vakcinisanja protiv COVID-19. Vakcinisane osobe treba pratiti u pogledu nastanka kožnih manifestacija, i ukoliko je potrebno, sprovesti dermatološku evaluaciju.

Ključne reči: lichen planus, anti-COVID-19 vakcine, korona virus.

ENGLISH

LICHEN PLANUS DISSEMINATUS PARTIM VESICULOSUS AFTER COVID-19 VACCINE

Dragica Milosavljević, Milijana Relić, Mirjana Stojanović-Tasić
Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

SUMMARY

Introduction: Lichen planus is an autoimmune inflammatory disease that can be associated with infections, drugs and vaccines. As concerning the potential triggering effect of vaccine, there is evidence a few cases of new-onset lichen planus that appeared after COVID vaccine, particularly the Pfizer/BioNTech vaccine.

Case report: This report is a case of a newonset lichen planus triggered by the Pfizer/BioNTech vaccine administration in a healthy young female. Dermatological examination revealed polygonal, itchy, erythematous papules on trunk, upper and lower limbs, that coalesced into brownish plaques in the ankles, flexural wrist and knee. No mucosal involvement was noted. In view of the clinical picture, the timing of the skin eruption with respect to the vaccine and the histopathologic findings, a vaccine-induced lichen planus triggered by the COVID-19 vaccine has been diagnosed.

Conclusion: Lichen planus or lichenoid-like eruption as a cutaneous manifestation following COVID-19 vaccines are rare, and the pathogenesis for its development is still unclear. Clinical trials showed that the leading vaccines upregulate Tcell response (Th1) and incrementing inflammatory cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune diseases, such as lichen planus. Although we still do not completely understand its pathogenesis, dermatologists should be aware of the possibility and keep an eye out for worsening or debut of this disease after the COVID-19 vaccine. Vaccinated patients should be monitored for skin manifestations, and dermatological evaluation should be offered, when needed.

Keywords: lichen planus, anti-Covid-19 vaccines, coronavirus.

UVOD

Prvi slučaj bolesti uzrokovane korona virusom (eng. coronavirus disease 2019 - COVID-19) prijavljen je decembra 2019. godine u kineskom gradu Wuhan. Ubrzo nakon toga dolazi do naglog porasta broja obolelih u Kini, ali i širom sveta. Novootkriveni virus koji je prouzrokovao infekciju kasnije je nazvan SARS-CoV-2 (eng. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je marta 2020. godine proglasila pandemiju COVID-19. Do sada je infekcija izazvana ovim virusom zabeležena kod više od 250 miliona ljudi širom sveta, što se u približno 5,1 milion slučajeva završilo smrtnim ishodom [1].

U cilju prevencije bolesti i transmisije virusa, razvijene su različite vrste vakcina: vakcine zasnovane na RNK, nereplicirajuće vektorske vakcine i inaktivisane vakcine. Trenutno odobrene vakcine protiv COVID-19 za upotrebu u Evropskoj uniji od strane Evropske agencije za lekove (eng. European Medicines Agency - EMA) su Pfizer-BioNTech vakcina, Moderna vakcina, Vakzevria (raniji naziv vakcina AstraZeneca) i vakcina Johnson&Johnson (J&J)/Janssen, dok se CoronaVac i inaktivirana kineska vakcina primenjuju u zemljama van Evropske unije. Iako se sve navedene vakcine smatraju bezbednim, nakon njihove primene uočene su različite neželjene reakcije, uključujući i neželjena dejstva na kožu [2].

U literaturi je opisan širok spektar kožnih manifestacija povezanih sa SARS-CoV-2 vakcinacijom. U velikom broju studija je pokazano, da je najčešća neželjena reakcija nespecifična kutana erupcija lokalizovana na mestu aplikacije vakcine. Često su opisivane, sa različitim učestalošću u zavisnosti od studije, urtikarija, angioedem, egzantemi, herpes zoster, pityriasis rosea, promene tipa eritema pernio, erythema multiforme, Sweet sindrom i različite forme vaskulitisa [2-6], dok su saopštenja o novonastalom lihen planusu nakon COVID-19 vakcine retka [7]. Izveštavano je i o pogoršanju postojećih autoimunskih dermatoza kao što je psorijaza [8].

Lichen planus (LP) je relativno često, autoimunska oboljenje posredovano T limfocitima. Uzrok nije poznat, ali ima dovoljno podataka za tvrdnju da se radi o ćelijskom imunskom odgovoru na za sada nepoznati antigen. Zahvata kožu, sluzokožu, dlaku i nokte. Kliničke manifestacije variraju u zavisnosti od lokalizacije na kojoj se javlja. Može se ispoljiti na koži celog tela, ali se predilekciono javlja na koži rucja, unutrašnjim stranama podlaktica, bočnim stranama vrata, predelu pojasa, butinama i potkolenicama. Osnovna promena kod kutanog lihenusa je jasno ograničena, poligonalna, ljubičasta papula, ravne i voštano sjajne površine. Svrab je skoro uvek prisutan simptom. LP se podjednako javlja kod muškaraca i žena, najčešće kod osoba srednje životne dobi, dok je njegova pojava u detinjstvu retka. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, histopatološkog nalaza i ukoliko je potrebno na osnovu direktnog imunofluorescentnog testa (DIF) [9, 10].

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo bolesnicu starosti 20 godina, sa velikim brojem promena na koži trupa i ekstremiteta. Prve promene u vidu sitnih lihenoidnih papula javile su se nedelju dana nakon druge doze Pfizer-BioNTech vakcine protiv COVID-19. Pacijentkinja je prethodno bila potpuno zdrava, negirala je sve bolesti, infekcije i upotrebu lekova. Dermatološkim pregledom uočene su brojne, diseminovane, zaravnjene, jasno ograničene, eritematozne papule na koži trupa, duž gornjih i

donjih ekstremiteta, delimično grupisane u plakove malih dimenzija, smeđe boje, u predelu fleksornih površina ručnih zglobova (slika 1) i kolena (slika 2), kao i u predelu skočnih zglobova (slika 3 i slika 4). Na pojedinim, retkim papulama uočeno je prisustvo vezikula.



Slika 1. Karakteristične pojedinačne i grupisane ljubičaste papule na ručnom zglobu



Slika 2. Lihenski plakovi na unutrašnjim stranama kolena



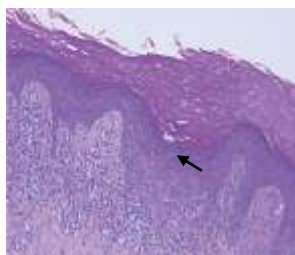
Slika 3. Tipična distribucija lihenskih papula i plakova na skočnom zglobu



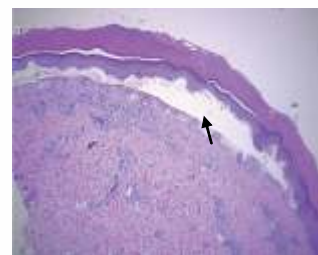
Slika 4. Strelicama označene vezikule na lihenskim plakovima

Promene su bile praćene svrabom jakog intenziteta. Oralna i genitalna sluzokoža nisu bile zahvaćene promenama. Rutinske laboratorijske analize su bile u granicama referentnih vrednosti. Virusološke analize: HCV, anti HBs i HIV - negativni.

Učinjena je biopsija izmenjene kože desne podlaktice, a histopatološki pregled potvrdio je dijagnozu lichen planus bullosus-a. Nakon kalupljenja i sečenja tkiva dobijeni preparati bojeni su rutinskom metodom sa hematoksilinom i eozinom. Svi preparati su posmatrani pod svetlosnim mikroskopom (Leica, Leica Microsystems, Germany) sa uvećanjem od 200 x. Na dobijenim preparatima uočeno je nepravilno zadebljanje granuloznog sloja sa ortokeratotičnom hiperkeratozom, likvefakciona degeneracija ćelija bazalnog sloja, nekroza pojedinih keratinocita sa „otkapavanjem” u derm (Civatteova tela) i trakasti limfocitni infiltrat u gornjem delu derma (slika 5). Takođe, uočeno je prisustvo subepidermne bule usled dermoepidermog rascepa (Slika 6).



Slika 5. Zadebljanje kornealnog i granuloznog sloja, likvefakciona degeneracija ćelija bazalnog sloja, Civatteova tela (označena strelicom) i limfocitni infiltrat u gornjem dermu (HEx200)



Slika 6. Subepidermna bula (označena strelicom) duž dermoepidermne granice (HEx200)

Na osnovu kliničkog i histopatološkog pregleda, kao i na osnovu vremenske povezanosti pojave kožnih promena i dobijanja vakcine, postavljena je dijagnoza vakcinom indukovanog lihen planusa.

Bolesnica je lečena opštom peroralnom kortikosteroidnom i antihistaminskom terapijom, kao i lokalnom kortikosteroidnom terapijom. Ordiniran je prednizon u dozi od 40 mg na drugi dan, sa postepenim snižavanjem doze do isključenja, levocetirizin dva puta dnevno i lokalno fluocinolone acetoniid mast tokom četiri nedelje. Primenjena terapija dovela je do potpune regresije promena, ostavljajući za sobom postinflatotornu hiperpigmentaciju. Nisu primećeni neželjeni efekti terapije i nije bilo recidiva nakon njenog isključenja.

DISKUSIJA

Poznato je da pojava lihen planusa može biti udružena sa prethodnom izloženosti određenim agensima, kao što su infekcije, lekovi i vakcine. Lekovi koji mogu da dovedu do LP su β -blokatori, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, metildopa, penicilamin i antimalarici. Virusne infekcije, kao što su infekcija hepatitis B i hepatitis C virusom izazivaju aberacije u ekspresiji gena za citokine što kod inficiranih osoba može pokrenuti imunsku reakciju kojom nastaje lihen [10]. Nedavno je izveštavano o udruženosti lihen i COVID-19 [11, 12].

Uloga različitih vakcina je nedvosmisleno dokazana u nastanku i razvoju lihen, pri čemu se vakcina protiv hepatitis B virusa najčešće dovodi u vezu sa lihenom [13, 14]. Lihen planus i lihen planusu slične erupcije su retko prijavljene neželjene reakcije nakon Pfizer/BioNTech, Oxford-AstraZeneca i Sinopharm vakcine, a patofiziološki mehanizam nastanka nije u potpunosti razjašnjen [15-18]. Štaviše, primećena su pogoršanja postojećeg LP nakon anti COVID-19 vakcina [19].

U osnovi LP je imunska reakcija nastala aktivacijom citotoksičnih (CD8+) T limfocita koji izazivaju apoptozu bazalnih keratinocita na najmanje tri načina: putem faktora nekroze tumora (TNF- α), interleukina (poput IL-2) i interferona gama (INF-y) [10, 20]. Vakcine protiv COVID-19 indukuju T-ćelijski imunski odgovor i povećanu proizvodnju inflamatornih citokina. Na taj način bi povećanje proinflamatornih citokina u cirkulaciji, koje nastaje u imunskom odgovoru na vakcinu, moglo da dovede do aktivacije citotoksičnih T limfocita kod predisponiranih osoba [21].

BioNTech-Pfizer COVID-19 RNA vakcina razvijena je na genetskom pristupu i njeni dugoročni neželjeni efekti još uvek nisu poznati. Ova vakcina koristi deo genetskog materijala, takozvanu informacionu RNK - iRNK (eng. messenger RNK - mRNK) za sintezu spike glikoproteina SARS-CoV-2. Imuni

sistem prepoznaje spike glikoprotein kao strani antigen i na njega reaguje stvaranjem antitela i aktivacijom celularnog imuniteta. Utvrđeno je da u imunološkom odgovoru na BioNTech-Pfizer vakcinu, istovremeno nastaje sinteza neutrališućih antitela, aktivacija virus specifičnih CD4+ i CD8+ T limfocita i povećano oslobađanje citokina IL-2, TNF- α i INF-y, koji su takođe uključeni u patogenezu lihen planusa. Povećana koncentracija INF-y, IL-2 uz odsustvo IL-4 i IL-5 ukazuje na Th1 ćelijama posredovani imunski odgovor koji je bitan u eradikaciji intracelularnih mikroorganizama, pre svega virusa [22].

U diferencijalnoj dijagnozi lihen planusa treba razmotriti lihen planusu slične erupcije izazvane lekovima. Veliki broj lekova može izazvati erupcije na koži identične ili slične LP, koje se povlače posle obustave leka. Histopatološki se u lezijama nalaze fokusi parakeratoze, koloidna tela, a infiltrati sadrže neutrofile ili plazma ćelije. Za razliku od lekovima izazvane lihenoidne reakcije parakeratoza je kod idiopatskog lihen planusa retko prisutna [9].

Kod naše pacijentkinje u kliničkoj slici postojale su dobro razvijene, tipične lihenske papule na tipičnim lokalizacijama, bez zahvaćenosti mukoza, a histopatološka slika bila je karakteristična za idiopatski lihen. Histopatološkim pregledom uočeno je nepravilno zadebljanje granuloznog sloja sa ortokeratotičnom hiperkeratozom, nekroza pojedinih keratinocita i subepidermalna bula. Subepidermalne bule (Max Josephovi prostori) se viđaju ponekad kod lihen, nastaju dermoepidermalnim odvajanjem usled znatnog oštećenja zone bazalne membrane, a klinički se uočavaju kao male vezikule ili bule. Takođe, u saopštenjima drugih autora histopatološki nalaz LP nakon COVID-19 vakcine odgovarao je idiopatskom lihen planusu, dok histopatološki nalaz karakterističan za LP izazvan lekovima nije pokazan u nijednom slučaju [15, 17].

Lečenje lihen može biti komplikovano, iako kod većine bolesnika spontana rezolucija nastaje nakon jedne ili dve godine. Mukozni oblici slabije reaguju na terapiju i sporije se povlače. Recidivi su česti. Potentni, topijski kortikosteroidi su lekovi prvog izbora. Aplikovani pod okluzijom dovode do regresije promena, čak i hipertrofičnih. Oralni antihistaminici se primenjuju u lečenju za ublažavanje svraba. Sistemski kortikosteroidi su indikovani kod težih, generalizovanih oblika. Primenjuju se u dozama od 30-60 mg dnevno, peroralno ili intramuskularno, tokom 3-6 nedelja (23). Naša pacijentkinja je pokazala dobar terapijski odgovor na konvencionalnu terapiju.

Dermatolozi imaju ključnu ulogu u dijagnostici kožnih komplikacija povezanih sa vakcinacijom protiv COVID-19. Ipak, ovi i drugi neželjeni događaji ne bi trebalo da obeshrabruju ili smanje interesovanje za imunizaciju protiv virusa opasnog po život.

LITERATURA

1. World Health Organization: Coronavirus disease (COVID-19) pandemic-9-13 Nov 2021. URL <https://www.who.int/publications/m/item/weeklyoperational-update-on-covid-19---15-november-2021> [accessed on 15 November 2021].
2. Avallone G, Quaglino P, Cavallo F, Rocuzzo G, Ribero S, Zalaudek I, et al. SARS-CoV-2 vaccine-related cutaneous manifestations: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2022 Feb 9;10.1111/ijd.16063.
3. Bostan E, Yalici-Armagan B. Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: a coexistence or coincidence? *J Cosmet Dermatol* 2021 Jun;20(6):1566-1567.
4. Temiz SA, Abdelmaksoud A, Wollina U, Kutlu O, Dursun R, Patil A, et al. Cutaneous and Allergic reactions due to COVID-19 vaccinatipons: A review. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Jan;21(1):4-12.

-
5. Wei TS, Chong TY, Ming PS. Cutaneous reactions to COVID-19 vaccines: A review. *JAAD Int.* 2022 Jun 17;7:178-186.
 6. López-Valle A, Falkenhain-López D, Arranz CR. Cutaneous reaction to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Int J Dermatol.* 2021 Jul;60(7):891-892.
 7. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jul;85(1):46-55.
 8. Krajewski PK, Matusiak Ł, Szepietowski JC. Psoriasis flare-up associated with second dose of Pfizer-BioNTech BNT16B2b2 COVID-19 mRNA vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Oct; 35(10):e632-e634.
 9. Karadaglić Đ. Lichen planus i lihenoidne reakcije. U: Đorđije Karadaglić, urednici. *Dermatovenerologija.* Beograd: Birograf comp; 2016: 1068-1082.
 10. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol.* 2009 Jul;48(7):682-94.
 11. Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Ballester A. Annular lichen planus associated with coronavirus SARS-CoV-2 disease (COVID-19). *Int J Dermatol.* 2021 Feb;60(2):246-247.
 12. Burgos-Blasco P, Fernandez-Nieto D, Selda-Enriquez G, Melian-Olivera A, Perosanz-Lobo D, Dominguez-Santas M, et al. COVID-19: a possible trigger for oral lichen planus? *Int J Dermatol.* 2021 Jul;60(7):882-883.
 13. Rosengard HC, Wheat CM, Tilson MP, Cuda JD. Lichen planus following tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination: a case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018 Jan 4;6:2050313X17750335.
 14. Lai YC, Yew YW. Lichen planus and lichenoid drug eruption after vaccination. *Cutis.* 2017 Dec;100(6):E6-E20.
 15. Alrawashdeh HM, Al-Hababeh O, Naser AY, Serhan HA, Hamdan O, Sweiss K, et al. Lichen Planus Eruption Following Oxford-AstraZeneca COVID-19 Vaccine Administration: A Case Report and Review of Literature. *Cureus.* 2022 Feb 27;14(2):e22669.
 16. Babazadeh A, Miladi R, Barary M, Shirvani M, Ebrahimpour S, Aryanian Z, et al. COVID-19 vaccine-related new-onset lichen planus. *Clin Case Rep.* 2022 Feb 2;10(2):e05323.
 17. Merhy R, Sarkis AS, Kaikati J, ElKhoury L, Ghosn S, Stephan F. New-onset cutaneous lichen planus triggered by COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Nov; 35(11):e729-e730.
 18. Sharda P, Mohta A, Ghiya BC, Mehta RD. Development of oral lichen planus after COVID-19 vaccination - a rare case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Feb;36(2):e80-e157.
 19. Herzum A, Burlando M, Molle MF, Micalizzi C, Cozzani E, Parodi A. Lichen planus flare following COVID-19 vaccination: A case report. *Clin Case Rep.* 2021 Dec;9(12):e05092.
 20. Nogueira PA, Carneiro S, Ramos-e-Silva M. Oral lichen planus: an update on its pathogenesis. *Int J Dermatol.* 2015 Sep;54(9):1005-10.
 21. Alter G, Yu J, Liu J, Chandrashekar A, Borducchi EN, Tostanoski LH, et al. Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. *Nature.* 2021 Aug;596(7871):268-272.
 22. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature.* 2020 Oct;586(7830):594-599.
 23. Usatine RP, Tinitigan M. Diagnosis and treatment of lichen planus. *Am Fam Physician.* 2011 Jul 1;84(1):53-60.