

ISBN: 978-84-617-6416-7

AEPCC



Guías

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA

DERMATOSIS INFLAMATORIAS DE LA VULVA (Liquen escleroso, liquen plano y liquen simple crónico)



Para la citación de la presente AEPCC-Guía se hará constar:

AEPCC-Guía: Dermatitis inflamatoria de la vulva (liquen escleroso, liquen plano y liquen simple crónico). Coordinador:

Andía D. Autores: Cararach M., Castro M., García A., Juliá M., Mascaró J.M., Quílez J.C., Ramírez M., Ramón y Cajal J. M.

Revisores-editores: Torné A., del Pino M. Publicaciones AEPCC. 2016; pp: 1-52. ISBN: 978-84-617-6416-7

Copyright@ AEPCC 2016

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), tiene como objetivo fundamental “**promover el conocimiento y la investigación del tracto genital inferior de la mujer**”. En cumplimiento de este objetivo, y sensible a la demanda de los profesionales dedicados a la patología del tracto genital inferior y colposcopia, la AEPCC ha creado las “**AEPCC-Guías**”

Las **AEPCC-Guías** abarcan áreas concretas del conocimiento de la patología del tracto genital inferior caracterizadas por su relevancia e importante repercusión en la práctica clínica. Las **AEPCC-Guías** son documentos basados en la evidencia científica y desarrollados de forma sistemática que pretenden ayudar a los profesionales a consensuar la toma de decisiones en la práctica clínica sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas de un determinado problema de salud.

Los objetivos específicos que se persiguen con las AEPCC-Guías son:

- Fomentar líneas estandarizadas de actuación basadas en la evidencia científica actual y en la información fiable y consensuada.
- Garantizar la equidad de las pacientes a la hora de ser atendidas independientemente de su localización territorial promoviendo la buena praxis.
- Mejorar la efectividad de las intervenciones y la calidad de la atención sanitaria.
- Favorecer la implantación de indicadores de control de calidad o de efectividad clínica.
- Facilitar la toma de decisiones en el ámbito administrativo para los gestores o planificadores de recursos sanitarios.

En definitiva, el rigor metodológico establecido para la elaboración de las **AEPCC-Guías** persigue la elaboración de documentos de excelente calidad científica cuya implementación permita una mejor práctica clínica y un mayor conocimiento de la patología del tracto genital inferior.

2. METODOLOGÍA

La metodología concreta que se ha seguido para la elaboración de las AEPCC-Guías incluye los siguientes aspectos:

- Designación de un Coordinador responsable de la elaboración de la **AEPCC-Guía** por parte de la Junta Directiva de la AEPCC. El coordinador, de acuerdo con la Junta Directiva, nombrará el Comité de Redacción constituido por él mismo, un secretario y los participantes. Los integrantes serán profesionales expertos miembros de la AEPCC o de otras Sociedades Científicas con reconocido prestigio sobre dicho tema.
- Elaboración consensuada del índice.
- Revisión crítica de la bibliografía disponible y asignación de niveles de evidencia.
- Discusión y consenso entre los miembros del Comité para la asignación del grado de recomendación.
- Elaboración del documento.
- Análisis final del documento por parte de un Comité de revisión y edición.
- Edición impresa y en formato on-line de la versión final.
- Difusión de las **AEPCC-Guías** en los Congresos, Cursos y Seminarios organizados por la AEPCC.
- Elaboración de Cursos de Formación Continuada on-line sobre el contenido de las **AEPCC-Guías** que permitan el conocimiento detallado de las mismas y faciliten su aplicación en la práctica clínica diaria (créditos de formación).
- Actualización de la **AEPCC-Guías**.

Valoración de la evidencia científica y grado y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE.

Las “Guías de práctica clínica” consisten en recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud para ayudarles en la atención al paciente en relación con una determinada condición clínica. Se basan en la evidencia bibliográfica más importante sobre un determinado tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Por lo general, se concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios prospectivos en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria, y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos. De este modo es posible valorar la calidad de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una determinada estrategia. Para la elaboración de las **AEPCG-Guías** todas las recomendaciones realizadas han teniendo en cuenta la calidad de la documentación científica actual. La fuerza de la recomendación ha sido consensuada por el Comité responsable de la **AEPCG-Guía** en función de la calidad de los trabajos disponibles.

Para la clasificación de la evidencia científica y el grado y fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Para ello se han seguido las siguientes etapas:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, resultados [“outcomes”]) y definición de las variables de resultado (en cuanto a beneficio y riesgo) para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables clave para tomar una decisión se les asignó una puntuación de 7 a 9; para las variables importantes (pero no clave), de 4 a 6, y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave. Se diseñaron búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valoró como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales una calidad de la evidencia baja. Los aspectos anteriormente descritos que permitieron disminuir o aumentar la calidad de la evidencia se describen en la tabla 1.
4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se consideró según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado clave. En los casos en los que la evidencia para todas las variables clave favorecía la misma alternativa y había evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se consideró alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no comportó la disminución del grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos de un determinado procedimiento. En la tabla 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 1. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna(-1) o gran(-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
		Datos escasos o imprecisos	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
Estudio observacional	Baja	Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

* 1: Subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p.ej: de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p.ej: de alto a bajo);
 ** un riesgo relativo estadísticamente significativo de >2 (<0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.
 *** un riesgo relativo estadísticamente significativo de >5 (<0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Tabla 2. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

	FUERTE	DÉBIL
Pacientes	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
Gestores/ Planificadores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66 (7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.

Participantes

DERMATOSIS INFLAMATORIAS DE LA VULVA
(Liquen escleroso, liquen plano y liquen simple crónico)

COORDINADOR

Dr. Daniel Andía Ortíz

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Basurto. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco. Bilbao

REVISORES-EDITORES

Dr. Aureli Torné Bladé

*Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.
Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

Dra. Marta del Pino Saladrígues

*Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.
Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

AUTORES

Dra. Montserrat Cararach Tur

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Institut Riera Bartra. Clínica Sagrada Família. Barcelona

Dra. María Castro Sánchez

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

Dra. Adriana García Herrera

Especialista Senior Anatomía Patológica Hospital Clínic. Barcelona

Dr. Marc Juliá Manresa

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Basurto. Bilbao

Dr. José Manuel Mascaró Galy

Consultor/ Profesor Titular Servicio de Dermatología/ Dto. Medicina Hospital Clínic Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Dr. José Cruz Quílez Conde

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Basurto. Bilbao

Dra. Mar Ramírez Mena

Unidad de Ginecología Oncológica. Instituto de Salud de la Mujer José Botella Llusá. Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. España

Dr. José Manuel Ramón y Cajal

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital General San Jorge. Huesca.

DERMATOSIS INFLAMATORIAS DE LA VULVA (Liquen escleroso, liquen plano y liquen simple crónico)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	08	4. LIQUEN PLANO	21
2. NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN.....	09	4.1 - Epidemiología.....	21
3. LIQUEN ESCLEROSO.....	10	4.2 - Etiopatogenia.....	21
3.1 - Epidemiología.....	10	4.3 - Histología.....	22
3.2 - Etiopatogenia.....	10	4.4 - Clínica y diagnóstico.....	22
3.3 - Histología.....	11	4.4.1 - Exploración Vulvar.....	23
3.4 - Clínica.....	11	4.4.2 - Biopsia, indicaciones.....	24
3.5 - Diagnóstico.....	11	4.4.3 - Diagnóstico diferencial.....	24
3.5.1 - Vulvoscopia.....	11	4.5 - Tratamiento.....	26
3.5.2 - Biopsia, indicaciones.....	12	4.5.1 - Tratamientos tópicos.....	27
3.5.3 - Diagnóstico diferencial.....	12	4.5.2 - Tratamientos sistémicos.....	28
3.6 - Tratamiento.....	13	4.6 - Tratamiento de las secuelas del liquen plano.....	34
3.6.1 - Principios Generales.....	13	4.6.1 - Cirugía.....	34
3.6.2 - Tratamiento tópico.....	13	4.6.2 - Dilatadores vaginales.....	34
3.6.2.1 - Corticoides.....	13	4.7 - Algoritmo terapéutico.....	35
3.6.2.2 - Inhibidores de la Calcineurina.....	15	4.8 - Potencial de malignización.....	35
3.6.2.3 - Propionato de Testosterona.....	15	4.9 - Evolución y seguimiento.....	36
3.6.2.4 - Emolientes.....	16	5. LIQUEN SIMPLE CRÓNICO.....	37
3.6.3 - Corticoides intralesionales.....	16	5.1 - Epidemiología.....	37
3.6.4 - Tratamiento escisional.....	16	5.2 - Etiopatogenia.....	37
3.6.5 - Otras opciones de tratamiento.....	17	5.3 - Histología.....	37
3.6.6 - Algoritmo terapéutico.....	19	5.4 - Clínica.....	37
3.7 - Seguimiento.....	19	5.5 - Diagnóstico.....	38
3.7.1 - Riesgo de progresión.....	19	5.5.1 - Exploración.....	38
3.7.2 - Potencial de Malignización.....	20	5.5.2 - Biopsia, indicaciones.....	38
3.7.3 - Pautas de seguimiento.....	20	5.5.3 - Diagnóstico diferencial.....	38
3.8 - Liquen escleroso en Situaciones especiales.....	20	5.6 - Tratamiento.....	38
3.8.1 - Infancia y adolescencia.....	20	5.6.1 - Tratamientos tópicos.....	38
3.8.2 - Embarazo.....	20	5.6.2 - Otros tratamientos.....	40
		5.6.3 - Algoritmo terapéutico.....	41
		5.7 - Evolución y seguimiento.....	41
		6. RESUMEN Y RECOMENDACIONES.....	42
		7. BIBLIOGRAFÍA.....	43

1. Introducción

La vulva, como el resto de la piel, puede verse afectada por múltiples patologías dermatológicas (dermatosis inflamatorias, infecciones, lesiones tumorales, alteraciones de la pigmentación, síndromes como el dolor crónico, etc.). La clasificación sistemática de estas lesiones ha sido uno de los principales problemas a la hora de diagnosticar y tratar a las pacientes. Por una parte, los diferentes especialistas que se ocupan de esta patología (ginecólogos, dermatólogos, urólogos, anatomopatólogos) han acuñado términos diferentes para definir la misma entidad o diferentes fases de la misma enfermedad. Por otra, muchas lesiones de la vulva presentan síntomas inespecíficos y aspecto clínico muy semejante.

Unificar la nomenclatura y clasificar adecuadamente las enfermedades de la vulva ha sido uno de los principales objetivos de la International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD). De acuerdo con la clasificación más reciente, las enfermedades que se agrupan como “dermatosis vulvares inflamatorias” son el liquen escleroso, el liquen plano y el liquen simple crónico. Las características histológicas y clínicas de estas tres entidades han permitido proponer esta terminología uniforme, consensuada y ampliamente aceptada.

Las dermatosis inflamatorias de la vulva constituyen un motivo frecuente de consulta en la práctica asistencial. Sin embargo, con relativa frecuencia, el diagnóstico correcto de una lesión vulvar es tardío y ocurre después de que la paciente haya realizado múltiples consultas a diferentes profesionales y múltiples tratamientos subóptimos previos a la confirmación diagnóstica. Por una parte, los miedos y tabúes socioculturales de algunas mujeres con sintomatología en el área genital provocan una demora en la consulta, y por otra, la inespecificidad de los síntomas de dicha patología, así como la falta de experiencia en la identificación por algunos profesionales, conduce a la demora diagnóstica y terapéutica.

La exploración minuciosa de la vulva constituye sin duda el pilar básico del diagnóstico de esta patología, ya que la localización, extensión y características semiológicas lesionales pueden en muchos casos orientarnos correctamente en el diagnóstico. Sin embargo, en otros casos la complejidad de las lesiones o similitud entre diferentes entidades obliga a la toma de una biopsia que

nos permita la confirmación histológica definitiva.

Sin duda, el diagnóstico correcto es el factor clave para determinar la extensión y gravedad de la enfermedad, prescribir el tratamiento con las recomendaciones adecuadas y proponer una estrategia de seguimiento que permita valorar correctamente la evolución.

El objetivo de esta AEPCC-Guía es ofrecer a los profesionales una revisión actualizada de los aspectos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento más relevantes de las dermatosis inflamatorias de la vulva. De esta manera, los facultativos tienen a su disposición una herramienta que pretende facilitar tomar las decisiones en base a la evidencia científica disponible y los conocimientos actuales.

2. Nomenclatura y Clasificación de las dermatosis

Las dermatosis vulvares son un grupo muy heterogéneo de lesiones, ya que su presentación clínica es muy diversa y además varía mucho con la evolución de la lesión. Con frecuencia en su valoración pueden participar diferentes especialistas, de manera que, en ocasiones, el mismo proceso recibe nombres diferentes en función del especialista que lo valora. En estos casos se hace difícil establecer una adecuada estrategia diagnóstica y mejorar la conducta clínica frente a las dermatosis vulvares.

La ISSVD clasifica de manera sistemática las enfermedades de la vulva y entre ellas las dermatosis, en las que ha unificado conceptos de Sociedades y organismos. La actual clasificación de la ISSVD cuenta con el consenso de Sociedades y profesionales reconocidos. En el 2006, durante el Congreso Mundial ya actualizó la clasificación de las dermatosis vulvares (Tabla 1) (1;2). En esta última clasificación se ha eliminado el término "Distrofia" y actualmente se considera un término no aceptable.

Tabla 1. Clasificación de 2006 de las dermatosis vulvares según la ISSVD: subgrupos patológicos y sus características clínicas correlacionadas

Patrón espongiósico

- Dermatitis atópica
- Dermatitis de contacto alérgica
- Dermatitis de contacto irritativa

Patrón acantósico (anteriormente hiperplasia de células escamosas)

- Psoriasis
- Liquen simple crónico
 - » Primario (idiopático)
 - » Secundario (superpuesto al liquen escleroso, liquen plano u otra enfermedad vulvar)

Patrón liquenoide

- Liquen escleroso
- Liquen plano

Patrón de homogeneización/ esclerosis dérmica

- Liquen escleroso

Patrón vesiculobuloso

- Tipo penfigoide cicatricial
- Enfermedad de IgA lineal

Patrón acantolítico

- Enfermedad de Hailey-Hailey
- Enfermedad de Darier
- Acantolisis genitocrural papulosa

Patrón granulomatoso

- Enfermedad de Crohn
- Síndrome de Melkersson-Rosenthal

Patrón vasculopático

- Úlceras aftosas
- Enfermedad de Behçet
- Vulvitis de células plasmáticas

ISSVD. *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*; IgA, inmunoglobulina A.

3. Liquen Escleroso

3.1 EPIDEMIOLOGÍA

El liquen escleroso (LE) es una dermatopatía inflamatoria crónica y progresiva que habitualmente afecta a la región anogenital (85-90%), pero que también puede afectar acualquier parte de la superficie corporal (LE extragenital) (3-6).

La verdadera prevalencia del LE es desconocida. Aunque es uno de los motivos de consulta ginecológica más frecuentes en mujeres post-menopáusicas (6), probablemente su prevalencia está infraestimada. Los registros existentes apuntan que 1 de cada 30 mujeres adultas (en torno a un 3%) y 1 de cada 1000 niñas (0,1%) presentan LE.

La incidencia del LE de la vulva presenta una distribución bimodal, con dos picos de mayor incidencia: 1) niñas prepúberes y 2) mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas (7). Esta distribución sugiere una relación con factores hormonales, a pesar de que tal relación no ha podido ser probada.

El LE se diagnostica más frecuentemente en personas de raza caucásica. Este hecho puede estar relacionado con un mejor acceso al sistema sanitario, pero también podría sugerir una asociación con factores genéticos (familiares) o autoinmunes (4-6).

3.2 ETIOPATOGENIA

No están claros los mecanismos etiológicos determinantes de esta dermatopatía. Los datos epidemiológicos disponibles apuntan a una etiopatogenia multifactorial (6):

- **Factores genéticos.** En la literatura se describen diversas formas de agregación familiar en el LE. Existen trabajos clásicos que describen el desarrollo del LE en gemelos, idénticos y no idénticos (8), y otras formas de agregación familiar (padres-hijas, madres hijos, hermanas, etc). En individuos predispuestos genéticamente un factor externo como un traumatismo, una pequeña herida, o incluso

situaciones de abuso sexual, pueden actuar como gatillo y desencadenar la aparición de la lesión, lo que sugiere la presencia del fenómeno de Koebner (9).

- **Factores inmunológicos.** Las pacientes afectas de LE frecuentemente presentan enfermedades autoinmunes como la alopecia areata, vitíligo, trastornos tiroideos, anemia perniciosa y diabetes mellitus. En el estudio clásico de Meyrick, que incluía 350 mujeres con diagnóstico histológico de LE (98% de las cuales presentaban enfermedad vulvar), el 22% presentaba un trastorno autoinmune y el 42% tenía uno o más auto-anticuerpos (anti-tiroideos, contra células parietales gástricas, antinucleares, o anticuerpos antimitocondriales) con títulos superiores a 1:20 (10). Otro estudio más reciente, que incluye 190 mujeres con LE vulvar y 922 controles, también encuentra un aumento de trastornos autoinmunes (28% vs. 9% respectivamente)(11). Sin embargo, no se ha detectado un aumento en la prevalencia de una patología autoinmune concreta. Recientemente, se han descrito algunos casos de LE concomitantes con enfermedad celíaca (12). En hasta el 75% de las mujeres con LE se ha objetivado una mayor producción de anticuerpos frente a la proteína de la matriz extracelular 1 (un componente clave de la dermis)(13); sin embargo se desconoce la relevancia clínico-patogénica de esta asociación.
- **Factores hormonales.** La mayor incidencia de LE se describe durante los estados fisiológicos de menor nivel estrogénico (7), hecho que sugiere una influencia hormonal en la patogenia de la enfermedad. Estudios realizados en usuarias de métodos anticonceptivos hormonales, reflejan una menor incidencia de LE vulvar en las usuarias de anticonceptivos cuya composición únicamente incluye gestágeno (14). Sin embargo, ni la aplicación tópica de la progesterona, ni la terapia hormonal sustitutiva ha demostrado eficacia como tratamiento del LE (15).
- **Infecciones.** Se ha especulado que determinados agentes infecciosos (Bacterias ácido-resistentes (*Borrelia Burdogferi*) (16), virus (VPH, VEB) (17), etc... podrían estar relacionados con el desarrollo del LE, sin embargo, no existen evidencias que apoyen tal hipótesis (18).

3.3 HISTOLOGÍA.

El LE se caracteriza por la aparición de una marcada inflamación en la dermis, adelgazamiento epitelial y otros cambios dermatológicos característicos que se describen a continuación.

Los hallazgos histológicos varían de acuerdo con la evolución de las lesiones. En las fases tempranas se aprecia un infiltrado linfocítico en la dermis papilar con alteración vacuolar de la unión dermo-epidérmica (dermatitis de interfase liquenoide) e hiperplasia psoriasiforme. Otros hallazgos son el engrosamiento de la membrana basal, la presencia de epidermotropismo (linfocitos localizados a lo largo de la membrana basal epidérmica con tendencia a la confluencia), y la pérdida de fibras elásticas en la dermis papilar (19).

Las lesiones más avanzadas, además del patrón de dermatitis de interfase liquenoide, presentan un engrosamiento escleroso de la dermis superficial (haces de colágeno homogéneos e hialinos) de grosor variable y vasos ectásicos. En las fases más evolucionadas se aprecia disminución del componente inflamatorio (20;21). Cabe resaltar, que la esclerosis de la dermis papilar es la única característica patológica que discrimina claramente el liquen escleroso, del liquen plano y el eczema (20).

A diferencia de lo observado en la afectación extragenital, el LE de la vulva presenta frecuentemente hiperplasia epitelial e hiperqueratosis (indistinguible del liquen simple crónico) y con menor frecuencia edema de la dermis papilar. Estos últimos cambios son más acentuados en áreas de LE adyacente a carcinoma escamoso (21-23). Los fenómenos de disqueratosis (queratinocitos necróticos), paraqueratosis (alteración de la queratinización en la que persisten las células nucleadas en el estrato corneo) y atipia en las células de la membrana basal epidérmica se asocian a progresión de LE a carcinoma escamoso (24).

3.4 CLÍNICA.

Existe una gran variabilidad clínica del LE, tanto por su sintomatología, como por la presencia de distintos signos clínicos.

El síntoma más frecuente en la enfermedad activa es el prurito asociado a irritación y tenesmo. Sin embargo también existen formas asintomáticas o paucisintomáticas. Los principales síntomas del LE vulvar son:

- Prurito vulvar: síntoma principal de la enfermedad que presentan la mayoría de las pacientes. En algunos casos se asocia a escozor, quemazón o ardor. A menudo, es vespertino y es tan intenso que puede interferir con el sueño.
- Dispareunia: el dolor con las relaciones sexuales y otras formas de disfunción sexual son comunes y pueden afectar en diferentes grados la calidad de vida. En las fases iniciales de la patología, la inflamación explica las molestias en las relaciones. En las fases más avanzadas, las secuelas (estenosis del introito, fisuras, etc...) causan dolor e incluso imposibilidad de mantener relaciones sexuales. La fusión de los labios menores sobre el clítoris puede disminuir la excitación o incluso producir anorgasmia, aunque esto es poco común (25).
- Disuria y/o dificultad miccional. Se da en fases avanzadas de la enfermedad y generalmente es secundaria a la fusión de los labios menores sobre el meato uretral, con la estenosis del mismo.
- Sintomatología anal. La afectación de la piel perianal es relativamente frecuente y produce síntomas, como prurito anal, defecación dolorosa, fisuras anales y sangrado con las deposiciones. En las niñas, el estreñimiento crónico puede ser un síntoma de presentación del LE.

3.5 DIAGNÓSTICO

Todas las pacientes con síntomas o signos sospechosos de LE deben ser remitidas a un especialista en patología vulvar, para evitar el retraso en el diagnóstico, dado que el tratamiento en fases tempranas puede reducir o prevenir la aparición de cambios estructurales en la vulva y secuelas irreversibles.

3.5.1 Vulvoscopía

Dado que el LE es una enfermedad crónica y evolutiva, en función de la fase en la que se encuentre podemos observar diferentes hallazgos o signos vulvoscópicos.

- Hallazgos iniciales: pueden apreciarse pápulas o maculo-pápulas irregulares, brillantes, de superficie lisa, que van confluyendo hasta formar placas planas y deprimidas. Las lesiones papulares afectan con mayor frecuencia los labios menores y/o labios mayores (87% de los casos) aunque el blanqueamiento puede extenderse al periné (85%), clítoris (72%) y alrededor del ano (50%). Estas alteraciones cutáneas pueden extenderse hacia los pliegues genitocrurales o nalgas. Característicamente, las lesiones suelen ser simétricas. Otro hallazgo de estas primeras fases es la desaparición de las glándulas de Fordyce (26;27). En las fases iniciales, la morfología vulvar permanece intacta y no hay cambios estructurales en la anatomía vulvar.
- Hallazgos de la enfermedad después de establecida: En fases más avanzadas, la piel presenta una marcada atrofia, un aspecto frágil y apergaminado y un color blanco y apagado, clásicamente se ha comparado al “papel de fumar” . Podemos hallar también excoriaciones y liquenificación (engrosamiento de la epidermis con la exageración de las líneas normales de la piel) leve secundaria al rascado, a menudo asociados con edema de los labios menores. También podemos apreciar telangiectasias y púrpuras debido a la atrofia cutánea (26;27).
- Hallazgos en la fase final: a medida que la enfermedad progresa, los cambios estructurales secundarios a la esclerosis y cicatrización de la vulva son más evidentes. Los labios mayores y menores se fusionan y el clítoris puede quedar enterrado bajo el capuchón fusionado. En estadios finales, los labios mayores y menores están sellados y se observa una oclusión más o menos completa del introito (craurosis vulvar) (26;27). La afectación vaginal no se considera una característica propia del LE. De hecho, cuando está presente debemos plantear el diagnóstico diferencial con el liquen plano. Aunque se han descrito en la literatura casos excepcionales de afectación vaginal (28) existe controversia sobre si realmente estos hallazgos pueden atribuirse al LE. En esta misma línea, el LE no produce afectación del cuello del útero.

3.5.2. Biopsia. Indicaciones.

El diagnóstico definitivo del LE es anatomopatológico, aunque esto no significa que la biopsia deba realizarse en

todos los casos.

Las biopsias únicamente deben realizarse cuando con la exploración clínica existan dudas sobre el diagnóstico. Los hallazgos clínicos y criterios que deben motivar una biopsia se resumen en la Tabla 1.

La biopsia se realiza con un punch de Keyes de 3 mm previa infiltración de anestésico local. El momento de realizarla es variable. En fases iniciales de la enfermedad en las que hay dudas diagnósticas se realiza antes de iniciar el tratamiento. Por el contrario, en fases avanzadas, cuando la paciente presenta gran sintomatología, con escoriaciones y lesiones muy activas, puede indicarse tratamiento y efectuar la biopsia a las dos semanas para que el patólogo pueda evaluar correctamente la lesión (26)

Tabla 2. LE. Indicaciones de biopsia vulvar *

Diagnóstico clínico dudoso
Cualquier lesión nodular, sangrante o roja
Entidad sugestiva de LE pero refractaria al tratamiento
Mal control de la sintomatología a pesar del tratamiento con corticoides tópicos de alta potencia aplicados 3 veces a la semana durante 3-6 meses
Áreas sugestivas de VIN
Sospecha de malignidad
Pacientes con antecedentes de VIN o lesiones invasoras
*En niñas la biopsia se reserva para aquellos casos con características clínicas atípicas, así como para la enfermedad refractaria al tratamiento (27).

3.5.3 Diagnóstico diferencial.

El diagnóstico diferencial del LE, debe realizarse con entidades que producen sintomatología similar o signos clínicos comunes (6;26;29).

- Neoplasia Vulvar Intraepitelial (VIN): el diagnóstico diferencial del LE se plantea principalmente con la VIN tipo diferenciado. La VIN tiene formas de presentación muy heterogéneas respecto al color, superficie y topografía. En aproximadamente el 50% de los casos puede presentarse como una lesión sintomática, siendo el prurito, el dolor y el escozor, los síntomas más frecuentes. La VIN presenta adicionalmente, engrosamiento del epitelio con

crestas interpapilares alargadas y anastomosadas y figuras de mitosis atípicas (30).

- Liquen Plano: el prurito intenso y la alteración de la morfología vulvar pueden ser muy semejantes al LE. Sin embargo, a diferencia del LE, suele afectar a la vagina (y otras mucosas) produciendo inflamación y sinequias. El liquen plano y el LE no son entidades excluyentes, y en algunos casos pueden coexistir.
- Liquen simple crónico: entidad anteriormente denominada hiperplasia de células escamosas, caracterizada por una reacción cutánea ante una agresión crónica y cuyo síntoma principal es el prurito vulvar.
- Psoriasis: puede afectar a las áreas genitales produciendo prurito, pero sus lesiones tienden a ser más eritematosas que blanquecinas.
- Penfigoide muco-membranoso: dermatopatía bullosa caracterizada por producir episodios inflamatorios erosivos que cicatrizan dando lugar a lesiones esclerosas. Debe tenerse en cuenta en los casos en los que existen importantes sinequias en los labios vulvares.
- Vitíligo: produce blanqueamiento de la piel y puede confundirse con formas poco sintomáticas de LE.
- Deficiencia estrogénica: puede ocasionar adelgazamiento cutáneo y fusión de los labios. Estas alteraciones, pueden ser motivo de dispareunia. En estos casos el tratamiento estrogénico tópico durante un par de semanas mejora considerablemente el aspecto cutáneo.

3.6 TRATAMIENTO

3.6.1 Principios Generales

El objetivo del tratamiento es, por un lado curar o paliar los síntomas propios del LE, fundamentalmente prurito y dolor, y por otro frenar la evolución de las lesiones así como corregir o mejorar las secuelas derivadas de la enfermedad, como la hiperqueratosis, fisuras, equimosis, atrofia y despigmentación (31).

La información a las pacientes sobre los diferentes aspectos relacionados con la patología es un aspecto clave en este tipo de entidades crónicas y evolutivas.

Es fundamental informar a la paciente sobre la cronicidad de la patología que padece, así como del curso fluctuante de los síntomas, con períodos de remisión y períodos de recidiva. Se debe remarcar a las pacientes que deben realizar de forma periódica autoexploraciones minuciosas con la finalidad de detectar de forma precoz lesiones de nueva aparición (6)

Existen pocos ensayos randomizados y aleatorizados que evalúen las diferentes opciones de tratamiento médico.

3.6.2 Tratamiento Tópico

La mayoría de tratamientos indicados para el LE son por vía tópica en forma de cremas o pomadas.

3.6.2.1 Corticoides Tópicos

Actualmente el tratamiento con corticoides tópicos de alta potencia como el propionato de clobetasol al 0,05% o el halobetasol al 0,05% y de alta-media potencia como la mometasona furoato 0,1% se considera el tratamiento de elección del LE vulvar (32).

Mecanismo de acción

Los corticosteroides tópicos activan los circuitos que disminuyen la biosíntesis de prostaglandinas y leucotrienos en la piel, induciendo así una acción antiinflamatoria. Los efectos antiinflamatorios conducen a: 1) inhibición de la formación de edema, 2) disminución de la dilatación capilar, 3) disminución del movimiento de los fagocitos a la zona, 4) disminución de los depósitos de fibrina y colágeno, y 5) inhibición de la formación de queloides.

Clínicamente, estas acciones se traducen en la disminución de la descamación, del prurito, y de la formación de placa en los trastornos de la piel.

Posología:

La posología del tratamiento con corticoides tópicos no está claramente establecida. Se acepta iniciar el tratamiento siguiendo una pauta continua o pauta descendente y posteriormente establecer una pauta de mantenimiento que mantenga a la paciente asintomática.

Terapia de inicio: puede realizarse con alguna de las siguientes pautas:

1. **Pauta continua con** una aplicación nocturna durante 6-12 semanas

2. **Pauta descendente** tras iniciar una aplicación nocturna durante un mes, se recomienda una aplicación cada 48 horas el siguiente mes y 3 aplicaciones a la semana las últimas cuatro semanas.

En ambos casos, debe aplicarse una capa fina del preparado sobre la zona a tratar (aproximadamente 0,5 g) con el pulpejo de un dedo, de forma que un tubo de 30g sea suficiente para la primera fase de tratamiento.

Se han descrito menos cuadros de irritación vulvar asociados con los preparados formulados como ungüento o pomada que con la crema (33).

La terapia de mantenimiento: se basa en la aplicación de la dosis mínima que mantenga la paciente asintomática. Se recomienda emplear un corticoide de alta potencia o de potencia media-alta como la mometasona furoato al 0,1% que ha demostrado seguridad y eficacia a largo plazo (34;35). Es importante la reevaluación periódica de estas pacientes hasta determinar la frecuencia de la pauta de mantenimiento. Algunas pacientes conseguirán remisión a largo plazo de la sintomatología sin terapia de mantenimiento, si bien no es posible saber en el momento de diagnóstico en que casos será posible.

Efectos adversos:

En general, los efectos adversos locales dependen directamente de la potencia del corticosteroide, así como, de la extensión y duración del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes, especialmente en la piel de la vulva por fuera del área de LE son atrofia cutánea, telangiectasias y estrías cutáneas a muy corto plazo (dos semanas), fundamentalmente en área perianal y áreas pilosas de labios mayores. Los labios menores y el clítoris son menos susceptibles a los efectos adversos (36;37). La monitorización estricta de estas pacientes y la utilización de cantidades no superiores a 30 g de corticoides tópicos en 6 meses en las terapias de mantenimiento, permite minimizar estos efectos.

Si los corticoides tópicos se aplican de forma adecuada su absorción sistémica suele ser muy baja y en general insignificante. El grado de absorción dependerá del tipo de corticoide empleado (potencia alta, moderada o baja) del vehículo (menor absorción en la solución o cremas y mayor en las pomadas o ungüentos), de las características cutáneas del área a tratar (mayor absorción en áreas

mucosas o mucocutáneas que en la piel queratinizada), y cantidad y frecuencia de crema aplicada.

Indicación

Se recomienda el tratamiento con corticoides tópicos a todas las pacientes diagnosticadas de LE (**Calidad de la evidencia: alta; Grado de recomendación: fuerte a favor**).

El tratamiento se realiza con corticoides de alta o media-alta potencia, y debe iniciarse de forma precoz incluso en pacientes asintomáticas, con la finalidad de retrasar y evitar la progresión de la enfermedad. El inicio del tratamiento en fases iniciales (dentro de los dos primeros años del diagnóstico) evita la formación de retracciones cutáneas y la distorsión de la anatomía vulvar secundaria (29).

Ante la falta de respuesta al tratamiento con corticoides tópicos debemos plantearnos alguna de las siguientes consideraciones (6):

1. Determinar si la aplicación del tratamiento prescrito es correcta
2. Descartar una posible sobreinfección del área tratada (generalmente por estafilococo, estreptococo o cándida)
3. Reevaluar el diagnóstico y descartar la presencia de progresión a una transformación maligna
4. Descartar la existencia de patología asociada (atrofia vulvovaginal, vulvodinia o reacción alérgica a los corticoides) que altere la respuesta al tratamiento.

Justificación:

Los diferentes estudios publicados sobre la efectividad de los corticoides tópicos en el LE utilizan diferentes pautas de tratamiento de manera que es difícil definir claramente una posología. En general, se observa que diferentes pautas obtienen resultados similares, con mejoría clínica tras una o dos semanas de tratamiento (31;38;39).

La eficacia de propionato de clobetasol 0,05% en el tratamiento del LE ha sido demostrada en múltiples estudios (31;32;34;36;38;40-43). Un ensayo en el que se compara la eficacia de propionato de clobetasol 0,05% frente a la aplicación de testosterona tópica 2%, progesterona tópica 2% o placebo, pone de manifiesto mejora en la sintomatología estadísticamente significativa en el primer grupo con respecto a los otros (mejoría clínica en el 90% de las pacientes tratadas con propionato de clobetasol vs. un 30% en el grupo placebo) (40).

La mometasona furoato 0,1%, un corticoide de media-alta potencia con gran actividad antiinflamatoria y más larga duración de acción que otros corticoides de similar potencia, puede ser una alternativa al propionato de clobetasol. Datos de un ensayo randomizado ponen de manifiesto mejoría clínica evidente en el 89% de las pacientes en ambos grupos tras 12 semanas de tratamiento (34). Sin embargo, diversos estudios randomizados en los que se compara propionato de clobetasol con otros tratamientos tópicos como el mometasona furoato o el pimecrólimus demuestran una mayor eficacia del primero (34;38;43).

Tras un tratamiento inicial, si se abandona el tratamiento, la recurrencia de la sintomatología es frecuente. Ello obliga a establecer pautas de mantenimiento durante largos períodos de tiempo (29;44;45). Estudios recientes ponen de manifiesto que las pautas de mantenimiento no solo controlan los síntomas, sino que reducen el riesgo de progresión a VIN tipo diferenciado y a cáncer escamoso de vulva (46).

3.6.2.2 Inhibidores de la Calcineurina

Mecanismo de acción:

Los inhibidores de la calcineurina (pimecrolimus y tacrolimus), son fármacos con potente acción antiinflamatoria, efecto inmunomodulador local y bajo potencial inmunosupresor sistémico (38).

Posología:

La posología más utilizada consiste en la aplicación sobre el área afectada de una capa muy fina de tacrolimus 0,1% o pimecrolimus 1% en crema dos veces al día durante tres meses, con reevaluación de la paciente después de este período. La mejora en la sintomatología ocurre habitualmente durante el primer mes de tratamiento (38).

Efectos adversos:

El Tacrolimus puede producir efectos adversos locales severos como sensación de quemazón en la zona de aplicación, siendo éste un motivo frecuente de interrupción del tratamiento.

Aunque la Food and Drug Administration (FDA) ha relacionado el tratamiento con los inhibidores de la calcineurina con neoplasias en otras localizaciones, hasta la fecha la relación de este tratamiento con el cáncer de

vulva escamoso es desconocido (47;48). De cualquier forma se desaconseja la utilización de estas terapias a largo plazo.

Indicación:

Los inhibidores de la calcineurina tópicos constituyen el tratamiento de segunda línea del LE. (Calidad de la evidencia: alta; Grado de recomendación: fuerte a favor).

Se reservan para aquellos casos refractarios al tratamiento con corticoides tópicos o que presentan mala tolerancia a los mismos.

Justificación:

Varios ensayos randomizados han puesto de manifiesto la eficacia de los inhibidores de la calcineurina en el tratamiento del LE, si bien, ésta es inferior al propionato de clobetasol. La aplicación dos veces al día de pimecrolimus 1% frente a la aplicación diaria de propionato de clobetasol 0,05% demostró similar mejoría clínica, pero menor mejoría histológica (38;43;49-53).

La ventaja de estos fármacos frente a los corticoides tópicos es que no inducen atrofia cutánea

3.6.2.3 Propionato de Testosterona

Mecanismo acción:

El propionato de testosterona es una hormona natural con propiedades anabolizantes y androgénicas. A nivel cutáneo, incrementa la retención de nitrógeno, de calcio, de sodio, de potasio, de cloruro y de fosfato, lo que implica un incremento de la hidratación intersticial. Además impide la pérdida de la vascularización cutánea.

Posología:

La posología más utilizada es el propionato de testosterona al 2% en crema.

Efectos adversos:

La absorción sistémica puede condicionar fenómenos de virilización e hipertrofia de clítoris.

Indicación:

El propionato de testosterona no debe recomendarse como tratamiento del LE vulvar. (Calidad de la evidencia: alta; Grado de recomendación: fuerte en contra).

Justificación:

Ensayos randomizados con series cortas han demostrado una menor eficacia del propionato de testosterona en crema 2% frente a propionato de clobetasol 0,05% en términos de respuesta clínica e histológica, con una mayor tasa de efectos secundarios (54;55).

Los resultados de ensayos controlados con placebo, en términos de eficacia, son contradictorios (32;56;57).

3.6.2.4 Emolientes

Mecanismo de acción:

Los emolientes (cremas emolientes o aceites) son una preparación farmacéutica para uso externo que crean una barrera protectora y evitan la deshidratación cutánea. En general no contienen ningún producto activo, pero sí sustancias con efectos calmantes como el lactato de sodio, la urea, la alantoína y los aminoácidos especiales, entre otros.

Posología:

Se recomienda su aplicación diaria en la zona afecta.

Efectos adversos:

No se han descrito

Indicación:

Tratamiento de mantenimiento en pacientes que han obtenido buena respuesta clínica tras el tratamiento con corticoides tópicos. (Calidad de la evidencia: baja ; Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación:

Datos obtenidos de varios estudios prospectivos ponen de manifiesto que las cremas emolientes pueden tener un papel como terapia de mantenimiento (29). Hasta el 70% de las pacientes mantiene la buena respuesta inicial al tratamiento tras una mediana de 58 meses de seguimiento (32;41;47).

3.6.3 Corticoides Intralesionales

Mecanismo de acción:

Análogo a los corticoides tópicos.

Posología:

El fármaco más utilizado es la triamcinolona, 1 ml, diluido en 2ml de suero salino. Si la lesión no supera los 2 cm, se infiltra de 0,5 a 1ml de esta preparación intralesionalmente, y en caso de lesiones extensas, se realizan varias infiltraciones no superando en ningún caso los 3ml por sesión. Previamente a la aplicación del preparado se recomienda infiltrar la zona afectada con anestésico local (lidocaína o prilocaína).

Indicación:

La administración de corticoides intralesionales en el LE debe ser muy excepcional y sólo en casos con placas hiperqueratósicas (Calidad de la evidencia: muy baja ; Grado de recomendación: débil en contra).

Justificación:

En el caso de existir placas hiperqueratósicas los corticoides tópicos no penetran en los tejidos adecuadamente, por lo que puede ser necesario recurrir a un tratamiento intralesional basado en la administración de triamcinolona en pauta mensual durante 3 meses (58).

3.6.4 Tratamiento Escisional

Procedimiento:

Consiste en extirpar la totalidad o parte de la lesión. En casos muy evolucionados con distorsión importante de la anatomía vulvar secundaria a esclerosis, cicatrización y retracciones cutáneas con estenosis del introito será preciso recurrir a la vulvoperineoplastia para intentar restaurar la morfología y funcionalidad vulvar. Este procedimiento puede realizarse con láser de CO2

Con frecuencia, tras la cirugía es preciso utilizar dilatadores vaginales junto con corticoides tópicos de alta potencia con el fin de evitar que el proceso de cicatrización produzca de nuevo estenosis del introito o retracciones cutáneas. La pauta de corticoides recomendada en estos casos es la aplicación diaria durante tres semanas y posteriormente dos aplicaciones semanales durante seis semanas.

El control de las pacientes tras el tratamiento quirúrgico debe ser estricto.

Indicación:

El tratamiento quirúrgico primario del LE no está indicado (Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: fuerte en contra).

El tratamiento quirúrgico del LE está indicado en casos de co-existencia con la VIN tipo diferenciado o sospecha de invasión, y en el tratamiento de secuelas cicatriciales de la vulva. (Calidad de la evidencia: baja ; Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación:

A pesar de que algunos trabajos describen éxitos discretos con el tratamiento quirúrgico, la mayoría de estudios ponen de manifiesto un empeoramiento de las lesiones de LE tras el abordaje quirúrgico. Concretamente el porcentaje de recidivas sobre el injerto o la cicatriz de la vulvectomía es superior al 50-60% El fenómeno de Koebner, típico en las dermatosis inflamatorias, puede explicar el empeoramiento de la zona tratada tras la cirugía (6;38;59). Se define como la aparición de lesiones propias de la dermatosis en los áreas que han sufrido un traumatismo, ya sea por el rascado, roce o fricción. Dicho fenómeno es de especial importancia en el liquen que cursa con hiperplasia por el rascado secundario al prurito intenso.

3.6.5 Otras opciones de tratamiento

Hay pocos datos publicados sobre los tratamientos que se describen a continuación, lo que condiciona una experiencia en su uso limitada y prácticamente en el ámbito de la investigación.

Terapia fotodinámica

Mecanismo de acción:

Es una modalidad terapéutica basada en la fotooxidación de materiales biológicos inducida por un fotosensibilizante, que es captado selectivamente por determinadas células o tejidos tumorales, de forma que al ser iluminadas con una luz de adecuada longitud y en dosis suficiente, dichas células son destruidas La sustancia fotosensibilizadora que se utiliza habitualmente es el ácido 5-aminolevulínico, y cuando este se pone en contacto con la luz se induce la formación de oxígeno singlete (1O_2) molécula muy reactiva que rápidamente reacciona con muchos tipos de biomoléculas, especialmente en las membranas celulares y provoca la destrucción del tejido a tratar.

Efectos adversos:

La seguridad a largo plazo de esta terapia en el tratamiento del LE vulvar es desconocida

Indicación:

Actualmente es un tratamiento potencial en el LE pero que se contempla únicamente en el ámbito de la investigación. (Calidad de la evidencia: muy baja; Grado de recomendación: fuerte en contra).

Justificación

Los trabajos publicados hasta la fecha incluyen series pequeñas con periodos de seguimiento cortos. En estos trabajos, se describe, mejoría clínica en diferentes grados en cuanto a dolor y prurito (60-62).

Fototerapia con ultravioleta A1

Procedimiento:

Se realiza la aplicación de dosis bajas de ultravioleta A1 (UVA1) sobre la zona a tratar cuatro veces a la semana, con una dosis media de 50J/cm, durante un total de 10 semanas.

La eficacia de la fototerapia UVA1 podría ser debida a la inducción de metaloproteinasas de la matriz (MMP; matrix metalloproteinases] 1, 2 y 3) y de colagenasa intersticial (63).

Efectos adversos:

Hasta la fecha la seguridad a largo plazo de esta terapia en el tratamiento del LE vulvar es desconocida

Indicación:

Actualmente es un tratamiento potencial en el LE pero que se contempla únicamente en el ámbito de la investigación. (Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: fuerte en contra).

Justificación:

Un ensayo randomizado que comparó la eficacia de la fototerapia UVA1 frente a propionato de clobetasol 0,05%, en cuanto a disminución de dolor y mejoría de la calidad de vida de las pacientes puso de manifiesto, tras tres meses de tratamiento, que la fototerapia conseguía mejoría clínica en el 35,6% vs. el 51,4% de las pacientes tratadas con clobetasol (63;64).

Retinoides

Mecanismo de acción:

Los retinoides son derivados de la vitamina A que tienen influencia en los trastornos de la queratinización y en la diferenciación epitelial. Concretamente, en la epidermis provocan un adelgazamiento y compactación del estrato córneo con engrosamiento de la misma. Tienen una acción antiinflamatoria a través de la reabsorción de células inflamatorias y el aumento de la actividad fagocítica mononuclear, así como la inhibición de la infiltración por neutrófilos reduciendo la carga de células inflamatorias. En la dermis se estimula el depósito de colágeno, aumenta el depósito de glicosaminoglicanos y se incrementa la neovascularización.

Posología:

Se prescriben 20-30 mg de acitretina oral al día durante 16 semanas (65), o por vía tópica isotretinoína al 0,025%.

Efectos adversos:

Presenta numerosos efectos adversos que limitan su utilización: queilitis, xerosis, sensibilidad al sol, teratogenicidad, hipertrigliceridemia, elevación de enzimas hepáticas y alopecia.

Indicación:

Los retinoides en el tratamiento del LE tienen un uso muy limitado por los potenciales efectos secundarios y constituye una tercera línea de tratamiento en casos sin respuesta o mala tolerancia a corticoides o inhibidores de calcineurina.

(Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación:

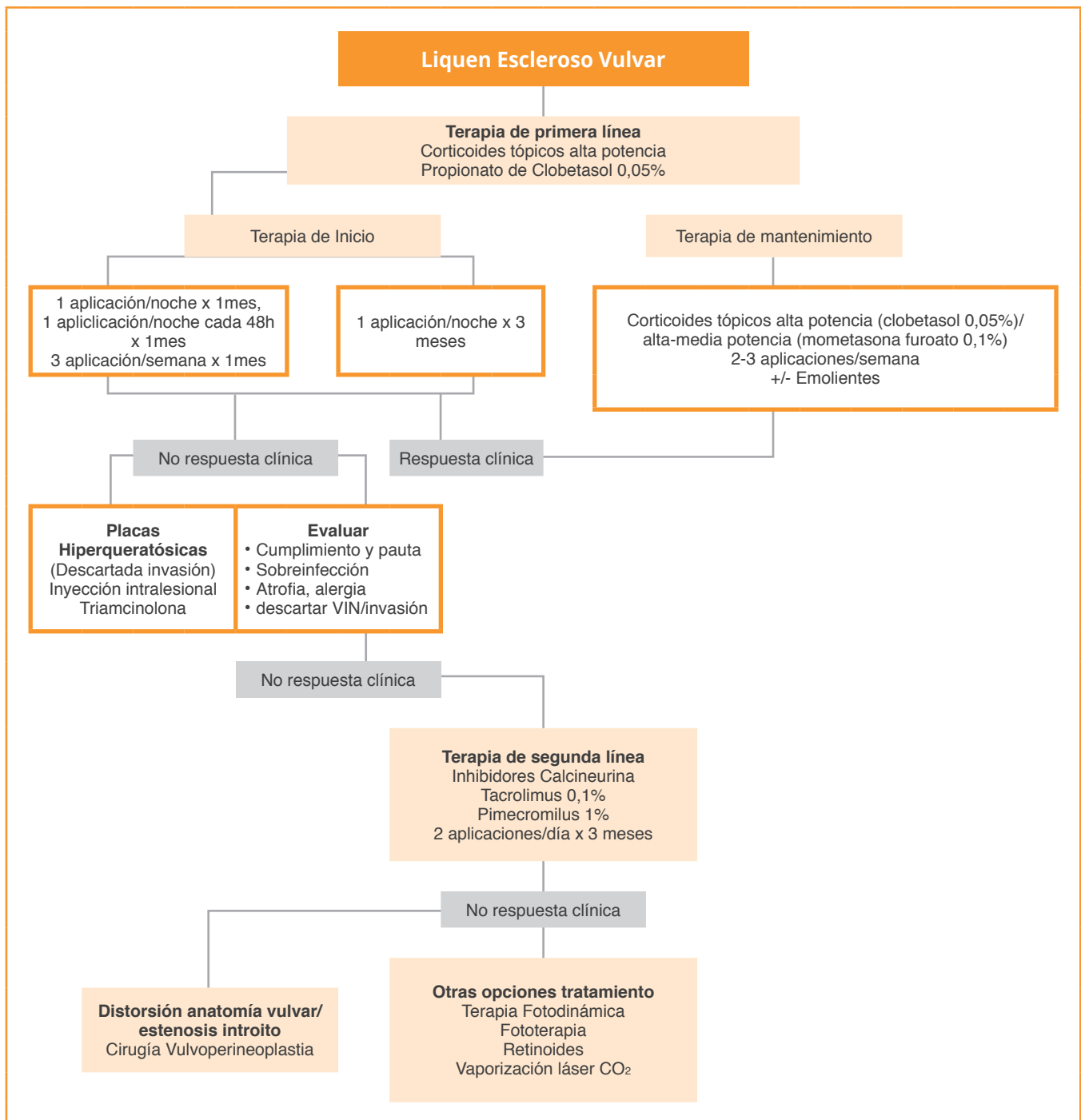
Un ensayo randomizado controlado con placebo puso de manifiesto la eficacia de la acitretina oral en el tratamiento del LE vulvar (65).

Otras terapias

Se han obtenido resultados dispares de eficacia con terapias como la vaporización con láser de CO₂ (66;67), la crioterapia (68), la ciclosporina oral y tópica (69), el metotrexato oral (70) o, de forma experimental, la inyección de células madre de tejido adiposo o plasma enriquecido en plaquetas (71). Sin embargo hoy en día no se dispone de

evidencia suficiente que avale el uso de estas terapias en el LE vulvar. Estas opciones de tratamiento se contemplan únicamente en el marco de la investigación y no tienen una aplicación clínica establecida.

3.6.6 Algoritmo de tratamiento LE



3.7 SEGUIMIENTO

3.7.1 Riesgo de progresión

El LE es una dermatosis inflamatoria crónica que suele tener un curso fluctuante con episodios de recurrencia y agravamiento de la sintomatología lo que obliga a modificar el tratamiento. El seguimiento y tratamiento adecuado

del LE vulvar es fundamental puesto que esta entidad no controlada constituye un factor de riesgo de desarrollo de VIN tipo diferenciado y potencial progresión a cáncer de vulva (47).

No existen signos claros predictores de progresión a VIN o lesión invasora. La VIN tipo diferenciado asociada al LE tiene un potencial de malignización y progresión a carcinoma escamoso más elevado que la VIN tipo común relacionada con el VPH (72) (revisado en AEPCC-Guía: Neoplasia Vulvar intraepitelial). Por ello es muy importante

el correcto diagnóstico y la realización de un seguimiento adecuado en unidades especializadas de patología del tracto genital inferior o en unidades de dermatología. Este seguimiento estrecho resulta especialmente importante en los siguientes casos (6):

- Mal control de la sintomatología a pesar del tratamiento con corticoides tópicos de alta potencia aplicados 3 veces a la semana durante 3-6 meses.
- Pacientes con placas hiperqueratósicas y/o lesiones cutáneas localizadas que no responden a tratamiento, o áreas sospechosas de VIN tipo diferenciado o de lesión invasora. En estos casos estará indicada la realización o repetición de una biopsia vulvar. Se recomienda biopsiar cualquier lesión nodular, sangrante, roja o refractaria al tratamiento.
- Pacientes con antecedentes de VIN tipo diferenciado o lesiones invasoras

3.7.2 Potencial de Malignización

El riesgo de desarrollar cáncer en mujeres con LE se incrementa con la edad, el tiempo de evolución, el deficiente control sintomático y la presencia de hiperqueratosis. Además, existe relación entre el LE y el cáncer de vulva. Se han demostrado áreas de LE en el tejido circundante del 25-60% de los cánceres de vulva. Sin embargo el potencial de malignización se considera bajo (entre el 2-5%) (73;74) (71;72). En muchas ocasiones, pacientes con diagnóstico de LE presentan VIN tipo diferenciado en el momento del diagnóstico que puede ser infradiagnosticado. Las mujeres con LE y VIN concomitante presentan mayor riesgo de progresión a cáncer de vulva por lo que es importante su identificación y seguimiento (24)(22).

Aunque el riesgo de malignización es bajo, si esto ocurre, el tiempo entre la aparición de LE y el diagnóstico de un carcinoma escamoso de vulva se ha estimado entre 4 y 10 años. Las pacientes con un control deficiente o no tratadas que no reciben tratamiento adecuado, tienen mayor probabilidad de transformación maligna (75) (73). El tratamiento con corticoides de elevada potencia, además de mejorar la sintomatología, puede prevenir el desarrollo de cáncer de vulva (76).

No se ha detectado transformación maligna en la población pediátrica con LE

3.7.3. Pautas de seguimiento

Las características y el riesgo de progresión del LE condicionan que se recomiende un seguimiento a largo plazo en estas pacientes.

Actualmente, no está bien establecido en las Guías Clínicas

cual debe ser el seguimiento de las mujeres tratadas por LE. Únicamente la Asociación Británica de Dermatología en 2010 recomendaba realizar un primer control a los tres meses del inicio del tratamiento para evaluar la respuesta al mismo, y a partir de este momento controles semestrales o anuales en función de la severidad del cuadro y del control de la sintomatología. Estas guías, recomiendan también informar a la paciente de la necesidad de realizar de forma periódica autoexploraciones minuciosas con la finalidad de detectar de forma precoz lesiones no visualizadas o de nueva aparición (31).

3.8 LIQUEN ESCLEROSO EN SITUACIONES ESPECIALES

3.8.1 Infancia y adolescencia.

La prevalencia de LE en edades previas a la menarquia se estima en 1/900 (77). La edad media de presentación en este subgrupo de pacientes fue a los 5 años (1-12 años) y la edad media del diagnóstico a los 6,7 años.

A diferencia de los adultos, el LE prepuberal se presenta con una clínica de irritación vulvar, estreñimiento y disuria. No es inhabitual la sospecha de agresión sexual ante el hallazgo de una vulva con petequias, púrpura y fisuras.

La exploración de las niñas se realiza sobre una camilla de exploración, sin perneras, en decúbito supino con las rodillas flexionadas y las caderas rotadas hacia fuera. Siempre en presencia de los padres y sin emplear ningún espéculo. Dado que las lesiones suelen ser muy típicas (piel vulvar magullada, con hematomas y zonas equimóticas) no se considera conveniente la realización de biopsia vulvar en este grupo de edad (47).

El tratamiento de elección son los corticoides tópicos. Dado que puede incrementarse el riesgo de sobreinfección bacteriana, ante síntomas específicos de infección, debe modificarse el tratamiento (78). En general la respuesta al tratamiento es buena. Sin embargo, un subgrupo de estas pacientes presentan persistencia de LE hasta la edad adulta (74).

3.8.2. Embarazo

Existe muy escasa información sobre LE y embarazo. Algunas series con pocas pacientes sugieren una mejora del LE durante el embarazo, en comparación con la fase pregestacional y el periodo postparto (79). No se han descrito problemas fetales con el uso de corticoides tópicos (29).

4. Liquen Plano

El liquen plano (LP) es una enfermedad inflamatoria del epitelio escamoso estratificado de etiología desconocida. Suele afectar la piel, los anejos cutáneos (uñas y folículos pilosos), la mucosa oral y la mucosa genital (80). El LP de la vulva es un subtipo de LP que puede presentarse de manera aislada o con afectación extragenital concomitante y se caracteriza por la presencia de lesiones erosivas, papuloescamosas o hipertróficas en la vulva con o sin afectación vaginal concomitante. El LP erosivo, también conocido como LP de las mucosas, es la forma más frecuente en la vulva, se asocia a una alta morbilidad y puede producir un importante daño tisular con dolor, secreción y trastornos urinarios y sexuales. La afectación concomitante de la mucosa oral y genital por LP erosivo, es relativamente frecuente, y dada su importancia clínica, este cuadro clínico se denomina “síndrome vulvovaginingival” (81;82).

4.1 EPIDEMIOLOGÍA

El LP oral es la forma de presentación más frecuente, con una prevalencia estimada del 0.5-3% según la población estudiada (83-85). La afectación cutánea es menos prevalente y afecta al 0.3-0.8% de la población (86;87). No existen estudios de prevalencia del LP en la población general y la mayoría de estudios realizados incluyen pacientes con patología oral ya establecida (88;89). Sin embargo, no es una enfermedad infrecuente. Micheletti et al. (90) observaron una prevalencia de LP vulvar en el 3,7% de 3.550 mujeres biopsiadas que acudieron a un centro ginecológico especializado en patología vulvar. En una serie de 584 pacientes con LP oral, se observó afectación genital en el 19% de las mujeres y tan solo en el 4,6% de los varones, con una ratio mujer:hombre de 4:1. (89). Algunos autores apuntan que la prevalencia de LP vulvar podría estar subestimada dado que una proporción importante de las pacientes permanecen asintomáticas o no refieren sintomatología genital si no son explícitamente preguntadas por ella, y postulan que podría afectar hasta el 50-60% de las pacientes con LP oral (88). En los EE.UU. se estima una prevalencia del 1-2% de la población general (91;92).

El LP puede afectar a pacientes de cualquier edad. La edad media al diagnóstico del LP oral y genital es de 50-60 años, (91;93;94) y del LP cutáneo de 40-45 años (95). La afectación en la edad infantil es muy infrecuente (87;96).

Las mujeres representan hasta el 80-90% de los pacientes con LP genital (82), entre el 60-75% de los pacientes con afectación oral y el 50% de los que presentan la afectación cutánea (93;95).

4.2 ETIOPATOGENIA

El LP se considera una enfermedad inflamatoria autoinmune mediada por células T que reaccionan al identificar un antígeno extraño o endógeno modificado en los queratinocitos basales.

El debut de la enfermedad, casi siempre en la edad adulta, la predilección por el sexo femenino, el tipo de lesión histopatológica, la asociación con otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas (como la enfermedad tiroidea, el vitíligo o la alopecia areata) y la asociación con determinados antígenos de histocompatibilidad mayor HLA apoyan la naturaleza autoinmune del LP (11;97;98).

Sin embargo, podría haber antígenos externos de distinta naturaleza que fueran los responsables de desencadenar este proceso inflamatorio. Existe una asociación entre la exposición a diferentes agentes externos (p.e. virus, medicamentos, alérgenos de contacto) y el desarrollo de LP. Especial interés ha suscitado la infección por VHC. Un meta-análisis demostró una asociación estadísticamente significativa entre la infección por VHC y LP en determinadas regiones geográficas (Este y Sureste asiático, Sur América, Oriente Medio y Europa) pero no en otras (Norte América, África y el Sur Asiático) (99). Múltiples fármacos se han relacionado con la aparición de erupciones liquenoides clínica e histológicamente idénticas al LP, en especial los IECAs, las tiazidas, los betabloqueantes, los antimaláricos, la penicilamina, los anti-TNF-alfa y las sales de oro (100). Estas erupciones medicamentosas pueden ser tanto generalizadas como localizadas, y afectar la mucosa oral y genital (101).

Se ha sugerido que podría existir una relación entre la exposición a determinados agentes exógenos y el LP. El proceso inflamatorio se iniciaría debido a la expresión o exposición de un antígeno celular por parte de los queratinocitos (un hipotético péptido endógeno modificado por agentes virales o fármacos). Este proceso conduciría al reclutamiento de células inflamatorias, principalmente células T CD8+, que se activarían para eliminar los queratinocitos infectados o lesionados (102). Sin embargo, en esta situación, algunos clones de células T inicialmente reactivas frente a antígenos modificados podrían establecer una reacción cruzada con antígenos propios de la célula sana cronificando el proceso inflamatorio y el daño celular (103).

Las células T CD8+ se activarían directamente al reconocer el supuesto antígeno en el complejo de histocompatibilidad mayor-1 de los queratinocitos, o a través de las células T presentadoras de antígenos (CD4+), activadas previamente por las células de Langerhans. Las células T CD8+ activadas son las responsables de la citotoxicidad y la inducción de la apoptosis en los queratinocitos basales. La desaparición de los queratinocitos basales provoca la degeneración de la membrana basal del epitelio y la formación de cuerpos coloides y cuerpos de Civatte (104). Pese a que la mayoría de estudios no han encontrado anticuerpos específicos asociados al LP, algunos autores han identificado, en las formas cutánea y erosiva vulvar, anticuerpos circulantes contra la membrana basal. Sin embargo todavía no se ha podido definir su papel etiopatogénico (105;106).

4.3 HISTOLOGÍA

Las lesiones de LP completamente desarrolladas se presentan como una dermatitis de interfase liquenoide, con degeneración vacuolar de la basal epidérmica, apariencia de los queratinocitos más escamosa de la que corresponde a los estratos basales epidérmicos y frecuentes cuerpos coloides (queratinocitos necróticos). Es característico el infiltrado inflamatorio en banda a lo largo de la unión dermoepidérmica (19). Adicionalmente, las redes de crestas aparecen puntiagudas y hay hipergranulosis en cuña (20). A diferencia del liquen escleroso en fases iniciales, en el LP no se aprecia engrosamiento de la membrana basal y la pérdida de fibras elásticas es menos prominente, aunque este último hallazgo es motivo de controversia (19;98). El LP erosivo constituye un importante reto diagnóstico.

Recientemente se han propuesto unos criterios clínico-patológicos que soportan el diagnóstico de esta entidad:

1. Áreas eritematosas/erosionadas bien delimitadas en el introito vaginal;
2. Borde hiperqueratósico y/o estrias de Wickham en la periferia de las lesiones;
3. Dolor/quemazón;
4. Cambios cicatriciales/pérdida de la arquitectura normal;
5. Inflamación vaginal;
6. Compromiso de otras superficies mucosas;
7. Infiltrado inflamatorio en banda que compromete la unión dermo-epidérmica;
8. Infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario;
9. Signos de degeneración de la basal epidérmica.

Para realizar el diagnóstico de LP erosivo se requiere la presencia de al menos tres de estos criterios (Simpson). Las lesiones reepitelizadas de LP erosivo pueden presentar cambios nucleares y de maduración del epitelio, similares a la neoplasia vulvar intraepitelial tipo diferenciado; por tanto en el contexto clínico de lesiones planas circunferenciales o simétricas, con cambios histológicos nucleares y de la maduración, se debe favorecer el diagnóstico de vulvitis erosiva con cambios regenerativos (107).

4.4 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La sintomatología que suelen referir las mujeres con LP es inespecífica y puede observarse en otros procesos vulvares (108). Los motivos de consulta más frecuentes son dolor, quemazón, prurito y/o dispareunia, a veces con sangrado post-coital. Otro síntoma que a menudo refieren es una secreción vaginal a menudo sanguinolenta (109). La clínica puede presentar un curso continuo o intermitente y es habitual que las pacientes refieran haber probado múltiples tratamientos para la vaginitis sin mejoría. No obstante, algunas mujeres no refieren ningún síntoma. En estos casos, las lesiones de LP pueden pasar desapercibidas si no son debidamente exploradas (88). La coexistencia de otras localizaciones afectas como la mucosa oral, la piel o el cuero cabelludo es relativamente frecuente, y puede facilitar el diagnóstico de las pacientes con afectación genital asintomática (89;110). El fenómeno de Koebner es común en todas las formas de la enfermedad. Dicho fenómeno es de especial importancia en el liquen hipertrófico, muy pruriginoso (94;108).

4.4.1 Exploración Vulvar

Desde un punto de vista clínico, el LP genital se clasifica en 3 grandes subtipos: 1) LP erosivo, b) LP clásico y c) LP hipertrófico. Dicha clasificación obedece a la morfología macroscópica de las lesiones elementales que se observan en la exploración ginecológica, si bien la sintomatología también puede variar según el subtipo de LP vulvar. De todos ellos, el LP erosivo es el de mayor impacto clínico por su mayor prevalencia, intensa sintomatología asociada, daño tisular y dificultad terapéutica.

Liquen plano erosivo vulvar

Es el subtipo de LP vulvar más frecuente. Se caracteriza por placas erosivas bien delimitadas de color rojo brillante glaseado con un borde hiperqueratósico serpiginoso blanquecino (estrías de Wickham). Ocasionalmente puede observarse un borde violáceo. Estas lesiones de distribución simétrica afectan típicamente a los labios menores, el vestíbulo y el introito vaginal (111). La afectación de los labios mayores es menos frecuente y más localizada (108) y la afectación de la región perianal es infrecuente (112). Este subtipo de LP vulvar es especialmente crónico y de difícil tratamiento (113). La inflamación y destrucción del tejido conduce a secuelas permanentes por la cicatrización y desestructuración de la anatomía vulvar, con pérdida de los labios menores, sellado del capuchón, enterramiento del clítoris, y estrechamiento del introito vaginal.

La afectación vaginal en el LP, descrita como vaginitis descamativa se observa hasta en el 70% de las pacientes (28). El epitelio vaginal se muestra friable y sangra fácilmente tras la exploración con espéculo o el coito. Puede mostrar pequeñas áreas inflamadas eritematosas junto con un aumento del flujo vaginal o una inflamación extensa con áreas denudadas con un flujo seropurulento o serosanguinolento. En los casos más graves, pueden observarse sinequias que conducen a un estrechamiento o estenosis de la vagina (108). La afectación vaginal puede ocurrir de manera aislada sin afectación vulvar, y las sinequias pueden ocurrir de manera asintomática en pacientes sexualmente no activas y menopáusicas. La citología vaginal puede mostrar atipias si el cérvix está afectado (114).

El síndrome vulvovaginoGINGIVAL es una variante de LP erosivo descrita en 1982 que afecta al epitelio vulvar,

vaginal y oral (81). La mucosa gingival se afecta de manera invariable en forma de gingivitis descamativa, muestra encías hinchadas y dolorosas con placas erosivas en las que se adivina un patrón reticulado blanquecino. Ocasionalmente el epitelio se descama (82). El resto de la mucosa oral suele mostrar pápulas o placas reticuladas blanquecinas junto con áreas eritematosas y erosivas. Pese a su cronicidad, la mucosa oral no suele presentar cambios estructurales tan importantes como la mucosa genital (115). El síndrome vulvovaginoGINGIVAL es especialmente refractario al tratamiento (113).

El LP erosivo puede afectar otras localizaciones como el esófago, la faringe, la conjuntiva, el conducto lacrimal y la uretra (89;116;117). Además, los pacientes con este síndrome pueden presentar otras formas de LP como la cutánea, la ungueal o el liquen planopilaris (115).

Liquen plano papulo-escamoso vulvar

Este subtipo de liquen recibe también el nombre de "clásico" ya que muestra los mismos signos clínicos que la forma clásica descrita en la piel. Consiste en pequeñas pápulas planas de tonalidad violácea con el típico reticulado blanquecino en superficie (estrías de Wickham) tan características del LP. Típicamente se observan en los labios menores y en el capuchón del clítoris. A veces, pueden observarse en el surco interlabial e incluso en los labios mayores. Este subtipo de liquen puede acompañar a la forma cutánea y, si bien pueden ser intensamente pruriginoso, en ocasiones es asintomático y puede pasar desapercibido (111). Suele presentar un curso autolimitado y la resolución de las lesiones, pese a no producir cambios escleróticos, pueden dejar de manera transitoria la típica hiperpigmentación post-inflamatoria fácilmente visible en la forma cutánea.

Liquen plano hipertrófico vulvar

Es el subtipo de LP vulvar menos frecuente del área genital pero puede afectar el área perianal y el periné. Se caracteriza por lesiones intensamente queratósicas, de aspecto verrucoso, con un borde violáceo, normalmente muy pruriginosas. Plantea el diagnóstico diferencial con otras lesiones como la VIN o el carcinoma escamoso invasivo por lo que la biopsia es imprescindible (111).

Además de explorar la región vulvovaginal, la exploración física en pacientes con posible LP vulvar debería incluir

otros territorios vulnerables como la mucosa oral, la piel y anejos cutáneos. La afectación de otros territorios es frecuente y su presencia apoya el diagnóstico de LP vulvar. La exploración de la cavidad oral es mandatoria en caso de sospechar LP erosivo vulvar (y viceversa). Además, en caso de LP erosivo, la valoración clínica debería extenderse a otros territorios para descartar afectación como la mucosa nasal, el esófago, (disfagia, odinofagia), laringe (estridor, carraspeo), conjuntiva (sensación cuerpo extraño, alteraciones visuales), uretra (disuria, hematuria) y el ano. A menudo, la afectación en estas localizaciones pasa desapercibida y puede conducir a importantes alteraciones funcionales si no se trata debidamente.

El diagnóstico del LP vulvar erosivo y papuloescamoso se basa en el reconocimiento de las manifestaciones clínicas que caracterizan ambos cuadros. Las placas erosivas de apariencia glaseada en la vulva son muy sugestivas de LP erosivo. Las pápulas violáceas pruriginosas sugieren LP papuloescamoso, sobre todo cuando se acompaña de otras manifestaciones de liquen en la piel u otra localizaciones. Tanto las lesiones de LP erosivo como las de LP papuloescamoso suelen presentar las características estrías de Wickham (estriación blanquecina en áreas afectas o borde blanquecino serpiginoso).

4.4.2. Biopsia, indicaciones

Ante la duda diagnóstica de una lesión vulvar, se recomienda realizar una biopsia para estudio histopatológico (109). Las pacientes con la forma papuloescamosa típica (pápulas pruriginosas violáceas con estriación blanquecina) que no ofrecen duda diagnóstica, no requieren una biopsia cutánea confirmatoria. Sin embargo, ante la sospecha de LP vulvar hipertrófico se recomienda siempre realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico y descartar malignidad dado su parecido con el cáncer escamoso vulvar.

.Cuando las lesiones son difusas o multifocales se recomienda tomar biopsias de diferentes localizaciones. Es de crucial importancia elegir correctamente la zona a biopsiar. El LP papuloescamoso no ofrece ninguna dificultad pues prácticamente todas sus lesiones mostrarán sin dificultad los hallazgos histopatológicos típicos del LP. La forma hipertrófica requiere un estudio histopatológico para el despistaje del carcinoma escamoso vulvar. La forma erosiva es más caprichosa y deberá obtenerse una muestra

del margen de las placas erosiva con el característico borde blanquecino estriado o de coloración violácea para obtener el máximo rendimiento diagnóstico (109). La toma de una muestra adicional para realizar técnicas de inmunofluorescencia se reservará para los casos que se presenten con lesiones erosivas y se establezca un diagnóstico diferencial con los procesos dermatológicos ampollosos autoinmunes.

4.4.3 Diagnostico Diferencial

Liquen escleroso (LE).

(LE). Dermatitis inflamatoria vulvar que produce cambios escleróticos, destrucción anatómica y sinequias de los labios menores al igual que el LP erosivo vulvar; sin embargo, es excepcional la afectación vaginal. Las lesiones características del LE son placas blanquecinas de aspecto atrófico que afectan la vulva y pueden extenderse hacia el periné y área perianal adquiriendo la típica “figura en 8”. La fragilidad es una de las características más destacadas del LE y se manifiesta en forma de púrpura, hemorragia, fisuras, ampollas y erosivos. La aparición de fisuras es especialmente frecuente entre el clítoris, el surco interlabial, en la horquilla posterior de la vulva y la uretra. En ocasiones, en el borde de las placas se observan lesiones más queratósicas de aspecto blanquecino que sugieren un LP. Los cambios escleróticos pueden ser tan importantes como en el LP erosivo vulvar con fusión de los labios mayores y menores, enterramiento del clítoris y estrechamiento del introito vaginal (47). Sin embargo, el LE presenta en general un buena respuesta al tratamiento con corticoides tópicos de alta potencia. En ocasiones, el diagnóstico diferencial es sumamente difícil y existen casos en los que ambos cuadros se solapan originando el que algunos autores denominan “síndrome de solapamiento LE y LP de mucosas” (118).

Enfermedades ampollosas autoinmunes (penfigoide cicatricial, pénfigo vulgar).

Estas lesiones pueden mostrar signos vulvovaginales similares al LP erosivo vulvar. Además, el penfigoide cicatricial puede afectar la mucosa oral de manera similar al liquen en el síndrome vulvovaginingival en forma de gingivitis descamativa. La afectación ocular es más prevalente que en el liquen y las secuelas escleróticas en la mucosa oral como conjuntival son más severas. Sin embargo, dado que ambas entidades comparten

grandes similitudes clínicas, el estudio histopatológico e inmunohistoquímico con inmunofluorescencia directa es necesario para establecer el diagnóstico diferencial definitivo (119).

Vulvitis de Zoon o vulvitis de células plasmáticas.

Es una enfermedad inflamatoria crónica infrecuente caracterizada por placas eritematosas bien delimitadas y brillantes que pueden afectar cualquier localización de la vulva en forma de placas únicas o múltiples. No suele afectar la mucosa vaginal ni otras localizaciones extragenitales (120). La paciente suele referir quemazón, prurito y dispareunia. La presencia de un denso infiltrado inflamatorio liquenoide en banda donde más del 50% de las células son células plasmáticas en el estudio histopatológico es muy característico de esta entidad. Además, existe una importante proliferación endotelial con extravasación eritrocitaria y depósitos de hemosiderina (121).

Vaginitis inflamatoria descamativa.

Entidad caracterizada por una inflamación de la mucosa vaginal relativamente frecuente que se asocia a un flujo purulento de pH básico compuesto por leucocitos y células parabasales de la descamación del epitelio vaginal.

Se asocia a un sobrecrecimiento bacteriano, excepto de *Lactobacillus* que se encuentra reducido o ausente. Con frecuencia, hallamos el vestíbulo vulvar y la vagina eritematosos debido a la irritación que produce esta secreción alcalina sobre la mucosa genital. La etiología de este proceso es controvertida y se desconoce si se trata de una forma de LP, o bien el resultado de una alteración de la flora vaginal tras por ejemplo un tratamiento antibiótico (122;123). De hecho no es rara la asociación de esta entidad con el LP. En los casos no asociados a LP, no existen otros signos patológicos vulvares ni en localizaciones extragenitales. Sin una correcta exploración ginecológica, este cuadro puede confundirse con una vulvodinia disestésica. Es necesario descartar tricomoniasis y un déficit de estrógenos (124).

Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN).

Existen dos tipos de VIN (tipo común asociada al VPH, y tipo diferenciado asociada a procesos dermatológicos inflamatorios crónicos como el LE o el LP) (30). El daño y los procesos reparativos en la membrana basal en el LP pueden confundirse con la VIN tipo diferenciado induciendo a un

diagnóstico erróneo y tratamientos quirúrgicos innecesarios (107). No obstante, es crucial identificar este tipo de lesiones ya que son las que presentan un mayor riesgo de progresión a carcinoma escamoso vulvar, especialmente en pacientes inmunodeprimidas, de edad avanzada, lesiones extensas o ulceradas (125). La correcta identificación de las lesiones de VIN tipo diferenciado no siempre es sencilla. Clínicamente, son inespecíficas y suelen asociarse a otras lesiones vulvares como el LE o el liquen simple crónico dificultando su correcto diagnóstico; sin embargo, a veces sí pueden identificarse correctamente en forma de pápulas o placas únicas, hiperqueratósicas o rojizas, mal definidas a menudo pruriginosas (126). La exploración macroscópica y vulvoscópica con la aplicación de ácido acético, permite identificar las lesiones sospechosas. Para su diagnóstico definitivo, debe realizarse una biopsia. Los cambios histopatológicos de la VIN tipo diferenciado son sutiles y difíciles de reconocer por lo que puede pasar por alto en un epitelio en constante reparación a no ser que se encuentre en el margen de una lesión de cáncer escamoso vulvar infiltrante (127). De hecho, hasta el 40% de estas lesiones son diagnosticadas erróneamente de dermatosis benignas (24). Por ello, la ayuda de un patólogo experto es crucial para establecer el correcto diagnóstico y el manejo apropiado de la paciente.

Carcinoma escamoso vulvar.

La presencia de lesiones tumorales queratósicas de aspecto verrucoso obliga a establecer el diagnóstico diferencial entre el LP con el carcinoma escamoso vulvar queratinizante. Deberá realizarse una biopsia para descartar malignidad.

Enfermedad de Beçhet.

Se caracteriza por úlceras orales y genitales recurrentes e inflamación ocular en forma de uveítis anterior, posterior (128). A menudo, estos hallazgos se acompañan de artritis, tromboflebitis, erupciones papulopustulosas, púrpura y lesiones tipo eritema nodoso. Entre otras manifestaciones sistémicas se incluyen trastornos neurológicos, cardiopulmonares, gastrointestinales y renales. La presencia de úlceras de gran tamaño, irregulares, dolorosas y más profundas que las erosiones presentes en el LP erosivo vulvar no suele ofrecer ninguna dificultad en el diagnóstico diferencial de ambos procesos (129).

Enfermedad de Crohn.

Las manifestaciones vulvares o del periné pueden aparecer en pacientes ya diagnosticadas o preceder las manifestaciones digestivas en años. La forma más habitual de presentación es en forma de edema vulvar con ulceración crónica. El edema suele ser inflamatorio y asimétrico, y puede afectar los labios mayores y labios menores e incluso la vagina. El edema vulvar unilateral aislado también puede ser una manifestación de la enfermedad de Crohn (130). Otras lesiones asociadas a la enfermedad de Crohn son lesiones hipertróficas de superficie rugosa similares a los condilomas, fisuras “en cuchillo” y fístulas con secreción purulenta.

Síndrome de Stevens-Johnson.

Es una erupción aguda que afecta la mucosa oral (típicamente los labios y piel adyacente), la conjuntiva, la mucosa genital y la piel en forma de máculas eritematosas, úlceras y ampollas dolorosas (131). El eritema multiforme exudativo, se presenta de manera aguda, con importante afectación de la mucosa oral y en menor grado de la mucosa conjuntival y genital. Las lesiones típicas de esta entidad son lesiones cutáneas en diana que suelen afectar la cara y las zonas acrales como las extremidades superiores, las palmas y en menor grado las extremidades inferiores. El inicio brusco de ambos procesos y su asociación con la toma de un fármaco y un cuadro infeccioso respectivamente, suele facilitar el diagnóstico diferencial con el liquen plano erosivo (132).

Erupción fija medicamentosa.

Se trata de una toxicodermia caracterizada por la aparición de una o múltiples placas eritematovioláceas, a veces ampollosas, que muestra predilección por el área genital. Clínica e histológicamente puede ser indistinguible del LP pero la asociación a un tratamiento farmacológico y la resolución tras su suspensión, con hiperpigmentación post-inflamatoria transitoria, facilitan el diagnóstico. Curiosamente, la toma de nuevo del mismo fármaco suele precipitar la recidiva de la lesión en la misma localización (133).

4.5 TRATAMIENTO

El LP vulvovaginal es una enfermedad inflamatoria que puede ser muy difícil de abordar debido a que no siempre

responde al tratamiento. Suele tener un curso crónico y recidivante en la mayoría de las pacientes. En general se recomienda tratar siempre las lesiones de LP, porque dejado a su curso natural podrían provocar una reducción y fusión de los labios menores y la vagina. Sin embargo, existen excepciones en las que puede plantearse la abstención terapéutica. Todas las pacientes deben ser controladas de forma periódica debido al potencial riesgo de malignización.

Parte importante del tratamiento consiste en explicar la naturaleza autoinmune del LP vulvovaginal, así como el curso crónico del proceso, dado que, a pesar de que pueden tener largos períodos de remisión, no existe ningún tratamiento curativo. Además, es un proceso que puede tener un efecto negativo significativo sobre la calidad de vida de las pacientes y provocar alteraciones emocionales e influir en la vida de pareja. Es importante instruir a las pacientes sobre diferentes factores que pueden empeorar el cuadro clínico. Otro aspecto importante es revisar todos los fármacos que toma la paciente ya que existen erupciones inducidas por fármacos con una morfología liquenoide, idénticas a un LP genuino. En estos casos, los signos y síntomas de un supuesto cuadro de LP vulvar pueden llegar a resolverse tras la interrupción de un fármaco sospechoso.

El abordaje terapéutico se basa sobre todo en tratamientos tópicos como los corticoides o los inhibidores de la calcineurina, pero en ocasiones puede ser necesario realizar tratamientos sistémicos con corticoides u otros fármacos anti-inflamatorios e inmunosupresores (134). Para establecer un correcto abordaje terapéutico de la paciente, deben tenerse en cuenta los siguientes factores:

- Edad de la paciente
- Antecedentes patológicos
- Medicaciones concomitantes
- Forma clínico-patológica del LP
- Síntomas asociados
- Afectación de piel, otras mucosas y anejos (cabello, uñas)
- Tratamientos previos
- Respuesta a dichos tratamientos

Así por ejemplo, ante una paciente con un LP vulvar pápulo-escamoso totalmente asintomática puede que no sea necesario realizar ningún tratamiento dado que las lesiones pueden remitir espontáneamente. Por el contrario, las formas hipertróficas, y sobre todo las erosivas siempre

serán tributarias de tratamiento. El tratamiento de las formas de LP pápulo-escamosas e hipertróficas suele ser mucho más eficaz que el de las formas erosivas. En estos casos un tratamiento tópico con corticoides durante unas pocas semanas puede ser suficiente para que se produzca una remisión completa de la enfermedad.

Los estudios disponibles no permiten establecer recomendaciones concretas de tratamiento basadas en la evidencia, puesto que, en general, las series incluidas son cortas, las lesiones heterogéneas y las conclusiones dispares. La mayoría de los tratamientos propuestos están basados en trabajos de casos individuales o series cortas de pacientes. Existen pocos trabajos que evalúen la eficacia de los distintos tratamientos para el LP de mucosas, la mayoría se han realizado en las formas orales y muy pocos en el LP vulvovaginal. Una reciente revisión Cochrane sobre el tratamiento del LP erosivo concluye que sólo hay un pequeño número de ensayos randomizados y que ninguno de ellos incluye casos de LP erosivo vulvar. Por lo que sólo existe una débil evidencia de la efectividad de los tratamientos para el LP erosivo oral, mientras que no se han encontrado evidencias para establecer el tratamiento del LP erosivo genital (135). Actualmente está en marcha en el Reino Unido un ensayo clínico denominado 'hELP' trial (Systemic therapy for vulval Erosive Lichen Planus) en el que pacientes con LP erosivo vulvar refractarias al tratamiento inicial son randomizadas y tratadas mediante diferentes combinaciones terapéuticas durante 6 meses y seguidas durante 12 meses (136). Todas las pacientes son tratadas con propionato de clobetasol al 0,05% tópico asociado a uno de los 4 tratamientos sistémicos adyuvantes: prednisolona (20 mg por vía oral en pauta descendente), hidroxicloquina oral (6,5 mg/kg al día hasta una dosis máxima de 400 mg al día), metotrexato (5 mg/semana vía oral aumentando gradualmente hasta un máximo de 25 mg/semana), o micofenolato mofetilo (500 mg al día aumentando gradualmente hasta un máximo de 1,5 g dos veces al día). Los resultados de este estudio pueden ser muy importantes para establecer la mejor pauta de tratamiento para esta enfermedad.

4.5.1. Tratamientos Tópicos

Los tratamientos tópicos son siempre el tratamiento de primera línea de todas las formas de LP, tanto las formas cutáneas como de las formas mucosas.

Corticoides

Mecanismo de acción:

Los corticosteroides tópicos inducen propiedades antiinflamatorias a través de la activación de circuitos que disminuye la biosíntesis de prostaglandinas y leucotrienos en la piel. Los efectos antiinflamatorios resultantes incluyen la inhibición de edema, de la depósito de fibrina, de la dilatación capilar, y del movimiento de los fagocitos a la zona. Además, los corticoides tópicos también son capaces de inhibir otros procesos inflamatorios posteriores, tales como la producción capilar, la depósito de colágeno y la formación de queloides. Clínicamente, estas acciones se traducen en la disminución de la descamación, del prurito, y de la formación de placa en los trastornos de la piel.

Posología:

Se aplican de forma diaria (una o dos veces al día en función de la gravedad de las lesiones) durante al menos un mes, y después realizar una pauta descendente reduciendo la frecuencia de aplicación: días alternos durante 3 semanas, y luego dos a tres veces por semana. Una vez controlados los síntomas, debe establecerse un tratamiento de mantenimiento con la mínima dosis eficaz para el control de los síntomas y lesiones (75).

Efectos adversos:

En general, los efectos adversos locales dependen directamente de la potencia del corticosteroide, así como, de la extensión de la dermatosis y de la duración del tratamiento. Sin embargo pueden producir atrofia cutánea, telangiectasias y estrías cutáneas a corto plazo (dos semanas), fundamentalmente en área perianal y áreas pilosas de labios mayores. Los labios menores y el clítoris son menos susceptibles a los efectos adversos (36;37).

La posibilidad de aparición de estos efectos adversos obliga a realizar una monitorización estricta de estas pacientes y la utilización de cantidades inferiores a 30 g de corticoides tópicos en 6 meses en las terapias de mantenimiento.

Si los corticoides tópicos se aplican de forma adecuada su absorción sistémica suele ser muy baja y en muchos casos, insignificante. El grado de absorción dependerá del tipo concreto de corticoide y del vehículo (solución mínima absorción, ungüento máxima absorción), de las características cutáneas del área a tratar (cuanto más fina sea la piel, mayor absorción), del grosor de la capa de crema aplicada

Indicación:

El tratamiento de elección del LP vulvovaginal son los corticoides tópicos (Calidad de la evidencia: moderada; Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación:

Los corticoides tópicos se consideran el tratamiento de elección en el LP vulvovaginal (137). Un estudio retrospectivo de 44 pacientes con LP vulvar que habían sido tratadas con corticoides tópicos potentes (dipropionato de beclometasona al 0,025%) o muy potentes (propionato de clobetasol al 0,05%), dos veces al día durante un mínimo de 3 meses observó que el 73% presentó alguna mejoría, vs. el 18% que no refirió mejoría (el 9% restante no fue valorable) (138). No se observó atrofia secundaria a los esteroides, ni tampoco candidiasis.

Existe sólo un estudio prospectivo (pero no randomizado ni comparativo) que evalúa la eficacia del propionato de clobetasol al 0,05% en ungüento dos veces al día en 89 mujeres diagnosticadas de LP (139). Se observó una mejoría sintomática del 94% de las mujeres, un 71% de las cuales quedaron asintomáticas durante el tratamiento. Sin embargo la resolución completa de las lesiones fue infrecuente.

Inhibidores de la calcineurina

Mecanismo de acción:

Los inhibidores de la calcineurina actúan mediante la inhibición de la activación y proliferación de linfocitos T.

Posología:

Los fármacos más utilizados (tacrolimus y pimecrolimus) se emplean 2 veces al día durante 4 semanas o hasta la remisión de los síntomas. Después se inicia una pauta descendiente: 1 vez a la noche, 3 veces por semana o una vez por semana en función de la sintomatología (75).

Efectos adversos:

El tratamiento en general es bien tolerado (140). Los efectos secundarios son frecuentes (38%) pero suelen ser leves y locales, y suelen resolverse con el uso continuado del fármaco. Los efectos secundarios más frecuentes son irritación, ardor y hormigueo. En algunos pacientes se han detectado niveles de pimecrolimus en sangre aunque

siempre suelen ser bajos. Al suspender el tratamiento en más del 80% de los casos se produce una recidiva de las lesiones dentro de los 6 meses.

Indicación:

El tratamiento de segunda línea del LP vulvar son los inhibidores de la calcineurina tópicos (utilizar en casos con respuesta al tratamiento inicial con corticoides no adecuada). (Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación:

Varios estudios randomizados han demostrado la eficacia del pimecrolimus tópico en el tratamiento del LP erosivo oral (141;142).

El pimecrolimus al 1% se ha mostrado igual de eficaz que la triamcinolona al 0,1% en el LP oral (143). Por otro lado, el tacrolimus presenta una eficacia similar al clobetasol en el tratamiento tópico del LP oral (144).

La eficacia del tacrolimus y el pimecrolimus tópico es similar. Sin embargo parece que, la eficacia del pimecrolimus se mantiene a mejor al cabo de 6 meses (145).

Existen muy pocos estudios de estos fármacos en el LP vulvovaginal. En un estudio retrospectivo de 16 pacientes con LP vulvar sintomático y resistente a otros tratamientos, 15 (94%) experimentaron una respuesta sintomática al tratamiento con tacrolimus a los 3 meses (140). Sólo existe un estudio de pimecrolimus tópico en crema al 1% en el tratamiento del LP erosivo vulvar (146). Se trata de un estudio prospectivo de 10 pacientes que aplicaron la crema dos veces al día en las zonas afectadas. Cinco (50%) de las pacientes presentaron una respuesta completa, y 3 (30%) presentaron una respuesta parcial.

4.5.2. Tratamientos Sistémicos

Corticoides sistémicos

Mecanismo de acción:

Los corticoides sistémicos previenen o inhiben la inflamación y las respuestas inmunológicas cuando se administran en dosis terapéuticas. Se unen con alta afinidad a receptores citoplasmáticos que inducen la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. Algunas de las acciones mediadas

por los corticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humorales. La respuestas antiinflamatorias se deben a la producción de lipocortinas, unas proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, enzima implicada en la síntesis del ácido araquidónico, intermediario de la síntesis de mediadores de la inflamación como las prostaglandinas o los leucotrienos. En consecuencia, los corticoides reducen la inflamación y producen una respuesta inmunosupresora

Posología:

La posología más frecuente es la prednisona o prednisolona oral 0.5-1.0 mg/Kg/día; 2-4 semanas en pauta descendente. En general se mantiene la dosis de prescripción durante 2 semanas o hasta mejoría de la sintomatología. Si la duración de la pauta inicial supera las 3 semanas no debe terminarse el tratamiento de forma brusca si no establecerse una pauta descendente disminuyendo de 5 en 5 mg cada semana.

Efectos adversos:

Las reacciones adversas dependen de las dosis y de la duración del tratamiento. Dosis elevadas durante tratamientos cortos no suelen ocasionar reacciones adversas, pero la administración crónica conduce a una atrofia corticoadrenal y a una depleción generalizada de las proteínas, caracterizada por miopatía, osteoporosis, fracturas y necrosis óseas y deterioro de la cicatrización. Estos efectos son más frecuentes en los pacientes de mayor edad. Las mujeres postmenopáusicas deben vigilarse durante un tratamiento con corticosteroides por ser mayor el riesgo de osteoporosis.

El tratamiento prolongado con un corticosteroide también puede afectar al sistema endocrino, producir irregularidades menstruales, hiperglucemia y agravación de la diabetes mellitus en pacientes susceptibles. También se han descrito efectos adversos neurológicos con tratamientos prolongados como cefaleas, insomnio, vértigo, neuropatía isquémica periférica, convulsiones y alteraciones mentales tales como depresión, ansiedad o euforia.

Son varios los efectos dermatológicos que pueden asociarse al tratamiento corticosteroide. Algunos de ellos son atrofia de la piel, acné, eritema facial, estrías, petequias, hirsutismo y equimosis.

Indicación:

El tratamiento de los cuadros severo y extensos de LP vulvar puede realizarse con corticoides sistémicos, por un periodo inferior a 3 meses (Calidad de la evidencia: muy baja; Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación:

Los corticoides sistémicos (prednisona y prednisolona) son muy eficaces en el tratamiento de todas las formas de LP. A pesar de su reconocida eficacia, no existen estudios randomizados que lo demuestren.

El hELP trial (136), se ha diseñado para averiguar cual es la segunda línea de tratamiento que demuestra más eficacia. La combinación de tratamiento tópico con propionato de Clobetasol + tratamiento oral con prednisolona 20mg, se compara con otras 3 estrategias que, en ausencia de estudios randomizados, un grupo de expertos ha considerado que son las opciones terapéuticas más eficaces.

Azatioprina

Mecanismo de acción:

La azatioprina es un pro-fármaco de la 6-mercaptopurina, análogo de las purinas endógenas adenina, guanina e hipoxantina, con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Actúa como anti-metabolito de las purinas inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos, y la proliferación de diferentes células, entre ellas los linfocitos

Posología:

Se administra a dosis entre 1 y 3 mg/kg de peso al día. El efecto terapéutico se obtiene normalmente entre las 6 y las 8 semanas de tratamiento. Si no existe respuesta tras 8 semanas puede aumentarse la dosis en intervalos de 0.5 mg/kg cada 4 semanas, sin superar nunca los 3 mg/kg/día. Si no existe respuesta terapéutica en 12-16 semanas debe abandonarse la medicación.

Efectos adversos:

Los efectos adversos son muy numerosos lo que obliga a extremar su pauta. Los más importantes son: náuseas, vómitos, diarrea, pancreatitis, supresión de médula ósea, hepatotoxicidad y retinopatías. Por ello, durante el tratamiento se recomienda realizar control con hemograma

completo, urea, creatinina y pruebas de función hepática. En pacientes con insuficiencia renal o hepática será necesario el ajuste de la dosis.

Es importante antes de iniciar del tratamiento conocer el genotipo de la tiopurin-metil-transferasa (TPMT) de la paciente. Esta enzima metaboliza el fármaco y nos permite evitar su uso en pacientes que tengan una actividad enzimática muy baja (con riesgo de toxicidad hematológica), así como ajustar la dosis.

Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de azatioprina durante el tratamiento.

Indicación:

El tratamiento del LP vulvar con azatioprina debe considerarse de tercera línea (Calidad de la evidencia: muy baja; Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación:

No existen estudios en los que se haya evaluado el efecto de la azatioprina sobre el LP vulvovaginal, pero se han descrito series cortas de casos en las que se describe su eficacia en pacientes con LP erosivo oral y generalizado (147;148) lo que hace presuponer que también podría ser eficaz en el LP genital.

Ciclosporina

Mecanismo de acción:

La ciclosporina es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos con un gran efecto inmunosupresor. Se une a la ciclofilina, una proteína intracelular, y el complejo ciclosporina-ciclofilina inhibe a su vez a la calcineurina que es la responsable de activar la interleucina-2 lo cual produce una inhibición de los linfocitos T.

Posología:

La dosis habitual oscila entre 2,5 mg y 5 mg/kg al día repartido en 2 dosis. Dosis muy bajas (1-2,5 mg/kg al día) pueden ser suficientes para conseguir una remisión.

Efectos adversos:

Los principales efectos adversos son la hipertensión arterial y las alteraciones en la función renal. Además se deben considerar los efectos secundarios derivados de su efecto inmunosupresor.

Indicación:

El tratamiento del LP vulvar con ciclosporina puede administrarse en pacientes en las que el tratamiento con corticoides este contraindicado (Calidad de la evidencia: muy baja; Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación:

El liquen plano de mucosas es menos sensible a la ciclosporina que el liquen plano cutáneo y son pocos los casos de remisión prolongada. Es necesario un tratamiento de mantenimiento para conseguir un efecto sostenido.

En un estudio, se observó una diferencia significativa en el dolor en un subgrupo pequeño de 11 participantes con LP oral que favoreció la solución de ciclosporina sobre el acetónido de triamcinolona al 0,1% en orabase (un esteroide tópico potente). En otro estudio que incluyó a un subgrupo pequeño de ocho participantes con LP se observó una diferencia significativa en cuanto a la mejoría en la gravedad de la enfermedad a favor del grupo de ciclosporina comparado con el vehículo (135).

Metotrexato

Mecanismo de acción:

El metotrexato es un anti-metabolito que inhibe competitivamente la dihidrofolato-reductasa, enzima responsable de convertir el ácido fólico a tetrahidrofolato. Esto interfiere la proliferación celular, al inhibir la síntesis de precursores de nucleótidos del ADN y ARN, y así la síntesis del ADN. Actúa sobre los tejidos con mayor crecimiento celular como los folículos pilosos, las células epiteliales del tracto digestivo y las células de la médula ósea y los linfocitos.

Posología:

La dosis terapéutica oscila entre 5 y 25 mg semanales, y aunque se puede administrar por vía oral, es más adecuada la vía subcutánea a partir de los 15 mg semanales, ya que presenta una mayor biodisponibilidad. Es importante administrar siempre de forma concomitante suplementos de ácido fólico o folínico dado que se mejora notablemente la tolerancia y disminuyen los efectos secundarios (149).

Efectos adversos:

El metotrexato se considera un fármaco seguro. En general,

la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas producidas son dependientes de las dosis y del tiempo de duración del tratamiento.

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son la estomatitis ulcerativa, náuseas/vómitos y molestias abdominales. Puede causar también una elevación de las enzimas hepáticas y hepatotoxicidad. Con dosis bajas de metotrexato se han descrito ocasionalmente episodios de disfunción cognitiva, alteraciones del estado de ánimo, leucoencefalopatías y encefalopatías, reacciones adversas que requieren medidas de soporte.

Dependiendo de la dosis y pauta de tratamiento, el metotrexato puede suprimir la hematopoyesis produciendo anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y/o trombocitopenia

Se han descrito ocasionalmente graves reacciones adversas dermatológicas, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrosis de piel y eritema multiforme. Otras reacciones menos graves son rash eritematoso, prurito, urticaria, alopecia, fotosensibilidad, equimosis, telangiectasia, acné y forunculosis. Las pacientes tratadas con metotrexato evitarán la exposición al sol y se deberán proteger con filtros solares con elevados factores de protección durante al menos 15 días después de la administración

Debe prescribirse sólo a pacientes con función renal adecuada. La administración concomitante de ácido fólico disminuye la toxicidad hepática

Indicación:

El tratamiento del LP vulvar con metotrexate puede realizarse en pacientes refractarias a otros tratamietos de primera línea (Calidad de la evidencia: muy baja; Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación:

Este fármaco se empezó a utilizar como anti-neoplásico pero desde hace más de 50 años se utiliza como inmunosupresor. Inicialmente su uso se limitó a la artritis reumatoide, pero posteriormente se evidenció su utilidad en otras enfermedades inflamatorias como la psoriasis, o la artritis psoriásica. Ocasionalmente se ha utilizado como tratamiento del LP. No existen estudios que evalúen la eficacia del metotrexato en el LP genital, sin embargo diferentes trabajos de casos aislados o series muy cortas

sugieren que podría ser un tratamiento eficaz. En una serie de cuatro pacientes con LP erosivo vulvovaginal, el tratamiento con metotrexato oral a dosis bajas de 2,5 a 7,5 mg semanales (combinado con corticoides tópicos) demostró ser efectivo. Las cuatro pacientes presentaron una mejoría importante de los síntomas y curación de las lesiones al cabo de 4-8 semanas. No se observaron efectos adversos durante los meses posteriores de seguimiento (150). En otra serie de 5 pacientes el tratamiento con metotrexato oral a dosis de 7,5 mg/semana permitió una mejoría significativa de los síntomas (151).

Micofenolato de mofetilo

Mecanismo de acción:

El ácido micofenólico actúa inhibiendo la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir, de forma no competitiva, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Esta es básica en la síntesis de novo de las purinas y es un factor limitante en la conversión de inosina monofosfato a guanosina monofosfato. Esta última es un importante intermediario en la síntesis del ADN, ARN, proteínas y glicoproteínas. A diferencia de otras células que pueden utilizar guanosina monofosfato procedente del catabolismo, los linfocitos necesitan sintetizarlo de novo, por lo que este fármaco inhibe de forma bastante selectiva la proliferación de linfocitos, y es capaz de actuar tanto sobre los linfocitos T como los linfocitos B, disminuyendo la producción de anticuerpos.

Posología:

Se administrarán 1,5-2 gramos al día vía oral.

Efectos adversos:

Los más frecuentes son los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), por lo que se contraindica en pacientes con úlcera péptica. Sin embargo, estos efectos se pueden minimizar al reducir la dosis o fraccionar las tomas.

También se han reportado: 1) trastornos genitourinarios como disuria, hematuria, 2) síntomas neurológicos como cansancio, cefalea, alteraciones del sueño, 3) efectos sobre el metabolismo como hiperglucemia, hipofosfatemia, alteraciones de la concentración del potasio y aumento del colesterol.

El efecto adverso más importante es hematopoyético

-leucopenia (0,5 a 2,0%)- por lo cual tras 1 a 2 semanas de tratamiento se recomienda realizar un examen hematológico completo así como controles periódicos.

El perfil de seguridad de MMF se compara favorablemente con el de otros inmunosupresores ya que la toxicidad neurológica, renal, hipertensión, hiperglucemia e infertilidad son infrecuentes.

Indicación:

El tratamiento del LP erosivo con micofenolato de mofetilo puede realizarse en pacientes refractarias a otros tratamietos de primera línea (Calidad de la evidencia: muy baja; Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación:

El micofenolato de mofetilo es un pro-fármaco del ácido micofenólico que se utiliza desde hace años como fármaco inmunosupresor para prevenir el rechazo en los trasplantes. En los últimos años se ha ido empleando cada vez más en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

En un estudio retrospectivo de una serie de 10 pacientes con LP erosivo oral severo (donde ocho de las pacientes presentaban LP vulvovagino-gingival) se realizó tratamiento con micofenolato mofetilo a dosis de hasta 1.5-2 gramos al día (152). Tras 12-15 meses el 40% de las mujeres incluidas en el estudio habían mejorado, y el 43% tras 21-24 meses de tratamiento. Seis de las 8 pacientes con LP vulvovaginal lograron una remisión completa, y una tuvo una remisión parcial. El tratamiento fue bien tolerado y los efectos secundarios fueron leves.

Antihistamínicos orales

Mecanismo de acción:

Los antihistamínicos inhiben los efectos de la histamina a través del bloqueo de sus receptores. Existen cuatro tipos de receptores de histamina, H1, H2, H3 y H4. Formalmente se reconoce como antihistamínico al antagonista de los receptores H1 (relacionados con las dermatitis y dermatosis) y H2 (que actúa sobre la secreción de ácido clorhídrico). La histamina es una molécula de síntesis, que interviene en muchos procesos fisiológicos, desde las reacciones de hipersensibilidad a la secreción ácida del estómago; y a nivel del sistema nervioso central (SNC), determina en gran parte la sensación de hambre y los ritmos sueño-vigilia.

Todos los antihistamínicos comparten sus mecanismos de acción y presentan una eficacia similar. Sin embargo,

se trata de un grupo heterogéneo de medicamentos, con distintas características farmacológicas, metabolismo, efectos secundarios y perfil de interacciones.

Posología:

Es aconsejable administrar estos fármacos por la noche debido a que causan somnolencia. Además, el prurito es un síntoma predominantemente nocturno, de manera que la utilización de los fármacos antihistamínicos por la noche permite calmar la sintomatología y mejorar el reposo nocturno.

Efectos adversos:

Habitualmente son bien tolerados produciendo escasos efectos secundarios menores. Las reacciones adversas se presentan en su mayor parte con los antihistamínicos de primera generación debido a su relativa carencia de selectividad por el receptor H1. El más común es la sedación. Los más recientes antihistamínicos-H1 de segunda generación son bastante más selectivos y tienen una mayor tolerancia.

Además, los antihistamínicos pueden inhibir algunos receptores de la acetilcolina, desencadenando los llamados efectos anticolinérgicos: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa por dificultades en la acomodación (enfoque de los objetos), retención de orina y otros.

Los antihistamínicos son fármacos que estimulan el apetito. Se metabolizan por vía hepática por lo que pueden interactuar con fármacos que emplean dicha vía.

Indicación:

El tratamiento del LP con antihistamínicos es sintomático y como coadyuvante de otros tratamientos (Calidad de la evidencia: muy baja; Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación:

En el LP vulvar papulo-escamoso y en las formas hipertróficas el prurito puede ser muy importante. Además, el rascado crónico secundario puede empeorar el cuadro clínico..

Aloe vera

Mecanismo de acción:

El contenido de las hojas de Aloe Vera comprende dos tipos de sustancia: 1) el exudado procedente de la capa fibrosa situada bajo la corteza que tiene efectos purgantes, 2) el gel mucilaginoso, que contienen varios

polímeros carbohidratados, entre los que se encuentran glucomananos y ácido pécico, además de alcaloides, triperpenos, cianidinas, proantocianidinas, taninos y saponinas. Estas sustancias poseen potente efecto antiinflamatorio y antiproliferativo celular (153). Algunas de ellas, además, son agentes estimuladores de la formación de nuevos vasos sanguíneos (factor angiogénico) (154).

Posología:

Aplicación tópica de la crema de Aloe.

Efectos adversos:

Se han descrito casos aislados de eczema, urticaria de contacto y dermatitis en pacientes que aplicaban aloe de forma tópica (155-157).

Indicación:

El tratamiento del LP con aloe vera es sintomático y como coadyuvante de otros tratamientos (Calidad de la evidencia: muy baja; Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación:

Existe un estudio aleatorizado con 34 mujeres afectas de LP vulvar (8 semanas de tratamiento con aloe vera vs placebo). 14 de las 17 pacientes tratadas con aloe tuvieron una buena respuesta al tratamiento, mientras que en el grupo placebo sólo mejoró 1 paciente (158).

Terapia Fotodinámica

Mecanismo de acción:

Tratamiento que se basa en la interacción entre una sustancia fotosensibilizadora y localizadora de células tumorales (ácido 5-aminolevulínico) en combinación con luz en una longitud de onda determinada. Cuando el fotosensibilizador se pone en contacto con la luz se induce la formación de oxígeno singlet tóxico, que genera radicales libres. Todo ello causa, al cabo de pocas horas, necrosis por coagulación, inducción de apoptosis, microtrombosis de vasos tumorales de neoformación e inflamación intensa de la zona por liberación de factores vasoactivos y procoagulantes y la destrucción de las células malignas.

Posología:

Los tratamientos descritos utilizan la terapia fotodinámica dos veces por semana durante tres semanas.

Efectos adversos:

En general es un tratamiento bien tolerado, aunque se ha descrito la necesidad de analgesia en algunos casos.

Indicación:

El tratamiento del LP con terapia fotodinámica corresponde al ámbito de la investigación y sólo debería considerarse su uso en casos refractarios al resto de tratamientos (Calidad de la evidencia: muy baja; Grado de recomendación: débil en contra).

Justificación:

Hay varios estudios que evalúan la terapia fotodinámica en el área ano-genital. Sin embargo encontramos pocos trabajos que aborden el efecto sobre el LP. En un estudio randomizado de LP vulvovaginal se comparó la aplicación de propionato de clobetasol al 0.05% en pomada con la terapia fotodinámica utilizando el ácido hexil-amino-levulínico como fotosensibilizante (159). Los autores no encontraron diferencias en la mejoría clínica que se producía tras una sola sesión de terapia fotodinámica comparado con la aplicación diaria de corticoides tópicos durante 6 semanas. Además la terapia fotodinámica permitió reducir la necesidad de corticoides tras el tratamiento. Sin embargo, las recurrencias después de la suspensión son frecuentes (160).

La cloroquina y la hidroxicloroquina

Mecanismo de acción:

La cloroquina y la hidroxicloroquina son dos fármacos antipalúdicos que se utilizan en el tratamiento de la malaria, pero también como antiinflamatorios en el lupus eritematoso (cutáneo y sistémico), la artritis reumatoide y numerosos cuadros inflamatorios. El mecanismo de acción no es bien conocido. Probablemente actúan a nivel intracelular alterando las moléculas de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad e interfiriendo con el procesamiento antigénico, disminuyendo así el estímulo autoinmune de las células T.

Posología:

La cloroquina, 250 a 500 mg/d, por seis a ocho meses, y la hidroxicloroquina, 200 a 400 mg/d, por vía oral, son útiles en el LP actínico.

Efectos adversos:

La cloroquina se ha descrito como un factor que puede influir en el inicio, perpetuación o empeoramiento de las lesiones orales de liquen plano (161). En estos casos, la lesión puede aparecer semanas, meses e incluso 1 año después de administrar el fármaco y desaparecer después

de un tiempo variable que va de semanas a meses, tras la suspensión del mismo (162).

Indicación:

El tratamiento del LP con cloroquina corresponde al ámbito de la investigación (Calidad de la evidencia: muy baja; Grado de recomendación: fuerte en contra).

Justificación:

No existen estudios en el LP vulvar. En un estudio prospectivo abierto de 10 pacientes con LP oral los pacientes recibieron hidroxycloquina (de 200 a 400 mg al día) como monoterapia durante 6 meses (163). Nueve de los 10 pacientes presentaron una excelente respuesta al tratamiento, y 3 de los 6 que tenían erosiones presentaron una curación completa.

Otros tratamientos

Recientemente se ha descrito el caso de 2 mujeres con LP erosivo que afectaba a la mucosa oral y a la vulvovaginal refractarias a otros tratamientos que respondieron al tratamiento con rituximab siguiendo el protocolo de tratamiento de la artritis reumatoide (164).

Existen otros tratamientos sistémicos como el acitretino, isotretinoína, alitretinoína, sulfasalazina, sulfona, y la griseofulvina que se han utilizado con cierta eficacia en otras formas de LP (cutáneo, oral). Sin embargo, apenas existe experiencia en el LP vulvovaginal. Su utilización sólo debería plantearse a nivel individual en pacientes refractarias o con contraindicación a otros tratamientos (37;165).

4.6 TRATAMIENTO DE LAS SECUELAS DEL LIQUEN PLANO

4.6.1 Cirugía

El tratamiento médico permite calmar los síntomas y evitar la evolución hacia secuelas estructurales de la vulva. Sin embargo, no tiene ninguna eficacia sobre las bridas o las estenosis constituidas. Por esta razón, el tratamiento de las secuelas anatómicas es quirúrgico. Es importante realizar estos procedimientos cuando que el LP esté correctamente controlado (ausencia o mínima sintomatología e inflamación).

Procedimiento

La cirugía se utiliza básicamente en el caso de fusiones severas de los labios o de la vagina. La fusión de labios puede tratarse mediante perineotomía o con liberación de la fusión anterior, en función de la severidad. La obliteración vaginal se trata mediante liberación quirúrgica de las sinequias y eliminación del tejido cicatricial hasta obtener un diámetro vaginal que permita mantener relaciones sexuales y la introducción de un espéculo vaginal. Después de la intervención debe seguirse el tratamiento tópico y/o sistémico, así como el uso de dilatadores vaginales para prevenir la recidiva.

Indicación:

El tratamiento del LP mediante cirugía esta indicado en la corrección de sinequias o estenosis vaginal o uretral (Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación:

La cirugía es el tratamiento de elección de las sinequias vaginales más importantes (166). Así mismo se indica cirugía vulvar ante una estenosis completa que afecte al meato uretral y dificulte la micción.

4.6.2. Dilatadores vaginales

El uso de dilatadores vaginales tiene por objeto reducir o mitigar la estenosis provocada por el cuadro inflamatorio del LP. También es adecuado utilizarlos tras la cirugía correctora de estenosis.

Procedimiento:

En primer lugar se debe determinar el tamaño del dilatador más adecuado. Para su aplicación se puede utilizar vaselina o un anestésico en crema unos minutos antes. Se recomienda usar el dilatador varias veces por semana durante periodos de 5 a 10 minutos, aumentando progresivamente, según la tolerancia, el tiempo de aplicación. En una fase posterior la paciente puede intentar aumentar el calibre del dilatador. Tras obtener una dilatación vaginal adecuada el uso de dilatadores debe continuar al menos 2-3 veces por semana para evitar re-estenosis. Las mujeres que puedan mantener relaciones sexuales frecuentes pueden llegar a prescindir de los dilatadores.

Indicación:

El uso de dilatadores vaginales en pacientes con LP es útil para mejorar la estenosis vaginal (Calidad de la evidencia: muy baja; Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación:

Aunque no hay estudios específicos sobre este procecimiento, se recomienda utilizar dilatadores vaginales en casos con sinequias o estenosis leves-moderadas de la vulva y vagina o fusión labial o vaginal, o bien después de un tratamiento quirúrgico por estenosis vulvovaginal. Es importante que el LP esté bien controlado tanto antes como después de cualquiera de estas intervenciones.

4.7. ALGORITMO TERAPÉUTICO

Actualmente, no existen recomendaciones terapéuticas en pacientes con LP vulvar basadas en la evidencia de ensayos clínicos (135). Las recomendaciones terapéuticas existentes no distinguen entre las diferentes formas de LP de las mucosas y se basan sobretodo en el LP oral. En un estudio retrospectivo de 131 pacientes (167) se propone un tratamiento de inducción basado principalmente en corticoides tópicos potentes, y en casos más severos la combinación con corticoides sistémicos (prednisolona oral 5-50 mg/día) durante las primeras 3 semanas. A continuación, mantenimiento con tratamiento tópico (corticoides o tacrolimus solos o combinados), así como el metotrexato oral a dosis bajas (de 5 a 10 mg semanales), y excepcionalmente el uso de corticoides sistémicos a dosis bajas (prednisolona oral 5 mg al día). Un estudio reciente (134) sobre LP de mucosas propone inicialmente un tratamiento tópico (corticoides, inhibidores de la calcineurina). Ante la falta de respuesta se indica primer nivel de tratamiento sistémico (doxiciclina, corticoides sistémicos), o un segundo nivel de tratamiento sistémico (metotrexato, hidroxycloquinina, o retinoides sistémicos), y si no responde un tercer nivel de tratamiento sistémico (ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetilo, pulsos de dexametasona, y griseofulvina).

En la Tabla 3 se propone un algoritmo terapéutico según la forma clínica de LP vulvovaginal

4.8. POTENCIAL DE MALIGNIZACIÓN

El LP se considera una lesión precursora del carcinoma escamoso. El riesgo de malignización del LP erosivo oral es bien conocido, con una incidencia levemente inferior al 1% (93;168). Sin embargo, existen pocos datos referentes al LP erosivo de la vulva y su riesgo de progresión no está bien establecido. En una serie retrospectiva de 44

Tabla 3: Algoritmo Terapéutico del Liquen Plano Vulvovaginal	
1. LP erosivo (con lesiones erosivas eritematosas y dolorosas)	
Primera Línea: Tratamiento tópico*	
<ul style="list-style-type: none"> Corticoides tópicos de potencia alta: Propionato de clobetasol al 0.05% Inhibidores de la calcineurina: Tacrolimus al 0.1%, Pimecrolimus al 1% 	
*Combinar con antihistamínicos para el prurito/analgésicos para el dolor	
Segunda línea: Tratamiento sistémico	
<ul style="list-style-type: none"> Corticoides: Prednisona 0.5 a 1 mg/kg al día (en pauta corta de varias semanas) Antipalúdicos: Hidroxycloquinina 200-400 mg al día Inmunosupresores: Ciclosporina: 3 a 5 mg/kg al día repartidos en 2 dosis <ul style="list-style-type: none"> Micofenolato mofetilo: 1 a 2 g al día repartidos en 2 dosis Metotrexate: 5 a 25 mg/semana (oral o subcutáneo si >15 mg) + ácido fólico o folínico (semanal) Azatioprina: 1 a 3 mg/kg al día. 	
2. LP papulo-escamoso (con lesiones blancas reticuladas no erosivas) o clásico	
<ul style="list-style-type: none"> Asintomático: no precisa tratamiento (control clínico) Sintomático (prurito): antihistamínicos orales 	
2. LP hipertrófica (con lesiones hipertróficas muy pruriginosas)	
Tratamiento tópico:	
<ul style="list-style-type: none"> Corticoides tópicos de potencia media: Acetónido de triamcinolona al 0.1%, Prednicarbato al 0.25% Corticoides tópicos de potencia alta: Propionato de clobetasol al 0.05% Inhibidores de la calcineurina: Tacrolimus al 0.1%, Pimecrolimus al 1% 	
Tratamiento sintomático (prurito): antihistamínicos orales (preferentemente por la noche)	

pacientes se diagnosticó un carcinoma vulvar (2,3%) (138). En otra serie retrospectiva de 131 pacientes hubo 2 casos de VIN, pero ninguno de carcinoma durante el seguimiento (167). En un estudio prospectivo durante 72 meses sobre 114 pacientes con LP erosivo 7 (6%) desarrollaron VIN y 2 (1.8%) carcinoma escamoso (1 caso en el área perianal y otro sobre lesión de VIN) (139). Una revisión de la literatura halló 5 casos de carcinoma sobre 366 pacientes con LP



erosivo vulvar (1.4%). Los autores concluyen que los pocos casos identificados no permiten establecer la incidencia y prevalencia real de cáncer de vulva entre las mujeres con LP erosivo vulvar (169).

Otra serie retrospectiva sobre 38 casos con cáncer escamoso de vulva en mujeres con LP evidencia que la mayoría de casos se localizaban en la mucosa (no en las zonas pilosas), eran VPH negativos, y se asociaban a VIN tipo diferenciado (170). Además, el 42% presentaban metástasis ganglionares inguinales y un 37% fallecieron por la neoplasia, lo que sugiere un comportamiento agresivo y un mal pronóstico.

4.9. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

La evolución y el pronóstico del LP es variable e impredecible. Aunque en algunas ocasiones puede remitir de forma espontánea, en general tiene un curso crónico con exacerbaciones intermitentes. Los tratamientos tópicos y sistémicos pueden controlar el proceso pero raramente curarlo. En una serie retrospectiva de 44 pacientes con LP vulvar sólo en siete (16%) se logró la remisión tras una duración media de 10,6 años (138). El resto siguieron con lesiones de LP activo.

El seguimiento estricto de las pacientes con LP esta motivado por: 1) la cronicidad del proceso, 2) la dificultad para controlar la sintomatología y su progresión, 3) la necesidad de ajustar periódicamente el tratamiento, 4) la valoración de los posibles efectos secundarios de los tratamientos y 5) el bajo riesgo, pero no despreciable, de progresión a carcinoma escamoso.

En general, las pacientes con lesiones activas deben realizar seguimiento cada 4-8 semanas. Tras el control sintomático, los controles pueden efectuarse cada 3-6 meses. En casos seleccionados de pacientes muy disciplinadas y lesiones controladas los exámenes pueden realizarse cada año.

Es importante explicar a las pacientes los signos de alarma que deben motivar una visita. Es necesario realizar biopsia de las lesiones sospechosas tales como erosiones o úlceras que no cicatrizan o lesiones papulares persistentes.

5. Liquen Simple Crónico

5.1 EPIDEMIOLOGÍA.

El liquen simple crónico (LSC) o neurodermatitis es una dermatosis que se desarrolla como consecuencia del rascado crónico

Puede aparecer en cualquier parte de la piel, incluyendo el área genital (en varones afecta predominantemente el escroto, y en mujeres los labios mayores). Esta enfermedad constituye una de las causas más frecuentes de prurito vulvar primario (171). Afecta habitualmente a adultos, con predominancia de mujeres respecto a hombres, a cualquier edad, pero más frecuentemente entre los 30 y 50 años.

No hay una causa única, aunque se diagnostica con más frecuencia en personas con antecedentes de atopia, psoriasis, trastornos psicológicos, ansiedad o depresión.

5.2 ETIOPATOGENIA

El LSC constituye el paradigma de lo que denominamos el círculo vicioso del rascado-prurito. Cualquier situación que cause prurito puede desencadenar el desarrollo del LSC. Inicialmente el prurito puede estar causado por múltiples factores (atopia, vestimenta ajustada o contacto con irritantes). El rascado alivia (temporalmente) el disconfort pero daña la barrera protectora y contribuye al adelgazamiento de la epidermis. El tejido epitelial alterado provoca más prurito, de manera que se crea un círculo vicioso (prurito-rascado-prurito) que es lo que define al LSC (172). En el LSC de afectación vulvar, el círculo vicioso se inicia por alteraciones en la vulva tales como: dermatitis de contacto, psoriasis, candidiasis crónica recurrente, situaciones de calor, sudoración, stressque condicionan el picor y posteriormente el rascado.

5.3 HISTOLOGÍA

El reconocimiento histológico de los cambios de LSC como hallazgo aislado o en combinación con otras patologías (173), es de gran ayuda para el médico. Confirmar el diagnóstico, permite seleccionar la terapia adecuada con el fin de romper el ciclo de prurito-rascado-prurito.

Característicamente, la mucosa con cambios de LSC es indistinguible de la piel. La aparición de una capa granulosa y queratinización, con hipergranulosis (más de tres capas de estrato granuloso) e hiperqueratosis (estrato córneo engrosado) son signos característicos del LSC. La evidencia aislada de un estrato córneo compacto, especialmente en caso de lesión vulvar o periné, no debe conducir al diagnóstico de LSC (174).

Además de la hiperplasia irregular, el epitelio afectado presenta zonas de apariencia pálida con queratinocitos de citoplasma claro, halo perinuclear y núcleo regular pequeño o picnótico (175). En la dermis subyacente, a diferencia del LSC desarrollado en áreas extragenitales, no es frecuente la verticalización de los haces de colágeno; en cambio suelen evidenciarse células estromales prominentes con citoplasma estrellado, algunas de ellas multinucleadas (células de Montgomery) y escaso infiltrado inflamatorio acompañante.

5.4 CLÍNICA

El principal síntoma del LSC es prurito, intermitente o continuo, de larga evolución. El prurito suele ser de inicio vespertino tardío o nocturno y puede interferir el sueño. La paciente suele referir un picor intenso y comezón que conduce inexorablemente al rascado de la zona afectada. Tras el rascado el prurito puede convertirse en dolor o ardor. La intensidad del prurito puede empeorar con el calor, estrés y contacto con ropa interior sintética.

La consecuencia de este rascado persistente es la formación de una placa escamosa, liquenificada y con excoriaciones secundarias al rascado. Con el tiempo pueden observarse también trastornos de la pigmentación (hipo o hiperpigmentación)

El LSC es un trastorno crónico, que alterna períodos de mayor prurito con otros asintomáticos o paucisintomáticos.

5.5 DIAGNÓSTICO

5.5.1 Exploración.

El diagnóstico del LSC es fundamentalmente clínico. Un detallado interrogatorio permite identificar una historia de rascado crónico. La exploración evidencia una placa (suele ser única a pesar de que pueden hallarse lesiones múltiples, uni o bilaterales), localizada, en general en zona pilosa (frecuentemente en los labios mayores) y con márgenes bien definidos.

La piel lesionada se presenta adelgazada, liqueniforme, eritematosa, pálida o pigmentada. La apariencia blanquecina está provocada por una fina capa de queratina depositada en la superficie del epitelio. Cuando el LSC afecta los labios mayores, estos pueden estar engrosados y/o edematosos. Pueden observarse cambios secundarios al rascado crónico como fisuras, escoriaciones, úlceras y también pelo roto por la fricción (171).

5.5.2 Biopsia, indicaciones.

Aunque el diagnóstico es habitualmente clínico se recomienda realizar biopsia ante cualquier duda diagnóstica.

5.5.3 Diagnóstico diferencial.

En general los problemas diagnósticos son escasos, sin embargo, diversas entidades pueden tener una apariencia similar (psoriasis, VIN, enfermedad de Paget, dermatofitosis, infecciones por *Streptococo A* y otras dermatopatías liqueniformes).

5.6 TRATAMIENTO

En la medida de lo posible hay que intentar descubrir el factor que desencadenó el prurito y eliminarlo, así como evitar todas aquellas sustancias que puedan ser irritantes y mejorar los hábitos de higiene para prevenir las recidivas.

Los objetivos del tratamiento deben ser:

- Eliminar factores desencadenantes.
- Reparar el daño epitelial.
- Reducir la inflamación.
- Romper el círculo prurito-rascado-prurito.

5.6.1 Tratamientos tópicos

Corticoides

Mecanismo de acción:

Los corticosteroides tópicos disminuyen la biosíntesis de prostaglandinas y leucotrienos en la piel induciendo un efecto anti-inflamatorio. Como consecuencia se produce la inhibición de edema, de la deposición de fibrina, de la dilatación capilar, y del movimiento de los fagocitos a la zona. Además, los corticoides tópicos también inhiben otros procesos inflamatorios tardíos como la neovascularización capilar, el depósito de colágeno y la formación de queloides. Clínicamente, estas acciones se traducen en la disminución de la descamación, del prurito, y de la formación de placa en los trastornos de la piel.

Posología:

El clobetasol al 0,05% es el corticoide de elección para el inicio del tratamiento (73). En función de la severidad de la clínica, la pauta recomendada es cada 12 o 24 horas durante un mes, aunque desaparezca la clínica, para conseguir la reparación de la lesión y evitar las reagudizaciones (172).

Una vez completado el tratamiento, se aconseja disminuir progresivamente su administración (176). El empleo de baños de asiento de 5 minutos previos a la aplicación del corticoide mejora la hidratación cutánea y puede facilitar la absorción de los corticoides favoreciendo así la resolución de la lesión y la disminución de los síntomas

No están indicadas las curas oclusivas.

El tratamiento debe individualizarse y los factores más importantes a tener en cuenta son:

- **Formulación de preparado:** por ejemplo, los ungüentos, forman una capa impermeable (capa oclusiva) sobre la piel que impide la pérdida de agua, proporcionan mayor hidratación que las cremas, y permiten una mejor absorción. Así, las preparaciones con ungüentos de cualquier corticoide tópico son en general más potentes y eficaces que en crema (177).
- **Localización de la dermatosis:** las lesiones en áreas anatómicas con mayor capa córnea precisan corticoides de mayor potencia
- **Profundidad de la lesión:** las lesiones localizadas en la dermis tienden a ser más resistentes al tratamiento porque son más profundas
- **Excipiente:** este puede modificar de forma importante

la acción del corticoide variado su potencia y sus efectos secundarios. Agentes como el propilenglicol, por ejemplo, aumentan la solubilidad de los corticoides en el estrato córneo.

- **Estado de la piel:** La piel lesionada carece de la barrera del estrato córneo normal, lo que permite una mayor penetración del tratamiento que en la piel sana. La función de barrera se restaura a la vez que la piel mejora con el tratamiento. Así, según va mejorando la lesión, se absorbe menor dosis del fármaco.

Efectos adversos:

En general, los efectos adversos locales dependen directamente de la potencia del corticosteroide, así como, de la extensión de la dermatosis y de la duración del tratamiento. Sin embargo pueden producir atrofia cutánea, telangiectasias y estrías cutáneas a muy corto plazo (dos semanas), fundamentalmente en área perianal y áreas pilosas de labios mayores. Los labios menores y el clítoris son menos susceptibles a los efectos adversos (36;37).

La posibilidad de aparición de estos efectos adversos obligan a realizar una monitorización estricta de estas pacientes y a la utilización de cantidades no superiores a 30g de corticoides tópicos en 6 meses en las terapias de mantenimiento

Si los corticoides tópicos se aplican de forma adecuada su absorción sistémica suele ser muy baja y en muchos casos, insignificante. El grado de absorción dependerá del tipo concreto de corticoide y del vehículo (solución mínima absorción, ungüento máxima absorción), de las características cutáneas del área a tratar (cuanto más fina sea la piel, mayor absorción), del grosor de la capa de crema aplicada

La zona mucosa de la vulva es resistente al efecto de los corticoides y requiere preparados de mayor potencia terapéutica como el clobetasol 0,05 %. En cambio, las zonas no pilosas y el área perianal son más susceptibles al efecto de los corticoides tópicos y tienen un mayor riesgo de desarrollar una dermatitis por corticoides. En estos casos, se realizará un seguimiento estricto.

Indicación:

El tratamiento de elección del LSC vulvar son los corticoides tópicos de potencia elevada o media (Calidad de la evidencia: moderada; Grado de recomendación: fuerte a favor). Los más utilizados son el clobetasol al

0.05%, el acetónico de triamcinolona al 1% y el acetónido de fluocinolona

Justificación:

El efecto anti-inflamatorio de los corticoides tópicos, rompe el círculo picor-rascado (176;178). Para ello se utilizan preparados de potencia alta-media. Los más utilizados son el clobetasol al 0,05%, el acetónico de triamcinolona al 1% y el acetónido de fluocinolona

El adiestramiento en la primera visita sobre las áreas a tratar y la cantidad del tratamiento es básico para el seguimiento correcto del tratamiento y la disminución de los efectos secundarios (172).

Inhibidores de la Calcineurina

Mecanismo de acción:

El modo de acción de los inhibidores de la calcineurina sería mediante la inhibición de la activación y proliferación de linfocitos T.

Posología:

Pimecrolimus crema al 1%: aplicar una fina capa de sobre la piel afectada dos veces al día (máximo 6 semanas). Se puede repetir el tratamiento después de un período de descanso. Se interrumpirá el tratamiento si se producen reacciones adversas severas, empeoramiento de la lesión o si a las seis semanas del tratamiento no ha habido mejoría clínica.

Tacrolimus pomada 0,1%: igual posología que con el Pimecrolimus. Si tras 2 semanas de tratamiento no hay mejoría, considerar otra opción terapéutica.

En ambos casos, si al cesar la aplicación del tratamiento re-aparece la sintomatología se puede reiniciar tratamiento e intentar reducir frecuencia o utilizar una concentración inferior.

Efectos adversos:

El tratamiento en general es bien tolerado (140). Los efectos secundarios son frecuentes (38%) pero suelen ser leves y locales, y suelen resolverse con el uso continuado del fármaco. Los efectos secundarios más frecuentes son irritación, ardor y hormigueo.

Indicación:

El tratamiento de segunda línea del LSC vulvar son los inhibidores de la calcineurina (Calidad de la evidencia:

moderada; Grado de recomendación: fuerte a favor).

Es un tratamiento de segunda línea, reservado para aquellos casos que no han respondido al tratamiento tópico con corticoides.

Justificación:

Los inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus y pimecrolimus 1% son agentes antiinflamatorios no esteroideos que han sido aprobados como tratamiento de segunda línea para el eczema y el LSC (179-182).

5.6.2 Otros tratamientos

Corticoides vía sistémica

Mecanismo de acción:

Los corticoides sistémicos previenen o inhiben la inflamación y las respuestas inmunológicas cuando se administran en dosis terapéuticas. Se unen con alta afinidad a receptores citoplasmáticos. La activación de estos receptores induce la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. Algunas de las acciones mediadas por los corticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humorales. La respuestas antiinflamatorios se deben a la producción de lipocortinas, unas proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2, enzima implicada en la síntesis del ácido araquidónico, intermedio de la síntesis de mediadores de la inflamación como las prostaglandinas o los leucotrienos. En consecuencia, los corticoides reducen la inflamación y producen una respuesta inmunosupresora

Posología:

La Triamcinolona im. de 60-80 mg dependiendo del peso, es el corticoide de elección al permitir un mejor control de sobredosificación y un menor riesgo de efecto rebote (176).

Efectos adversos:

Las reacciones adversas dependen de las dosis y de la duración del tratamiento. Grandes dosis durante tratamientos cortos no suelen ocasionar reacciones adversas, pero la administración crónica conduce a una atrofia corticoadrenal y a una depleción generalizada de las proteínas, caracterizada por miopatía, osteoporosis, fracturas y necrosis óseas y deterioro de la cicatrización. Estos efectos son más frecuentes en los pacientes de más edad.

El tratamiento prolongado con un corticosteroides puede también afectar al sistema endocrino, producir irregularidades menstruales, hiperglucemia y agravación de la diabetes mellitus en pacientes susceptibles. También se han descrito efectos adversos neurológicos con tratamientos prolongados como cefaleas, insomnio, vértigo, neuropatía isquémica periférica, convulsiones y alteraciones mentales tales como depresión, ansiedad o euforia.

Son varios los efectos dermatológicos que pueden asociarse al tratamiento corticosteroide. Algunos de ellos son atrofia de la piel, acné, eritema facial, estrías, petequias, hirsutismo y equimosis.

Indicación:

El tratamiento de LSC con corticoides sistémicos no está indicado en primera línea. Únicamente prescribirlos en pacientes con imposibilidad de tratamiento tópico o en el campo de la investigación (Calidad de la evidencia: moderada; Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación:

No existen estudios aleatorizados que justifiquen el uso de corticoides orales como tratamiento del LSC, sin embargo se ha descrito en algunas pacientes, intolerancia a los tratamientos tópicos. En algunos casos en los que el rascado ha producido lesiones severas, los tratamientos tópicos pueden producir quemazón local e imposibilidad de continuar con los mismos.

Hidratantes tópicos

El propilenglicol y la lanolina pueden mejorar los síntomas al prevenir la deshidratación cutánea.

La vaselina diaria puede contribuir a la mejoría de los síntomas.

Evitar productos que contengan principios irritantes o sensibilizantes como la benzocaina, resurcinol y difenhydramina, estos productos son sensibilizantes, (172).

Anestésicos locales

La utilización de lidocaína (Xylocaina) en gel al 2% varias veces al día puede contribuir a romper el círculo prurito-rascado-prurito (172).

Tratamientos sedantes

Se pueden utilizar por un tiempo limitado, al inicio del tratamiento con corticoides para romper el círculo prurito-rascado. Se aconseja administrarlos por la noche.

Deben evitarse sedantes como la hidroxicina y difenhidramina que mantienen la fase REM, permitiendo el rascado durante la noche.

Los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina y doxepina en dosis de 10 a 100 mg, 2 horas antes de ir a dormir inducen un sueño más profundo y son más efectivas (183). Se recomienda utilizar inicialmente dosis bajas e ir aumentándolas si es necesario.

Estos fármacos tienen numerosos efectos secundarios por lo que su utilización debe ser restringida

Medidas higiénicas

Además del tratamiento farmacológico es importante recomendar a las pacientes una serie de medidas higiénicas que pueden mejorar el LSC:

- Evitar lavados excesivos de genitales (máximo dos veces al día)
- Evitar uso de ropa apretada.
- Utilizar preferentemente ropa interior de algodón blanca.
- Lavados con jabón neutro, sin fragancia e hipoalergénicos.
- Utilizar compresas higiénicas de algodón.
- Llevar las uñas cortas para evitar las lesiones de rascado

Tratamiento de infecciones sobreañadidas

Las infecciones sobreañadidas deben ser diagnosticadas y tratadas con medicación oral, para evitar la irritación local de los tratamientos tópicos.

La infección más frecuente en el LSC es la candidiasis concomitante. En este caso se debe indicar el tratamiento específico con Fluconazol oral a dosis de 150 mg. semanal (dos dosis)

En caso de sobreinfección bacteriana el tratamiento recomendado es Cefalexina 500 mg. cada 12h vo durante cinco días o Cefadroxilo 500mg vo cada 12h durante cinco días. Si la mujer es alérgica a la penicilina, se debe utilizar azitromicina. Cuando se utiliza la combinación de corticoide tópico y antibiótico oral se recomienda utilizar de forma preventiva Fluconazol oral de 150mg, semanal (172).

5.6.3. Algoritmo terapéutico

Tabla 4: Algoritmo Terapéutico del Liquen Simple Crónico Vulvar

1. Medidas generales.

- Eliminar posibles irritantes
- Tratar si precisa de infecciones concomitantes micóticas o bacterianas
- Romper el círculo prurito-rascado-prurito mediante sedación nocturna. (En casos muy severos utilizar amitriptilina o doxepina en dosis de 10 a 100mg, 2 horas antes de dormir. Se inicia con dosis bajas).

2. Tratamiento de primera línea

- El Propionato de clobetasol al 0.05% es el corticoide de elección para el inicio del tratamiento. Administrar cada 12 o 24 horas durante un mes
- Halobetasol 0.05% como alternativa. Misma dosificación
- Triamcinolona intralesional. Indicado en pacientes con placas gruesas o intolerancia al tratamiento tópico

3. Tratamiento de segunda línea

- Inhibidores de la calcineurina: tacrolimus y pimecrolimus 1%
- Corticoides sistémicos

5.7 EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

Se recomienda una visita de control a las 8-12 semanas para evaluar la respuesta al tratamiento (184).

El seguimiento debe adaptarse a la situación de cada paciente con la valoración inicial correcta para descartar enfermedades sistémicas y /o infecciones añadidas, a la capacidad de cumplimiento de la paciente.

En la mayoría de las pacientes la evolución es buena, con una excelente respuesta al tratamiento inicial.

La adecuada comprensión del proceso y de las medidas terapéuticas por parte de la paciente son clave para la correcta evolución, siendo muy importante dar por escrito la información del tratamiento.

6. Resumen y recomendaciones

1. La clasificación de las dermatopatías inflamatorias vulvares se basa en criterios histológicos

2. El diagnóstico se realiza fundamentalmente en base a la exploración vulvar detallada y los resultados de la biopsia vulvar

3. El LE es la dermatosis inflamatoria de la vulva que se diagnostica con mayor frecuencia, sobre todo en mujeres postmenopáusicas.

- Los hallazgos clínicos son diferentes en función del momento evolutivo de la enfermedad
- El tratamiento de elección son los corticoides tópicos de potencia alta. Habitualmente se produce una buena respuesta al tratamiento
- El tratamiento quirúrgico se reserva para casos muy evolucionados, con distorsión anatómica.
- El riesgo de malignización es bajo y se incrementa con la edad y el tiempo de evolución

4. El LP vulvar se considera una enfermedad inflamatoria autoinmune poco frecuente

- Desde el punto de vista clínico hay 3 subtipos: LP erosivo (el más frecuente y sintomático), LP clásico y LP hipertrófico
- El tratamiento de primera línea son los corticoides tópicos de alta potencia.
- La respuesta es variable pero la resolución completa de la lesión es infrecuente
- El tratamiento de segunda línea son los corticoides sistémicos, los antipalúdicos o los fármacos inmunosupresores

5. El LSC es una causa frecuente de prurito vulvar

- Responde al paradigma del denominado círculo vicioso del rascado-prurito.
- El tratamiento con corticoide tópico de alta potencia como clobetasol 0.05% es muy eficaz
- No tiene relación con el cáncer de vulva

7. Bibliografía

1. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Bogliatto F, Micheletti L, Scurry J. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. *J Reprod Med.* 2007 Jan;52(1):3-9.
2. Lynch PJ. 2006 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease classification of vulvar dermatoses: a synopsis. *J Low Genit Tract Dis.* 2007 Jan;11(1):1-2.
3. Ridley CM, Neill SM. Non-infective cutaneous conditions of the vulva. *The Vulva.* Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 121.
4. Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Anogenital lichen sclerosis in women. *J R Soc Med.* 1996 Dec;89(12):694-8.
5. Funaro D. Lichen sclerosis: a review and practical approach. *Dermatol Ther.* 2004;17(1):28-37.
6. Cooper SM, Arnold SJ. Vulvar lichen sclerosis. In: Abena O Ofori ed. *Up-To-Date*; 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/>.
7. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosis and lichen planus. *Dermatol Ther.* 2010 Sep;23(5):523-32.
8. Meyrick Thomas RH, Kennedy CT. The development of lichen sclerosis et atrophicus in monozygotic twin girls. *Br J Dermatol.* 1986 Mar;114(3):377-9.
9. Todd P, Halpern S, Kirby J, Pembroke A. Lichen sclerosis and the Kobner phenomenon. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):262-3.
10. Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosis et atrophicus and autoimmunity--a study of 350 women. *Br J Dermatol.* 1988 Jan;118(1):41-6.
11. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol.* 2008 Nov;144(11):1432-5.
12. Jacobs L, Gilliam A, Khavari N, Bass D. Association between lichen sclerosis and celiac disease: a report of three pediatric cases. *Pediatr Dermatol.* 2014 Nov;31(6):e128-e131.
13. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis. *Lancet.* 2003 Jul 12;362(9378):118-23.
14. Higgins CA, Cruickshank ME. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosis. *J Obstet Gynaecol.* 2012 Apr;32(3):271-5.
15. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Lewis F, Wang SH, Wojnarowska F. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Aug;67(2):305-12.
16. Cantwell AR, Jr. Histologic observations of pleomorphic, variably acid-fast bacteria in scleroderma, morphea, and lichen sclerosis et atrophicus. *Int J Dermatol.* 1984 Jan;23(1):45-52.
17. Kiene P, Milde-Langosch K, Loning T. Human papillomavirus infection in vulvar lesions of lichen sclerosis et atrophicus. *Arch Dermatol Res.* 1991;283(7):445-8.
18. Farrel AM, Millard PR, Schomberg KH, et al. An infective aetiology for lichen sclerosis: Myth or reality. *Br J Dermatol.* 1997;50:25.
19. Fung MA, LeBoit PE. Light microscopic criteria for the diagnosis of early vulvar lichen sclerosis: a comparison with lichen planus. *Am J Surg Pathol.* 1998 Apr;22(4):473-8.
20. Niamh L, Naveen S, Hazel B. Diagnosis of vulval inflammatory dermatoses: a pathological study with clinical correlation. *Int J Gynecol Pathol.* 2009 Nov;28(6):554-8.
21. Weyers W. Hypertrophic lichen sclerosis sine sclerosis: clues to histopathologic diagnosis when presenting as psoriasiform lichenoid dermatitis. *J Cutan Pathol.* 2015 Feb;42(2):118-29.
22. Carlson JA, Lamb P, Malfetano J, Ambros RA, Mihm MC, Jr. Clinicopathologic comparison of vulvar and extragenital lichen sclerosis: histologic variants, evolving lesions, and etiology of 141 cases. *Mod Pathol.* 1998 Sep;11(9):844-54.
23. Scurry J, Whitehead J, Healey M. Histology of lichen sclerosis varies according to site and proximity to carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2001 Oct;23(5):413-8.
24. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, van der Zee AG, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosis, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2011 Feb;24(2):297-305.
25. Dalziel KL. Effect of lichen sclerosis on sexual function and parturition. *J Reprod Med.* 1995 May;40(5):351-4.
26. Andía D, Puig-Tintoré LM. *Curso de Patología Vulvar 2ª ed. Libro de ponencias y casos clínicos.* Bilbao: 2013.

27. Guerra A, Rodríguez JL. *Manual y atlas de enfermedades de la vulva*. 2ª ed. Barcelona: Glosa; 2007.
28. Zendell K, Edwards L. Lichen sclerosus with vaginal involvement: report of 2 cases and review of the literature. *JAMA Dermatol*. 2013 Oct;149(10):1199-202.
29. Kirtschig G, Becker K, Gunthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):e1-43.
30. Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol*. 2014 Apr;67(4):290-4.
31. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):672-82.
32. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD008240.
33. Simonart T, Lahaye M, Simonart JM. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. *Menopause*. 2008 Jan;15(1):74-7.
34. Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol*. 2014 Aug;171(2):388-96.
35. Cattaneo A, De MA, Botti E, Sonni L, Carli P, Taddei GL. Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosus. *J Reprod Med*. 2003 Jun;48(6):444-8.
36. Diakomanolis ES, Haidopoulos D, Syndos M, Rodolakis A, Stefanidis K, Chatzipapas J, et al. Vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women: a comparative study for treating advanced disease with clobetasol propionate 0.05%. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(6):519-22.
37. Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):38-46.
38. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):84-91.
39. Borghi A, Corazza M, Minghetti S, et al. Continuous vs. tapering application of the potent topical corticosteroid mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of a randomized trial. *Br J Dermatol*. 2015;173:1381.
40. Bracco GL, Carli P, Sonni L, Maestrini G, De MA, Taddei GL, et al. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulvar lichen sclerosus. A critical evaluation. *J Reprod Med*. 1993 Jan;38(1):37-40.
41. Lorenz B, Kaufman RH, Kutzner SK. Lichen sclerosus. Therapy with clobetasol propionate. *J Reprod Med*. 1998 Sep;43(9):790-4.
42. Dalziel KL, Millard PR, Wojnarowska F. The treatment of vulvar lichen sclerosus with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. *Br J Dermatol*. 1991 May;124(5):461-4.
43. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):e99-104.
44. Dalziel KL, Wojnarowska F. Long-term control of vulvar lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. *J Reprod Med*. 1993 Jan;38(1):25-7.
45. Renaud-Vilmer C, Cavalier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol*. 2004 Jun;140(6):709-12.
46. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct;151(10):1061-7.
47. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Feb;14(1):27-47.
48. Commission on Human Medicines. Topical tacrolimus (protopic) and pimecrolimus (Elidel): reports of malignancies. *Curr Probl Pharmacovigil*. 2006;31:1-2.
49. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, Stadler R, Gross G, Meurer M, et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus. *Br J Dermatol*. 2006 Nov;155(5):1021-8.
50. Luesley DM, Downey GP. Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosus. *BJOG*. 2006 Jul;113(7):832-4.
51. Nissi R, Eriksen H, Risteli J, Niemimaa M. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of lichen sclerosus. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;63(3):151-4.

52. Kauppila S, Kotila V, Knuuti E, Vare PO, Vittaniemi P, Nissi R. The effect of topical pimecrolimus on inflammatory infiltrate in vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Feb;202(2):181-4.
53. Oskay T, Sezer HK, Genc C, Kutluay L. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women. *Int J Dermatol.* 2007 May;46(5):527-32.
54. Bornstein J, Heifetz S, Kellner Y, Stolar Z, Abramovici H. Clobetasol dipropionate 0.05% versus testosterone propionate 2% topical application for severe vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jan;178(1 Pt 1):80-4.
55. Cattaneo A, De MA, Sonni L, Bracco GL, Carli P, Taddei GL. [Clobetasol vs. testosterone in the treatment of lichen sclerosus of the vulvar region]. *Minerva Ginecol.* 1992 Nov;44(11):567-71.
56. Cattaneo A, Carli P, De MA, Sonni L, Bracco G, De MA, et al. Testosterone maintenance therapy. Effects on vulvar lichen sclerosus treated with clobetasol propionate. *J Reprod Med.* 1996 Feb;41(2):99-102.
57. Sideri M, Origoni M, Spinaci L, Ferrari A. Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994 Jul;46(1):53-6.
58. Mazdisnian F, Degregorio F, Mazdisnian F, Palmieri A. Intralesional injection of triamcinolone in the treatment of lichen sclerosus. *J Reprod Med.* 1999 Apr;44(4):332-4.
59. Rouzier R, Haddad B, Deyrolle C, Pelisse M, Moyal-Barracco M, Paniel BJ. Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jan;186(1):49-52.
60. Sotiriou E, Panagiotidou D, Ioannidis D. An open trial of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Dec;141(2):187-8.
61. Sotiriou E, Apalla Z, Patsatsi A, Panagiotidou D. Recalcitrant vulvar lichen sclerosus treated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy: a report of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Nov;22(11):1398-9.
62. Zawislak AA, McCluggage WG, Donnelly RF, Maxwell P, Price JH, Dobbs SP, et al. Response of vulvar lichen sclerosus and squamous hyperplasia to photodynamic treatment using sustained topical delivery of aminolevulinic acid from a novel bioadhesive patch system. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009 Apr;25(2):111-3.
63. Terras S, Gambichler T, Moritz RK, Stucker M, Kreuter A. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2014 Jun;150(6):621-7.
64. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Happe M, Bacharach-Buhles M, Hoffmann K, et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Feb;46(2):251-5.
65. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, Baudin M, Vaha-Eskeli K, Vartiainen J, et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Feb;30(2 Pt 1):225-31.
66. Kartamaa M, Reitamo S. Treatment of lichen sclerosus with carbon dioxide laser vaporization. *Br J Dermatol.* 1997 Mar;136(3):356-9.
67. Lee A, Lim A, Fischer G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulvar lichen sclerosus. *Australas J Dermatol.* 2016 Feb;57(1):39-43.
68. August PJ, Milward TM. Cryosurgery in the treatment of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva. *Br J Dermatol.* 1980 Dec;103(6):667-70.
69. Bulbul BE, Turan H, Tunali S, Toker SC, Saricaoglu H. Open-label trial of cyclosporine for vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Aug;57(2):276-8.
70. Nayeemuddin F, Yates VM. Lichen sclerosus et atrophicus responding to methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2008 Aug;33(5):651-2.
71. Onesti MG, Carella S, Ceccarelli S, Marchese C, Scuderi N. The Use of Human Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Physiological and Pathological Vulvar Dysmorphies. *Stem Cells Int.* 2016;2016:2561461.
72. Brodrick B, Belkin ZR, Goldstein AT. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosus: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2014;71:698-707.
73. Torné A. Vulvoscoopia y trastornos epiteliales no neoplásicas de la vulva. *Cursos Clínic de formación continuada en Obstetricia y Ginecología. Ginecología Oncológica.* 2014.
74. Barchino-Ortiz L, Suarez-Fernandez R, Lazaro-Ochaita P. [Vulvar inflammatory dermatoses]. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 May;103(4):260-75.
75. Schlosser BJ, Mirowski GW. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. *Clin Obstet Gynecol.* 2015 Mar;58(1):125-42.

76. Maclean AB, Jones RW, Scurry J, Neill S. Vulvar cancer and the need for awareness of precursor lesions. *J Low Genit Tract Dis.* 2009 Apr;13(2):115-7.
77. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol.* 2001 May;44(5):803-6.
78. Guerrero A, Venkatesan A. Inflammatory Vulvar Dermatoses. *Clin Obstet Gynecol.* 2015 Sep;58(3):464-75.
79. Gunthert AR, Faber M, Knappe G, Hellriegel S, Emons G. Early onset vulvar Lichen Sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Mar;137(1):56-60.
80. Le CL, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med.* 2012 Feb 23;366(8):723-32.
81. Pelisse M, Leibowitch M, Sedel D, Hewitt J. [A new vulvovaginingival syndrome. Plurimucous erosive lichen planus]. *Ann Dermatol Venereol.* 1982;109(9):797-8.
82. Rogers RS, III, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin.* 2003 Jan;21(1):91-vii.
83. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Mar;103 Suppl:S25-12.
84. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis.* 2005 Nov;11(6):338-49.
85. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008 Sep;37(8):447-53.
86. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Oct;25(4):593-619.
87. Kyriakis KP, Terzoudi S, Palamaras I, Michailides C, Emmanuelidis S, Pagana G. Sex and age distribution of patients with lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 May;20(5):625-6.
88. Belfiore P, Di FO, Cabibi D, Campisi G, Amaru GS, De CS, et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol.* 2006 Nov;155(5):994-8.
89. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Oct;88(4):431-6.
90. Micheletti L, Preti M, Bogliatto F, Zanotto-Valentino MC, Ghiringhello B, Massobrio M. Vulval lichen planus in the practice of a vulval clinic. *Br J Dermatol.* 2000 Dec;143(6):1349-50.
91. Kennedy CM, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: retrospective review of characteristics and outcomes in 113 patients seen in a vulvar specialty clinic. *J Reprod Med.* 2007 Jan;52(1):43-7.
92. Santegoets LA, Helmerhorst TJ, van der Meijden WI. A retrospective study of 95 women with a clinical diagnosis of genital lichen planus. *J Low Genit Tract Dis.* 2010 Oct;14(4):323-8.
93. Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med.* 2010 Jul;39(6):491-6.
94. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, et al. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis.* 2009 Apr;15(3):235-43.
95. Irvine C, Irvine F, Champion RH. Long-term follow-up of lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 1991;71(3):242-4.
96. Walton KE, Bowers EV, Drolet BA, Holland KE. Childhood lichen planus: demographics of a U.S. population. *Pediatr Dermatol.* 2010 Jan;27(1):34-8.
97. Luis-Montoya P, Yamamoto-Furusho JK, Vega-Memije E, Rodriguez-Carreón A, Ruiz-Morales JA, Vargas-Alarcon G, et al. HLA-DRB1*0101 is associated with the genetic susceptibility to develop lichen planus in the Mexican Mestizo population. *Arch Dermatol Res.* 2007 Oct;299(8):405-7.
98. Chung PI, Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, Chen TJ, Hua TC, et al. Autoimmune comorbid diseases associated with lichen planus: a nationwide case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Aug;29(8):1570-5.
99. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J.* 2016 Sep;61(3):282-7.
100. Fessa C, Lim P, Kossard S, Richards S, Penas PF. Lichen planus-like drug eruptions due to beta-blockers: a case report and literature review. *Am J Clin Dermatol.* 2012 Dec 1;13(6):417-21.
101. Hammami S, Ksouda K, Affes H, Sahnoun Z, Zeghal K. Mucosal lichenoid drug reaction associated with glimepiride: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Jun;19(12):2301-2.

102. Sugerma PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol.* 2000 Mar;142(3):449-56.
103. Baldo M, Bailey A, Bhogal B, Groves RW, Ogg G, Wojnarowska F. T cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Feb;24(2):186-90.
104. Okiyama N, Fujimoto M. Clinical perspectives and murine models of lichenoid tissue reaction/interface dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2015 Jun;78(3):167-72.
105. Cooper SM, Dean D, Allen J, Kirtschig G, Wojnarowska F. Erosive lichen planus of the vulva: weak circulating basement membrane zone antibodies are present. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Sep;30(5):551-6.
106. Parodi A, Cozzani E, Massone C, Rebora A, Priano L, Ghigliotti G, et al. Prevalence of stratified epithelium-specific antinuclear antibodies in 138 patients with lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jun;56(6):974-8.
107. Day T, Bowden N, Jaaback K, Otton G, Scurry J. Distinguishing Erosive Lichen Planus From Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2016 Apr;20(2):174-9.
108. Lewis FM, Shah M, Harrington CI. Vulval involvement in lichen planus: a study of 37 women. *Br J Dermatol.* 1996 Jul;135(1):89-91.
109. Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, Murphy R. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol.* 2013 Aug;169(2):337-43.
110. Chew A, Stefanato CM, Savarese I, Neill SM, Fenton DA, Lewis FM. Clinical patterns of lichen planopilaris in patients with vulval lichen planus. *Br J Dermatol.* 2014 Jan;170(1):218-20.
111. Lewis FM, Bogliatto F. Erosive vulval lichen planus--a diagnosis not to be missed: a clinical review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Dec;171(2):214-9.
112. Pecoraro V, Romano BE. [Anal manifestations of lichen planus]. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1984;12(4):339-44.
113. Simpson RC, Littlewood SM, Cooper SM, Cruickshank ME, Green CM, Derrick E, et al. Real-life experience of managing vulval erosive lichen planus: a case-based review and U.K. multicentre case note audit. *Br J Dermatol.* 2012 Jul;167(1):85-91.
114. Pelisse M. Erosive vulvar lichen planus and desquamative vaginitis. *Semin Dermatol.* 1996 Mar;15(1):47-50.
115. Setterfield JF, Neill S, Shirlaw PJ, Theron J, Vaughan R, Escudier M, et al. The vulvovaginal gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1*0201 allele. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Jul;55(1):98-113.
116. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):175-83.
117. Webber NK, Setterfield JF, Lewis FM, Neill SM. Lacrimal canaliculal duct scarring in patients with lichen planus. *Arch Dermatol.* 2012 Feb;148(2):224-7.
118. Yahiro C, Oka M, Fukunaga A, Fukumoto T, Sakaguchi M, Takahashi Y, et al. Mucosal lichen sclerosus/lichen planus overlap syndrome with cutaneous lesions of lichen sclerosus. *Eur J Dermatol.* 2016 Apr 1;26(2):204-5.
119. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002 Mar;138(3):370-9.
120. Virgili A, Corazza M, Minghetti S, Borghi A. Symptoms in plasma cell vulvitis: first observational cohort study on type, frequency and severity. *Dermatology.* 2015;230(2):113-8.
121. Virgili A, Levratti A, Marzola A, Corazza M. Retrospective histopathologic reevaluation of 18 cases of plasma cell vulvitis. *J Reprod Med.* 2005 Jan;50(1):3-7.
122. Bradford J, Fischer G. Desquamative inflammatory vaginitis: differential diagnosis and alternate diagnostic criteria. *J Low Genit Tract Dis.* 2010 Oct;14(4):306-10.
123. Murphy R, Edwards L. Desquamative inflammatory vaginitis: what is it? *J Reprod Med.* 2008 Feb;53(2):124-8.
124. Simonetta C, Burns EK, Guo MA. Vulvar Dermatoses: A Review and Update. *Mo Med.* 2015 Jul;112(4):301-7.
125. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol.* 2005 Dec;106(6):1319-26.
126. Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Luesley DM. Differentiated-type vulval intraepithelial neoplasia has a high-risk association with vulval squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 May;19(4):741-4.

127. Ordi J, Alejo M, Fuste V, Lloveras B, Del PM, Alonso I, et al. HPV-negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basaloid histologic pattern: an unrecognized variant of simplex (differentiated) VIN. *Am J Surg Pathol*. 2009 Nov;33(11):1659-65.
128. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med*. 1999 Oct 21;341(17):1284-91.
129. Kirshen C, Edwards L. Noninfectious genital ulcers. *Semin Cutan Med Surg*. 2015 Dec;34(4):187-91.
130. Duan D, Stevenson ML, Malter LB, Pomeranz MK. Cutaneous Crohn's disease of the vulva. *BMJ Case Rep*. 2014;2014.
131. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol*. 2000 Nov;1(6):349-60.
132. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol*. 2002 Aug;138(8):1019-24.
133. Flowers H, Brodell R, Brents M, Wyatt JP. Fixed drug eruptions: presentation, diagnosis, and management. *South Med J*. 2014 Nov;107(11):724-7.
134. Manousaridis I, Manousaridis K, Peitsch WK, Schneider SW. Individualizing treatment and choice of medication in lichen planus: a step by step approach. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Oct;11(10):981-91.
135. Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD008092.
136. Simpson RC, Murphy R, Bratton DJ, Sydes MR, Wilkes S, Nankervis H, et al. Systemic therapy for vulval Erosive Lichen Planus (the 'hELP' trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17:2.
137. Carbone M, Conrotto D, Carrozzo M, Broccoletti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis*. 1999 Jan;5(1):44-9.
138. Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: outcome, clinical and laboratory features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 May;19(3):301-7.
139. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol*. 2006 Mar;142(3):289-94.
140. Byrd JA, Davis MD, Rogers RS, III. Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus: response to topical tacrolimus. *Arch Dermatol*. 2004 Jun;140(6):715-20.
141. Volz T, Caroli U, Ludtke H, Brautigam M, Kohler-Spath H, Rocken M, et al. Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus--a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(4):936-41.
142. McCaughey C, Machan M, Bennett R, Zone JJ, Hull CM. Pimecrolimus 1% cream for oral erosive lichen planus: a 6-week randomized, double-blind, vehicle-controlled study with a 6-week open-label extension to assess efficacy and safety. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Sep;25(9):1061-7.
143. Gorouhi F, Solhpour A, Beitollahi JM, Afshar S, Davari P, Hashemi P, et al. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov;57(5):806-13.
144. Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Feb;105(2):187-93.
145. Arduino PG, Carbone M, Della FF, Elia A, Conrotto D, Gambino A, et al. Pimecrolimus vs. tacrolimus for the topical treatment of unresponsive oral erosive lichen planus: a 8 week randomized double-blind controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Apr;28(4):475-82.
146. Lonsdale-Eccles AA, Velangi S. Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen planus: a prospective case series. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153(2):390-4.
147. Lear JT, English JS. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine. *Clin Exp Dermatol*. 1996 Jan;21(1):56-7.
148. Verma KK, Mittal R, Manchanda Y. Azathioprine for the treatment of severe erosive oral and generalized lichen planus. *Acta Derm Venereol*. 2001 Oct;81(5):378-9.
149. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1049-60.
150. Jang N, Fischer G. Treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with methotrexate. *Australas J Dermatol*. 2008 Nov;49(4):216-9.
151. Kortekangas-Savolainen O, Kiilholma P. Treatment of vulvovaginal erosive and stenosing lichen planus by surgical dilatation and methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(3):339-43.

152. Wee JS, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Setterfield JF. Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus: a retrospective review of 10 patients. *Br J Dermatol*. 2012 Jul;167(1):36-43.
153. Zhang XF, Wang HM, Song YL, Nie LH, Wang LF, Liu B, et al. Isolation, structure elucidation, antioxidative and immunomodulatory properties of two novel dihydrocoumarins from *Aloe vera*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006 Feb 15;16(4):949-53.
154. Moon EJ, Lee YM, Lee OH, Lee MJ, Lee SK, Chung MH, et al. A novel angiogenic factor derived from *Aloe vera* gel: beta-sitosterol, a plant sterol. *Angiogenesis*. 1999;3(2):117-23.
155. McConaughy SD, Stroud PA, Boudreaux B, Hester RD, McCormick CL. Structural characterization and solution properties of a galacturonate polysaccharide derived from *Aloe vera* capable of *in situ* gelation. *Biomacromolecules*. 2008 Feb;9(2):472-80.
156. Ernst E. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br J Dermatol*. 2000 Nov;143(5):923-9.
157. Curciarello J, De OS, Borzi S, Bosia D. [Severe acute hepatitis associated with intake of *Aloe vera* tea]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008 Aug;31(7):436-8.
158. Rajar UD, Majeed R, Parveen N, Sheikh I, Sushel C. Efficacy of *aloe vera* gel in the treatment of vulvar lichen planus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008 Oct;18(10):612-4.
159. Helgesen AL, Warloe T, Pripp AH, Kirschner R, Peng Q, Tanbo T, et al. Vulvovaginal photodynamic therapy vs. topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015 Nov;173(5):1156-62.
160. León J. Tratamiento del liquen plano oral. *Dermatol Argent*. 2009;15:285-90.
161. Cerero-Lapiedra R, García-Nuñez JA, García-Pola MJ. Liquen plano oral. *RCOE*. 1997;2:643-60.
162. Pinkus H. Lichenoid tissue reactions. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:593.
163. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: An open trial. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Apr;28(4):609-12.
164. Heelan K, McAleer MA, Roche L, McCreary C, Murphy M. Intractable erosive lichen planus treated successfully with rituximab. *Br J Dermatol*. 2015 Feb;172(2):538-40.
165. Fazel N. Cutaneous lichen planus: A systematic review of treatments. *J Dermatolog Treat*. 2015 Jun;26(3):280-3.
166. Fairchild PS, Haefner HK. Surgical management of vulvovaginal agglutination due to lichen planus. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):289-2.
167. Bradford J, Fischer G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Jan;17(1):28-32.
168. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Feb;46(2):207-14.
169. Simpson RC, Murphy R. Is vulval erosive lichen planus a premalignant condition? *Arch Dermatol*. 2012 Nov;148(11):1314-6.
170. Regauer S, Reich O, Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct;71(4):698-707.
171. Moyal-Barracco M, Wendling J. Vulvar dermatosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;28(7):946-58.
172. Stewart KM. Clinical care of vulvar pruritus, with emphasis on one common cause, lichen simplex chronicus. *Dermatol Clin*. 2010 Oct;28(4):669-80.
173. Hoang MP, Reutter J, Papalas JA, Edwards L, Selim MA. Vulvar inflammatory dermatoses: an update and review. *Am J Dermatopathol*. 2014 Sep;36(9):689-704.
174. Day T, Holland SM, Scurry J. Normal Vulvar Histology: Variation by Site. *J Low Genit Tract Dis*. 2016 Jan;20(1):64-9.
175. Chan MP, Zimarowski MJ. Vulvar dermatoses: a histopathologic review and classification of 183 cases. *J Cutan Pathol*. 2015 Aug;42(8):510-8.
176. Lynch PJ. Lichen simplex chronicus (atopic/neurodermatitis) of the anogenital region. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):8-19.
177. Raimer SS. The safe use of topical corticosteroids in children. *Pediatr Ann*. 2001 Apr;30(4):225-9.
178. Virgili A, Bacillieri S, Corazza M. Managing vulvar lichen simplex chronicus. *J Reprod Med*. 2001 Apr;46(4):343-6.
179. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol*. 2000 Aug;136(8):999-1006.
180. Weisshaar E. Successful treatment of genital pruritus using topical immunomodulators as a single therapy in multi-morbid patients. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(2):195-6.
181. Sarifakioglu E, Gumus II. Efficacy of topical pimecrolimus in the treatment of chronic vulvar pruritus: a prospective case series--a non-controlled, open-label study. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(5):276-8.



182. Goldstein AT, Parneix-Spake A, McCormick CL, Burrows LJ. Pimecrolimus cream 1% for treatment of vulvar lichen simplex chronicus: an open-label, preliminary trial. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64(4):180-6.
183. Aoki T, Kushimoto H, Hishikawa Y, Savin JA. Nocturnal scratching and its relationship to the disturbed sleep of itchy subjects. *Clin Exp Dermatol.* 1991 Jul;16(4):268-72.
184. Thorstensen KA, Birenbaum DL. Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus, and lichen simplex chronicus. *J Midwifery Womens Health.* 2012 May;57(3):260-75.

