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 inmunofluoresecencia 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). Dermatosis 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 vulvovaginogingival 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 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 diagnostico 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), hidroxicloroquina 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/dia; 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 postmenopaúsicas 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 terapeuticas 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. Actua 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 azatipoprina 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 metotrexate 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 metrotexate 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 refrectarias 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 antihistaminícos-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 interaccionar 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 péctico, 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 hidroxicloroquina (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, hidroxicloroquina, 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

Tabla 3: Algoritmo Terapéutico del Liquen Plano Vulvovaginal
1. LP erosivo (con lesiones erosivas eritematosas y dolorosas)

Primera Línea: Tratamiento tópico*
• 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
• Corticoides: Prednisona 0.5 a 1 mg/kg al día (en pauta corta de varias semanas)
• Antipalúdicos: Hidroxicloroquina 200-400 mg al día
• Inmunosupresores:
• Ciclosporina: 3 a 5 mg/kg al día repartidos en 2 dosis
  • 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
• Asintomático: no precisa tratamiento (control clínico) • Sintomático (prurito): antihistamínicos orales
2. LP hipertrófica (con lesiones hipertróficas muy pruriginosas)
Tratamiento tópico: • 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)

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 pacientes se diagnósticó 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 circulo vicioso se inicia por alteraciones en la vulva tales como: dermatitis de contacto, psoriasis, candidiasis crónica recurrente, situaciones de calor, sudoración, stress ….que 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 continúo, 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, ulceras 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 Estreptococo A y otras dermatopatías liquenifornes).

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 inhibidoras 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 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 exiten 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 tratamientros 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 circulo prurito-rascado. Se aconseja administrarlos por la noche.
Deben evitarse sedantes como la hidroxicína y difenhidramína 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 aumentándo 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 sístémicas 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 dermopatías 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 sclerosus in women. J R Soc Med. 1996 Dec;89(12):694-8.*
5. *Funaro D. Lichen sclerosus: 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 sclerosus and lichen planus. Dermatol Ther. 2010 Sep;23(5):523-32.*
8. *Meyrick Thomas RH, Kennedy CT. The development of lichen sclerosus 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 sclerosus and the Kobner phenomenon. Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):262-3.*
10. *Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosus 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 sclerosus 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 sclerosus 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 sclerosus. 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 sclerosus. 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 sclerosus. 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 sclerosus 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 sclerosus et atrophicus. Arch Dermatol Res. 1991;283(7):445-8.*
18. *Farrel AM, Millard PR, Schomberg KH, et al. An infective aetiology for lichen sclerosus: Myth or reality. Br J Dermatol. 1997;50:25.*
19. *Fung MA, LeBoit PE. Light microscopic criteria for the diagnosis of early vulvar lichen sclerosus: 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 sclerosus 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 sclerosus: 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 sclerosus 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 sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. Mod Pathol. 2011 Feb;24(2):297-305.*
25. *Dalziel KL. Effect of lichen sclerosus 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, Rodriguez 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 vulval 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 vulval 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 vulval lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. J Reprod Med. 1993 Jan;38(1):25-7.*
45. *Renaud-Vilmer C, Cavelier-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 sclerosis 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 vulval 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 vulval 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 Vilvar Dystrophies. 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. Vulvoscopia y trastornos epiteliales no neoplásicas de la vulva. Cursos Clínic de formación constinuada en Obstetricia y Ginecologia. Ginecologia 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 vulvovaginogingival 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-Carreon 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. *Sugerman 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 canalicular 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 vulval 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, Bacilieri 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.*

Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia