

Artigo de Revisão/Review Article

Líquen escleroso: revisão da literatura

Lichen sclerosus: revision of the literature

Pedro Vieira Baptista*, Sónia Duarte*, Daniela Freitas*, Ana Rosa Costa**, Jorge Beires***

Hospital de São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

ABSTRACT

Lichen sclerosus is a dermatologic disease, mainly of the perineal, and specially the vulvar area. It has an unknown ethiology and carries a risk of malignancy of 4-6%. This review focuses on the epidemiology, symptoms and treatment of the disease. Vulvar pathology is an often overlooked area of Gynecology and this article aims to highlight the importance of early diagnosis and treatment of lichen sclerosus.

Keywords: lichen sclerosus, vulva, vulvar pathology

INTRODUÇÃO

A classificação da patologia vulvar está ainda longe de ser de consensual, sendo partilhado por ginecologistas, dermatologistas, urologistas, pediatras e clínicos gerais. No intuito de uniformizar as classificações surgiu na década de 70 a *International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases* – ISSVD¹. Posteriormente, em 1996 é fundado o seu “ramo” europeu, o *European College for the Study of Vulval Disease* – ECSVD².

A classificação mais prática e aceite pela ISSVD e ISGYP (*International Society of Gynaecological Pathologists*)³ é aquela em que a patologia vulvar é

dividida em 3 grandes grupos: 1) patologia inflamatória não-neoplásica (tabela 1); 2) neoplasias vulvares intra-epiteliais (VIN); 3) patologia maligna.

A vulva é o local de manifestação, não só de patologia específica, mas também de outras que podem

Tabela 1. Adaptado das classificações da ISSVD e ISGYP⁵

Patologia inflamatória não-neoplásicas

1. Líquen escleroso
2. Hipertrofia de células escamosas
3. Outros
 - Líquen plano
 - Psoríase
 - Dermatite irritativa
 - Dermatite alérgica
 - Dermatite seborreica
 - Alterações 2^{árias} a infecções crónicas
 - Outras

* Interno Complementar de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital de São João

** Assistente Hospitalar de Ginecologia do Hospital de São João

*** Chefe de Serviço de Ginecologia do Hospital de São João

surgir noutros pontos do corpo. Contudo as lesões podem apresentar aspecto diferente quando se manifestam nesta área do corpo, com características tão especiais. Há ainda casos em que doenças sistémicas se manifestam a nível vulvar. Assim, existem classificações da patologia benigna da vulva bem mais extensas, mas menos operacionais⁴.

A designação de líquen, tão usada nesta classificação provém do termo grego *lichén*, que se traduz por “planta rastejante”. Os autores que a introduziram no léxico médico terão pretendido assim descrever o modo de “crescimento” destas lesões.

No tratado de Dermatologia de Juvenal Esteves, Poiares Baptista *et al* podemos encontrar uma definição concisa de “liquenificação”: “termo clássico usado para o aspecto de espessamento mais ou menos localizado em que se observa ampliação, com visibilidade imediata, do quadriculado normal da pele”⁶.

Muitas vezes, principalmente em textos de ginecologistas, há referência aos “três líquens”⁷: escleroso, plano e hipertrófico. Os dois primeiros eram os líquens atróficos e o último, o hipertrófico. Esta linguagem, ainda que prática, não é de todo a mais adequada.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

A primeira referência na literatura médica a esta patologia remonta aos finais do século XIX, sendo da autoria de Hallopeau⁷. Foi então considerado uma forma atrófica do líquen plano, pelo que este autor o designou por “*lichen plan atrophique*”. Esta teoria ainda hoje é considerada válida por alguns autores, baseando-se sobretudo na existência de líquens mistos (escleroso e atrófico)⁸.

Até 1976 grassaram na literatura denominações diversas, como *lichen plan scléru*, *kraurosis vulvae*, *leukoplakia*, *weissflecken dermatose*, *hypoplastic dystrophy*, *balanitis xerotica obliterans* (no caso de atingimento do prepúcio masculino), *lichen planus sclerosus et atrophicus*. A multiplicidade de denominações em pouco contribuiu para o aumento de conhecimento sobre a doença. Naquele ano, Friederich⁹ avança com a denominação de líquen escleroso, aceite pela ISSVD e que tem vingado desde então.

EPIDEMIOLOGIA

Trata-se de uma dermatose, com preferência pela pele da área genital masculina e feminina (com predileção por esta última, numa relação de 1:6,2-10¹⁸), mediada por linfócitos e de etiologia mal esclarecida.

A prevalência desta patologia está estimada em 1:300 a 1:1.000 mulheres^{10,11}. A verdadeira prevalência é desconhecida, não só pelo facto de a doença ser seguida e tratada por diversas especialidades, mas também porque muitos doentes não procuram ajuda e cerca de um terço serem assintomáticos (mais de metade, no caso das crianças). A incidência parece ser idêntica em todo o planeta, aparentemente sem preferências raciais. Alguns estudos apontam para que a incidência possa ser ligeiramente superior nos indivíduos de raça branca¹².

Pode ser diagnosticada em qualquer idade, embora se aponte uma curva bimodal: um pico pré-pubertário (7-15%) e o outro na pós-menopausa^{11,14}. A maior parte dos casos pré-pubertários ocorre em raparigas e é quase sempre limitado à região vulvovaginal; a incidência parece ser crescente¹⁵. Tradicionalmente, encontramos artigos referindo a total remissão da doença neste grupo, durante a puberdade; actualmente esse facto é posto em causa^{15,16}.

A apresentação mais frequente é a genital, mas pode aparecer extragenitalmente, isolada ou não, em 11% das mulheres¹⁷. Estas lesões extra-genitais, muitas vezes assintomáticas, podem também ser causa de prurido e ardor. Surgem mais frequentemente no tronco¹⁸.

ETIOPATOGENIA

A etiologia desta patologia está ainda longe de ser cabalmente explicada. São muitas as teorias propostas, pelo que serão abordadas de forma sumária. Um estudo encontrou como factores mais importantes o hábito de ingerir comida muito quente, estados de irritação ou ansiedade e paridade elevada, mas parece ser único e de pouco significado¹⁹!

Uma das teorias mais antigas é a de que haja um agente infeccioso envolvido. Os principais suspeitos apontados são a *Borrelia burgdorferi* e o HPV. A

Borrelia está actualmente excluída, pelo menos nos EUA – os estudos revelaram PCR positiva para esta bactéria em doentes com morfeia e líquen escleroso, oriundos de países europeus ou asiáticos, mas não nos americanos. Os autores concluíram que: ou a Borrelia não está envolvida na etiologia destas patologias ou existe um serotipo capaz de provocar estas doenças, mas que este não se encontra nos EUA^{20,21}.

O papel do HPV é igualmente controverso; em crianças com LE foi encontrado um número significativo de mães (46,9%)^{22,23} com alterações na citologia cervical. Estudos em mulheres menopáusicas²⁴ encontraram HPV de alto risco oncogénico em parte das mulheres com LE, mas não em todas. O grupo com HPV pode ser aquele em que há maior progressão para VIN e/ou carcinomas vulvares. Se de facto houver envolvimento deste vírus, possivelmente assistiremos a uma diminuição da incidência de LE, com a introdução das vacinas.

Não há dúvidas quanto à existência de um risco familiar. Estão descritos na literatura casos de LE em mãe e filha, pai e filho¹⁸, entre irmãs gémeas (monozigóticas³⁶ e dizigóticas³⁷) e não gémeas¹⁴. Este dado não permite excluir uma fonte infecciosa (partilha de factores ambientais), mas leva-nos a pensar numa causa genética (ou interacção desta com qualquer estímulo ambiental). Os fenómenos auto-ímmunes surgem frequentemente associados ao LE, o que mais uma vez nos leva a cair no campo da genética e hereditariedade.

Num estudo recente²⁵, foi demonstrado que o HLA DRB112 e os seus associados (DRB112/DQB10301/04/09/010) aumentam o risco de LE e que, pelo contrário, este é diminuído pelos HLA DRB10301/04 e seus associados (DRB10301/04/DQB10201/02/03). Não foi encontrada correlação entre HLA e localização, progressão ou resposta ao tratamento. Outros estudos^{26, 27, 28} encontram correlações com HLA A29, B08, B18, B44, DQ7, DQ8 e DQ926.

O papel das citocinas é ainda mais difícil de avaliar, havendo algum suporte para pensar que a IL-1²⁹ e o seu receptor possam estar envolvidos neste fenómeno, bem como noutras patologias habitualmente relacionadas com auto-ímmunidade (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, diabetes *mellitus* insulino-dependente,

doença de Graves, alopecia *areata*^{29, 31}). A IL-1 tem um efeito anti-inflamatório; a sua diminuição ou um aumento do seu receptor induzem um ambiente pró-inflamatório. O receptor da IL-1 pode inclusivamente ser um marcador da gravidade e curso da doença³⁰.

Em séries mais limitadas, foi encontrado um aumento de diversas outras citocinas, salientando-se a IL-10³³.

O infiltrado linfocítico encontrado em biópsias revela habitualmente um predomínio de linfócitos T monoclonais CD4+, linfócitos B e células dendríticas CD1a+³², associados a uma escassez de linfócitos T CD3+³³ - o que parece fruto de uma exposição prolongada a um antigénio, para o qual não há candidatos até à data. Esta conjugação de células imunitárias, associada ao efeito das citocinas é uma das prováveis explicações para as alterações cutâneas.

O papel dos proto-oncogenes e genes supressores tumorais é polémico. O mais investigado é o p53^{34,35}, variando as posições dos autores entre o facto de o seu aumento poder ser o indício que estamos perante uma verdadeira lesão pré-maligna (e tanto mais avançada quanto maior o número de células p53 positivas) e a posição de que este é apenas um marcador de *stress*, neste caso, de hipo-oxigenação, vasculite e inflamação dos tecidos. As implicações do p53 na clínica são, neste momento, nulas. Poderá um dia deixar o campo experimental, se a primeira posição provar ser correcta.

Desde cedo a etiologia do líquen escleroso foi atribuída ou, pelo menos, relacionada com as hormonas sexuais. Há primeira vista, toda a explicação parece ter que passar por aí: a curva de distribuição é bimodal e ambos os picos coincidem com fases de hipoestrogenismo e, habitualmente, há melhoria franca dos sinais e sintomas durante a puberdade.

Esta teoria começa a cair por terra com diversas constatações: não há variação das queixas ao longo do ciclo, nomeadamente, durante o cataménio; os dados são incertos em relação ao que acontece durante a gravidez; os contraceptivos hormonais e a terapêutica hormonal não têm qualquer papel na prevenção nem na evolução da doença.

Há relatos de LE surgido durante a gravidez¹⁸, bem como relatos de melhoria. Praticamente unânime, é o facto de que um parto vaginal é quase sempre possível.

Os androgénios foram também implicados e daí a fundamentação do tratamento, actualmente histórico, com propionato de testosterona. Os tecidos vulvares têm de facto um trofismo mais dependente dos androgénios do que dos estrogénios, em oposição aos vaginais. Foram aventadas diversas hipóteses: níveis baixos de testosterona circulante, défices de 5 α -reductase e diminuição do número de receptores androgénicos^{39,40}. A teoria mais consistente parece ser a última e explicaria o motivo da ineficácia dos androgénios tópicos.

Recentemente, foi descrito um caso de LE surgindo num transexual, em tecido oriundo do escroto. Possivelmente uma mera coincidência, mas mais uma vez faz repensar o papel das hormonas⁵¹...

As descrições de LE surgido pós-traumatismo (radioterapia⁴¹, queimadura^{42,43,44}, margens de vulvectomia⁴⁵) surgem igualmente na literatura. Não pode ser posta de parte a existência de um conjunto de factores locais capazes de despoletar o aparecimento das lesões. Só assim se explica que mais frequentemente surja na região genital, bem como a recidiva em enxertos miocutâneos⁴⁶. A vulvectomia não pode ser considerado um tratamento adequado, não só pela sua agressividade, como pela já referida recorrência da doença e mesmo surgimento de carcinomas vulvares⁴⁷ - mais uma vez sugerindo o efeito de factores locais.

O fenómeno de Koebner, descrito em 1872, trata-se do desenvolvimento de lesões isomórficas na pele saudável, sujeita a traumatismo, em indivíduos que apresentam doenças cutâneas⁴⁸. A sua ocorrência é mais frequentemente associada à psoríase, mas pode surgir associada ao vitiligo, líquen plano e líquen escleroso, entre outros. O médico deve estar ciente deste fenómeno para poder aconselhar o seu doente, nomeadamente quando se pensa em intervenções cirúrgicas.

Há descrições, ainda que esporádicas, de LE extragenital seguindo as linhas de Blaschko^{49,50}; uma das possíveis explicações para esse fenómeno é o facto de se tratarem de zonas mais expostas ou susceptíveis a traumatismo. Poderia assim tratar-se de um fenómeno de Koebner muito particular.

Independentemente da etiopatogenia do LE, o resultado final é uma diminuição marcada das fibras

elásticas, associada e uma destruição da matriz e das membranas basais (diminuição, essencialmente, do colagénio IV⁵³). Os neutrófilos produzem elastase que leva à degradação das fibras elásticas, enquanto que o aumento da tenescina e fibronectina, produzidas pelos queratinócitos, fibroblastos⁵⁵ e células endoteliais⁵³, estimulam a produção de metaloproteases. Este aumento leva à referida degradação da matriz e membranas basais⁵². Os auto-anticorpos anti-proteína membranar-1 estão presentes em cerca de 80% destas doentes⁵⁵.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico destas entidades nem sempre é fácil, não só pela sua complexidade, como também por ser um terreno partilhado por várias especialidades. Não só há dificuldades no diagnóstico, como muitas vezes o tratamento não é o mais desejável. Há que mitigar a crença que tudo se resolve com qualquer corticoide e em qualquer posologia...

A história familiar pode ser de algum interesse uma vez que, como já referido, há vários casos registados entre familiares, tanto em linha vertical como horizontal^{14,18,36,37}. Ainda que um diagnóstico de líquen num familiar possa ser sugestivo, não é de todo patognomónico.

Outro facto prende-se com a presença de fenómenos ou doenças auto-imunes nos familiares. Os diversos estudos apontam para uma incidência destes nos familiares de primeiro grau oscilando entre os 21 e os 56%^{56,57} - o que é superior ao encontrado nos próprios doentes⁵⁷.

Os achados mais frequentes, tanto nos doentes, como nos seus familiares são o vitiligo, *alopecia areata* e patologia tiroideia. Menos frequentemente, podem ser encontrados: *diabetes mellitus*, anemia perniciosa, penfigóide cicatricial ou pênfigo das mucosas (incluindo a doença mucossinequante de Lobart-Jacob)⁵⁹, cirrose biliar primária, lúpus eritematoso sistémico, *lupus panniculi* e polimialgia reumática⁵⁶.

A percentagem de doentes com presença assintomática de auto-anticorpos é muito superior à daqueles que apresentam fenómenos auto-imunes. Considerando apenas os anticorpos anti-células parietais e tiroideias, a percentagem de casos ronda os 40%⁵⁸.

Regra geral, as doentes apresentam-se na consulta referindo prurido ou ardor vulvar e/ou peri-anal, com maior ou menor tempo de evolução. Os casos assintomáticos são também possíveis. Já observámos um caso de líquen escleroso associado a carcinoma vulvar vegetante, tendo sido a sua presença que levou a procurar ajuda (Fig 1). Na maior parte dos casos assintomáticos, as lesões traduzem doença inactiva - vestigial de um LE pré-pubertário, por exemplo.



Fig. 1. Carcinoma da vulva associado a LE

Habitualmente, as queixas de prurido ou ardor são referidas como mais intensas no período nocturno³⁸.

Dispareunia e vulvodinia são também sintomas possíveis, mas não muito frequentes.

Nas crianças podem ser referida disúria e obstipação ou defecação dolorosa.

Podem ser referidas perdas hemáticas vulvares ou peri-anais, quando há fissuração da pele – situação mais frequente nas crianças e que levanta dificuldades de diagnóstico diferencial com o abuso sexual.

Ao exame objectivo podemos encontrar envolvimento da vulva, associado em 30% dos casos a envolvimento peri-anal³⁸. Neste caso pode estar presente a típica lesão “em 8” ou “em fechadura”.

A mucosa vaginal está poupada (um dado muito importante no diagnóstico diferencial com o líquen plano); nalguns casos pode haver um envolvimento subtil da mucosa a nível das transições muco-cutâneas. O envolvimento perineal é tipicamente simétrico.

As lesões típicas são pápulas rosadas ou cor de marfim, de aspecto e dimensões regulares. Com o

passar do tempo e evoluir da doença, estas pápulas podem coalescer e levar à formação de placas. Nesta fase pode perder-se um pouco a definição dos bordos da lesão.

Podem existir úlceras ou fissuras, por vezes associada a áreas hemorrágicas, podendo ser causa de dispareunia.

Numa fase inicial é raro um aspecto atrófico, mas com a evolução da doença, o mais provável é que este aspecto venha a predominar. A atrofia é habitualmente mais marcada a nível dos pequenos lábios e clitóris, podendo levar ao seu total apagamento. O resto da pele apresenta um aspecto atrofiado, brilhante e frágil, facilmente estaladiça. A perda de pigmentação é característica, podendo levar a dificuldades diagnósticas com o vitiligo; parece estar relacionada com a diminuição da produção de melanina, bloqueio da transmissão dos melanossomas para os queratinócitos ou perda de melanócitos.

Menos frequentemente podem surgir zonas de hiperqueratose. Dado serem lesões associadas a prurido crónico, podem encontrar-se zonas de hipertrofia de células escamosas.

Havendo apagamento dos pequenos lábios, é de esperar que as doentes refiram alterações do jacto urinário, à semelhança do que acontece pós-vulvectomia.

O clitóris é uma estrutura frequentemente atingida, podendo encontrar-se desde um mero edema até fimoses, passando pela formação de pseudoquistos esmegmáticos.

O estreitamento do intróito pode estar presente, mas é uma raridade. Pode tornar o coito vaginal extremamente doloroso ou mesmo impossível, o mesmo acontecendo quando há coalescência dos pequenos lábios. Adicionalmente, a coalescência pode provocar dificuldades miccionais.

O aspecto das lesões pode ser alterado pela sobre-infecção, que frequentemente acontece. Ao exame objectivo também podemos ser surpreendidos pela presença de lesões neoplásicas.

O envolvimento extra-genital não é frequente; em cerca de 80% dos casos é exclusivamente anogenital⁶⁰. O envolvimento extragenital isolado é de apenas 2,5%⁶¹. O envolvimento da face e couro cabeludo são

extremamente raros e o da mucosa oral muito pouco frequente (levantando problemas de diagnóstico diferencial com o líquen plano e a morfeia). As regiões mais frequentemente afectadas são o tórax, pescoço, axilas, cotovelos, antebraços, zona intermamária e nádegas. Habitualmente estas lesões são assintomáticas.

O envolvimento ungueal é mais típico da psoríase e do líquen plano, mas há casos de LE em que se encontraram lesões nesta localização⁶⁰.

O diagnóstico é essencialmente clínico e o quase-aforismo “lesão vulvar é para biopsar” passou a ser histórico. A biópsia só muito raramente tem indicação nas crianças; nos adultos pode ter interesse se dúvidas para além do razoável, se má resposta ao tratamento (após exclusão de má adesão à terapêutica) ou quando houver suspeita de VIN ou carcinoma.

Optando-se pela biópsia, esta deve ser feita na lesão de “pior” aspecto, se possível na sua zona de transição para pele de aspecto são. É lícito que uma mesma lesão possa ser biopsada várias vezes ao longo do tempo.

A exclusão de doenças auto-imunes não é consensual. Poderá ser boa prática avaliar a função tiroideia. O interesse do doseamento sistemático da vitamina B12 e a da pesquisa de ANAs é duvidoso.

COMPLICAÇÕES

Quase todas as complicações foram já referidas no ponto anterior, uma vez que muitas vezes são estas que levam as doentes a procurar ajuda.

A complicação mais frequente é, provavelmente a infecção. Ainda que as bacterianas sejam frequentes, a fúngica impera. Estão reunidas múltiplas condições para que se dê este fenómeno salientando-se a presença de soluções de continuidade e o uso frequente de corticóides.

As alterações anatómicas constituem um outro grande grupo de complicações. Inclui a coalescência dos pequenos lábios, com consequentes alterações miccionais e dispareunia. No clitóris podem ser encontrados pseudoquistos esmegmáticos e fimose. A estenose do intróito é um acontecimento felizmente raro, mas que pode ser causa de perturbações sexuais, indo da dispareunia à total impossibilidade de coito.

Nalguns casos pode ser encontrada vulvodinia ou apareunia, que se podem manter mesmo após remissão das lesões cutâneas.

O prurido crónico, a eventual vulvodinia, a dependência dos corticóides, as alterações anatómicas, o desconhecimento em relação à doença podem levar a graves perturbações psicológicas. O impacto psicológico da doença está bem patente na quantidade de *sites* de apoio que é possível encontrar na *Internet*.

A complicação mais séria e mais temida é a malignização. A maior parte das séries estimam este risco em 4-6%¹¹, enquanto que outras apontam valores tão altos como 47%⁶³. Os primeiros números remontam a 1971 e são desde então citados em quase todos os artigos e tratados. As séries posteriores parecem estar bastante exageradas e, provavelmente enviesadas. Na realidade, até é de esperar que o risco possa ser menor, uma vez que o LE é uma patologia sub-diagnosticada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial nem sempre é fácil, mas habitualmente é possível, com uma história clínica e um exame cuidados. No caso das crianças, nunca é demais salientar a importância de excluir a hipótese de abuso sexual.

A lista de diagnósticos apresentada por diversos autores é longa, incluindo acrodermatite crónica atrófica, albinismo, anetoderma, atrofoderma de Pasini e Pierini, doença de Bowen, doença de Paget extramamária, “*graft versus host disease*”, hipomelanose gutata idiopática, leucoplasia oral, líquen nítido, líquen plano, lúpus eritematoso discóide, atrofia macular, morfeia, carcinoma de células escamosas, tinha versicolor, vitiligo, VIN e psoríase⁶⁴.

De entre estas, algumas parecem-nos ser de maior relevo, seja pela maior frequência de as encontrarmos na prática clínica, seja por levantarem maiores dificuldades diagnósticas. Dedicamos algumas linhas àquelas que incluímos nestes grupos.

A entidade que provavelmente levanta maior dificuldade é o líquen plano. Atinge sobretudo mulheres entre os 20 e os 60 anos^{65,66}. O envolvimento da cavidade oral é mais frequente do que o genital; um estudo recente estima que 57% das mulheres com líquen plano da cavidade oral tenham igualmente

envolvimento genital⁶⁶. Aquando do envolvimento da cavidade oral, há que pensar nesta hipótese, num Síndrome de Behçet ou em morfeia.

Outra característica que pode permitir o diagnóstico diferencial entre LE e LP é que neste há frequentemente envolvimento vaginal e até cervical.

O aspecto macroscópico é muito variável, podendo ir desde um envolvimento moderado dos pequenos lábios e vestíbulo até ao total apagamento das estruturas vulvares e estenose severa do intróito vaginal. Assim, o aspecto macroscópico isolado da vulva dificilmente poderá permitir fazer o diagnóstico diferencial. Já a associação a lesões orais, vaginais e/ou cervicais e corrimento vaginal aponta com grande probabilidade para um LP.

A biópsia permite quase sempre fazer a distinção entre ambas as entidades, contudo raramente se porá tal necessidade. Nalguns casos as características de ambas as entidades podem sobrepor-se de tal forma, que seja preferível falar de uma forma mista.

O vitiligo caracteriza-se pela despigmentação total ou parcial de determinadas áreas de pele – podendo ter localização vulvar e/ou perineal e assim simular LE. Surge frequentemente associado a doenças ou fenómenos auto-imunes⁶⁷. A idade média de aparecimento ronda os 20 anos e pode haver história familiar de vitiligo. A pele apresenta textura normal e ausência de sinais inflamatórios. Não há prurido associado. Um simples exame objectivo e a história clínica permitem o diagnóstico diferencial e assim uma adequada referência ao dermatologista.

O diagnóstico de psoríase é habitualmente fácil, mesmo para os clínicos menos habituados a lidar com patologia dermatológica. A localização e o aspecto das lesões permitem o diagnóstico na maior parte dos casos; já as formas menos típicas podem não ser diagnosticadas ou sê-lo erradamente. O envolvimento genital pode ter diagnóstico fácil ou não; pode ser isolado ou associado a localizações extra-genitais – neste último caso habitualmente tratando-se de psoríase inversa (axilas, regiões inguinais, sulcos submamários, nádegas e genitais; lesões lisas, macias e muito vermelhas)⁶⁸.

São muito raras queixas de prurido ou ardor, excepto nos casos de psoríase inversa isolada. A história familiar

pode ser preponderante para que se possa pensar neste diagnóstico.

O panorama complica-se um pouco quando se coloca a hipótese de estarmos perante um VIN ou um carcinoma vulvar. Perante esta suspeita, a indicação para biópsia torna-se mandatária. Uma lesão cujo aspecto seja suspeito deve ser biopsada, ainda que já o tenha sido no passado e o resultado tenha sido negativo para VIN/carcinoma.

HISTOLOGIA

A descrição dos aspectos histológicos do LE remonta a 1892⁵². Um diagnóstico histológico implica que tenha havido uma biópsia ou vulvectomy. Se a última tem indicações muito precisas para ser realizada, a outra deve também seguir critérios, como já referido.

A epiderme pode ter espessura diminuída, normal ou aumentada (mais frequentemente diminuída; quando espessada, habitualmente estamos perante casos graves); apresenta-se hiperqueratósica. As junções dermo-epidérmicas estão aplanadas e abaixo delas encontra-se uma banda homogénea de colagénio. Pode haver áreas focais de infiltrado linfocitário, plasmocitário e histiocitário, adjacentes à junção dermo-epidérmica.

A derme encontra-se edemaciada. Os vasos sanguíneos e linfáticos apresentam-se dilatados e fissurados, formando-se assim pequenos hematomas^{38,52}.

Nos casos muito iniciais, podem encontrar-se apenas infiltrados linfocitários dispersos e hiper ou paraqueratose nos *ostia* foliculares⁶⁹.

TRATAMENTO

O LE é uma doença incurável, porém tratável. Historicamente, o seu tratamento tem sido feito de diversas formas, mais ou menos empíricas. A sua eficácia é controlada sobretudo pelo relato das doentes e pelo aspecto macroscópico das lesões. Uma resposta à terapêutica traduz-se igualmente por uma reversão ou melhoria dos aspectos histológicos – contudo, não é prática habitual submeter as doentes a biópsia, com o intuito de avaliar a resposta à terapêutica.

Dada a cronicidade da doença e as frequentes recrudescências, para que a relação médico-doente funcione,

é importante fornecer informação adequada. Regra geral, as doentes compreendem e aceitam a situação quando lhes é explicada. Devemos transmitir informação adequada ao nível socio-cultural da doente e, se este o permitir, recomendar que pesquise informação adicional na *Internet* e que consulte os *sites* dos diversos grupos de apoio (<http://www.lichensclerosus.org/>, por exemplo). O saber que não se tratam das únicas e o conhecimento de experiências idênticas parece ser muito vantajoso.

Habitualmente, facilitamos o acesso destas doentes, permitindo que recorram à consulta independentemente de terem marcação ou não; se dificuldades por conflito entre os horários laborais e de consulta, por vezes, recorrem ao Serviço de Urgência; nalguns casos cedemos o número de telefone. Constatamos que estas doentes se sentem muito mais apoiadas com estas medidas e que, apesar desta facilitação do acesso, têm a preocupação de não “abusar”.

Grande parte das mulheres questionam se há risco acrescido de neoplasia. É importante não esconder a sua existência, mas ao mesmo tempo tranquilizá-las.

Os objectivos do tratamento incluem o alívio dos sintomas, prevenir as deformações anatómicas (não esquecer que as cicatrizes são irreversíveis) e, teoricamente, a transformação maligna. O interesse do tratamento, nas assintomáticas é discutível⁷⁰. O tratamento padrão, durante longos anos, foi a testosterona tópica⁷¹. No princípio dos anos 90⁷² começaram a surgir relatos de sucesso com corticóides potentes. A mais antiga comparação directa ente testosterona e corticóides tópicos que encontramos remonta a 1992⁷³, dando franca vantagem a estes últimos – não só ao nível de resultados, bem como de efeitos secundários.

Encontram-se na literatura referências a múltiplos tratamentos com interesse nulo ou reduzido: resoquina⁷⁴, cloroquina⁷⁵, hidroxiclороquina⁷⁶, para-aminobenzoato de potássio⁷⁷, ciclosporina⁷⁸, calcipotriol⁷⁹, oxatomida⁸⁰, tretinoína⁸¹, progesterona entre outros.

O padrão actual é o tratamento com corticóides tópicos de elevada potência (classe I) – a maioria dos estudos foram realizados com propionato de clobetasol. Os corticóides têm efeito anti-inflamatório, antipruriginoso e vasoconstritor, não havendo estudos a comprovarem vantagem de um corticóide sobre outro, desde que pertencentes à mesma classe⁵².

Deve ser dada preferência às formulações em pomada e não em creme por dois motivos: são mais oclusivos e menos alergénicos⁵².

Não há consenso quanto ao melhor esquema a seguir. De uma pesquisa aturada, propomos o seguinte, que temos usado com bons resultados:

MÊS 1	MÊS 2	MÊS 3
1 aplicação <i>id</i> a cada 2 dias	1 aplicação seguidos/semana	1 aplicação 2 dias
MÊS 4	MÊS 5	MÊS 6
1-2 aplicações/semana ou em SOS		

Este esquema pode ser feito com qualquer corticóide de classe I, sendo o mais utilizado o propionato de clobetasol a 0,5 mg/g (*Dermovate*[®] pomada 30 mg). No primeiro mês devem fazer uma aplicação diária; no segundo mês em dias alternados e no 3º uma aplicação em dois dias seguidos da semana. No meses 4 a 6 propõe-se 1 a 2 aplicações por semana ou em SOS, preferencialmente não excedendo as duas aplicações semanais. Neste período pode ser mantido o clobetasol ou experimentado um corticóide mais fraco (classe V), como por exemplo valerato de betametasona (*Vabeta*[®] pomada, por exemplo).

Nos dias em que não usem corticóides, devem ser estimuladas a usar emolientes (*Halibut*[®], *Mytosil*[®], *Bepanthene*[®], parafina líquida, etc). O seu uso pode ser liberal e, regra geral, não tem contra-indicações. Não só ajudam na cicatrização, como protegem estes tecidos fragilizados.

Após estes seis meses, recomenda-se o tratamento em SOS, usando para isso a dose mínima que se comprovou anteriormente ser capaz de controlar os sintomas. Podem ser mantidos os emolientes sem qualquer prejuízo, excepto, se surgirem alergias.

Não devem ser usados mais de 30 g de pomada em cada três meses. A maioria das doentes não gastam mais do que 30-60 g num ano³⁸. A maneira mais fácil de fazer esse controlo, na consulta, é perguntar quantas bisnagas gastam por ano – uma bisnaga tem 30 g de produto.

Os corticóides tópicos são, habitualmente, bem tolerados. Doses elevadas e por períodos prolongados,

umentam a probabilidade de efeitos secundários: sensação de queimadura, irritação cutânea, secura da pele, maceração, hipopigmentação, atrofia⁵² e infecções bacterianas e fúngicas. Parte do bem-estar destas mulheres também passa pela identificação e tratamento dessas infecções – que deve ser realizado de uma forma muito liberal. São raras as interferências dos corticóides com a função supra-renal.

Não há lugar para o uso de corticóides sistémicos, mesmo nos casos mais graves.

O mesmo esquema, com as mesmas dosagens é aplicável na população pediátrica⁸³, embora pareça sensato usar corticóides menos potentes logo que os sintomas estejam controlados.

No caso de falha do tratamento com corticóides, há que colocar várias hipóteses: não cumprimento da prescrição; resposta, mas disestesia ou infecção secundária; alergia ou queixas decorrentes das alterações cicatricais.

Os cuidados gerais aplicáveis em quase todas as patologias vulvares são também aplicáveis nestes casos: uso de roupa interior branca, de algodão; uso de roupas largas, de preferência saias; não usar roupa interior durante a noite; evitar o uso pensos higiénicos; usar sabão neutro na higiene íntima ou até apenas água na região vulvar e evitar coceira. O prurido é habitualmente mais intenso à noite e, muitas vezes, pode ser minorado com a prescrição de anti-histamínicos.

No caso de vulvodinia ou vestibulodinia intensas pode ser útil prescrever anestésicos locais (lidocaína 5% - *Xylocaína*[®], por exemplo), principalmente se associada a dispareunia⁸⁴. Podem também ser úteis os antidepressivos e anticonvulsivantes. Como medidas gerais, a evicção de espinafres, feijões, amendoins, chocolate e chá, a fim de diminuir a produção de cálcio, parece ser uma medida eficaz⁸⁴. As técnicas de “*biofeedback*” e de fisioterapia podem ter grande eficácia.

Se com as medidas anteriormente referidas não se controlarem as queixas álgicas ou se houver prurido muito intenso, pode ser ponderada a injeção de corticóides associados a anestésicos locais nos pontos dolorosos, a cada 3 a 6 meses.

No caso de mulheres com estenose do intróito, menopáusicas ou com vulvodinia (frequentemente

associada a vaginismo), pode ser aconselhável o uso de lubrificantes (*Ginix*[®], *Hyalogin*[®], etc) e/ou anestésicos locais (*Xylocaína*[®]).

Na nossa prática, temos avaliado as doentes ao fim de um, três, seis e doze meses após a visita inicial (consultas programadas) e sempre que necessário. A partir daí, uma a duas vezes por ano.

Nos casos resistentes ao tratamento com corticóides ou em que haja intolerância, temos a hipótese de recorrer aos retinóides orais e imunossuppressores tópicos.

No primeiro grupo incluem-se o etretinato (não disponível entre nós), a acitretina (*Neotigason*[®] comprimidos 10 e 25 mg) e a isotretinoína (*Roaccutan*[®] comprimidos de 10 e 20 mg e *Isoprotil*[®] 8 e 16 mg)

Preconiza-se o uso da acitretina^{85,86,87} por via oral na dose de 25 a 50 mg/dia. Trata-se de um fármaco altamente teratogénico, pelo que, se usado em mulheres em idade fértil tem que se ter especial cuidado com a contraceção, por um período até dois anos após a última toma. Dado o elevado risco de teratogenicidade, quem tomar este fármaco está impossibilitado de doar sangue. A dose inicial deve ser de 25 a 30 mg, aumentando de acordo com a necessidade, mas não excedendo os 75 mg. Durante o tratamento, as doentes devem ter vigilância médica apertada, especialmente em relação à função hepática. O tratamento deve ser suspenso quando a resolução das queixas for considerada suficiente.

A isotretinoína⁶⁴ deve ser usada na dose de 0,5-1,0 mg/Kg/dia e por um período previsível de 4 a 6 meses. Implica igualmente monitorização apertada das doentes e cuidadosa contraceção.

Mais recentemente têm sido usados com sucesso os imunossuppressores tópicos: tacrolimus^{88,89,90} (*Protopic*[®] 0,3 e 1 mg/g) e o pimecrolimus^{91,92} (*Elidel*[®] 10 mg/g). São comprovadamente eficazes, apesar de não haver concordância na literatura em relação às posologias e duração do tratamento. Alguns estudos apontam para a sua eficácia e segurança em crianças⁹². Não causam atrofia da pele e, como principal efeito secundário, têm a sensação de queimadura no local de aplicação.

A hipótese da eficácia dos antibióticos foi levantada em virtude da possível associação com infecções por

Borrelia. Recentemente, Shelley⁹³ obteve bons resultados ao tratar doentes refractários aos corticóides com antibióticos (penicilina e/ou cefalosporinas). Pode ser uma hipótese a considerar em doentes refractários a outros tratamentos, mas não nos parece que deva ser uma escolha de primeira linha.

Outras hipóteses têm surgido na literatura, com algum sucesso: psoraleno-UVA (PUVA)^{94,95} e ultrassons⁹⁶. A própria medicina tradicional chinesa tem a sua abordagem específica para estes problemas, através de acupuntura^{97,98}.

A cirurgia não é um procedimento de escolha, dado que a recorrência é praticamente sistemática, mesmo após vulvectomy. Assim, nos dias de hoje está reservada para as complicações, como sinéquias, pseudoquistos e estenoses do introito⁵². Alguns autores têm recorrido ao laser⁹⁹ e à crioterapia¹⁰⁰, mas os dados disponíveis são escassos e inconsistentes.

Por último, e em jeito de conclusão, parece-nos que o tratamento destas situações passa muito por uma boa relação médico-doente. O impacto de qualquer patologia vulvar é elevado, não só na esfera sexual como na social. Em muitos casos poderá ser útil a referência a um psicólogo ou psiquiatra. Este último poderá ter a vantagem de poder colaborar com o ginecologista em relação à prescrição de antidepressivos.

BIBLIOGRAFIA

1. www.issvd.org
2. www.ecsvd.org
3. www.isgyp.com
4. Maclean AB. Are "non-neoplastic" disorders of the vulva premalignant? Cancer and Pre-cancer of the Vulva, Luesley DM (ed). Arnold, London, 2000:74-85.
5. Kurman RJ. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994:46
6. Esteves JA, Póiares Baptista A, Rodrigo FG, Marques Gomes MA, *Dermatologia*. 2ª edição, Fundação Calouste Gulbenkian, 1992
7. Foster DC, *Vulvar disease*. Obst Gynec; 100 (1), 2002, 145-163
8. *Henri Hallopeau (1842-1919)*. JAMA 1969 Mar 31; 207:2431-2
9. Holmes SC, Burden AD. *Lichen sclerosis and lichen planus: a spectrum of disease? Report of two cases and review of the literature*. Clin Exp Dermatol May 1998; 23(3):129-31
10. Friedrich EG Jr. *Lichen sclerosis*. J Reprod Med 1976 Sep; 17:147-54
11. Wallace HJ, *Lichen sclerosis et atrophicus*, Trans St John's Dermatol Soc. 1971; 57:9-30
12. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. *Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice*. J Reprod Med Jul 2005; 50(7):477-80
13. Funaro D. *Lichen sclerosis: a review and practical approach*. Dermatol Ther 2004;17(1):28-37
14. Bohl, TG. *Overview of vulvar pruritus thorough the life cycle*. Clinic Obstet Gynec, vol 48 (4), 786-807
15. Powell J Wojnarowska F. *Childhood vulvar lichen sclerosis: an increasingly common problem*. J Am Acad Dermatol 2001 May;44:803-6
16. Powell J, Wojnarowska F. *Childhood vulvar lichen sclerosis. The course after puberty*. J Reprod Med Sep 2002; 47(9):706-9
17. Thomas RH Ridley CM McGibbon DH et al. *Anogenital lichen sclerosis in women*. J R Soc Med 1996 Dec; 89:694-8
18. Preciado MM, Almeida JD, Romo EM. *Liquen escleroso y atrófico extragenital*. Rev Cubana Med 2003;42(2)
19. Tang GX, Wu X, Chen JP, Zhou BS. *Study on the risk factors of 100 cases with vulvar dystrophy*. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Oct 2003; 24(10):932-4
20. Weide B, Walz T, Garbe C. *Is morphea caused by Borrelia burgdorferi? A review*. Br J Dermatol Apr 2000; 142(4):636-44
21. Ozkan S, Atabay N, Fetil E, Erkizan V, Günes AT. *Evidence for Borrelia burgdorferi in morphea and lichen sclerosis*. Int J Dermatol Apr 2000; 39(4):278-83
22. Powell J, Strauss S, Gray J, Wojnarowska F. *Genital carriage of human papilloma virus (HPV) DNA in prepubertal girls with and without vulval disease*. Pediatr Dermatol; 20(3):191-4
23. Drut RM, Gómez MA, Drut R, Lojo MM. *Human papillomavirus is present in some cases of childhood penile lichen sclerosis: an in situ hybridization and SP-PCR study*. Pediatr Dermatol; 15(2):85-90
- Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, et al. *Analysis of clonality and HPV infection in benign, hyperplastic, premalignant, and malignant lesions of the vulvar mucosa*. Am J Clin Pathol Aug 2004;122(2):266-74
25. Gao XH, Barnardo MC, Winsey S, Ahmad T, Cook J, Agudelo JD, Zhai N, Powell JJ, Fuggle SV, Wojnarowska F. *The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosis in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosis, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosis*. J Invest Dermatol Nov 2005;125(5):895-9
26. Sentürk N, Aydin F, Birinci A, Yildiz L, Cantürk T, Durupinar B, Turanlı AY. *Coexistence of HLA-B*08 and HLA-B*18 in four siblings with Lichen sclerosis*. Dermatology 2004;208(1):64-6
27. Purcell KG, Spencer LV, Simpson PM. *HLA antigens in lichen sclerosis et atrophicus*. Arch Dermatol. 1990; 126:1043-1045
28. Powekk J, Wojnarowska F, Winsey S. *Lichen sclerosis premenarche: autoimmunity and immunogenetics*. Br J Dermatol. 2000;142:481-484.
29. Thomas Kamradt and Avrión Mitchison. *Triggering the immune response by proinflammatory cytokines*. J. Biosci, 22 (3), 1997:399-405.
30. Clay FE, Cork MJ, Tarlow JK, Blakemore AI, Harrington CI, Lewis F, Duff GW. *Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosis*. Hum Genet Oct 1994; 94(4):407-10
31. Laurincová B. *Interleukin-1 family: from genes to human*

- disease. Acta Univ. Palacki. Olomuc.,143, 2000;19-29.
32. Regauer S. *Immune dysregulation in lichen sclerosus*. Eur J Cell Biol Mar 2005;84(2-3):273-7
 33. Tchorzewski H, Rotsztein H, Banasik M, Lewkowicz P, G³owacka E. *The involvement of immunoregulatory T cells in the pathogenesis of lichen sclerosus*. Med Sci Monit Jan 2005; 11(1):CR39-43
 34. Ben-Hur H, Ashkenazi M, Huszar M, Gurevich P, Zusman I. *Lymphoid elements and apoptosis-related proteins (Fas, Fas ligand, p53 and bcl-2) in lichen sclerosus and carcinoma of the vulva*. Eur J Gynaecol Oncol 2001;22(2):104-9
 35. Liegl B, Regauer S. *p53 immunostaining in lichen sclerosus is related to ischaemic stress and is not a marker of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (d-VIN)*. Histopathology 2006 Feb; 48:268-74
Meyrick Thomas RH, Kennedy CT. *The development of lichen sclerosus et atrophicus in monozygotic twin girls*. Br J Dermatol 1986 Mar;114:377-9
 37. Cox NH, Mitchell JN, Morley WN. *Lichen sclerosus et atrophicus in non-identical female twins*. Br J Dermatol 1986 Dec;115:743
 38. Neill SM, Tatnall FM, COX NH. *Guidelines for the management of lichen sclerosus*. British Journal of Dermatology 2002; 147:640-649
 39. Carlson JA, Murphy M. *Androgen receptors and lichen sclerosus*. J Am Acad Dermatol 2000 Sep;43:559-60
 40. Kohlberger PD, Joura EA, Bancher D, Gitsch G, Breitenecker G, Kieback DG. *Evidence of androgen receptor expression in lichen sclerosus: an immunohistochemical study*. J Soc Gynecol Investig;5(6):331-3
 41. Tournillac I, Dandurand M, Guillot B. *[Bullous lichen sclerosus after radiotherapy]*. Ann Dermatol Venereol 1998 Feb; 125:121-3
 42. Tegner E, Vrana I. *Lichen sclerosus et atrophicus appearing in old scars of burns from welding sparks*. Acta Derm Venereol;81(3):211
 43. Meffert JJ, Grimwood RE. *Lichen sclerosus et atrophicus appearing in an old burn scar*. J Am Acad Dermatol 1994 Oct;31:671-3
 44. Milligan A, Graham-Brown RA, Burns DA. *Lichen sclerosus et atrophicus following sunburn*. Clin Exp Dermatol 1988 Jan; 13:36-7
 45. Schulz MJ, Penalver M. *Recurrent vulvar carcinoma in the intervening tissue bridge in early invasive stage I disease treated by radical vulvectomy and bilateral groin dissection through separate incisions*. Gynecol Oncol 1989 Dec;35:383-6
 46. di Paola GR, Rueda-Leverone, NG, Belardi MG. *Lichen sclerosus of the vulva recurrent after myocutaneous graft. A case report*. J Reprod Med 1982 Oct;27:666-8
 47. di Paola GR, Leverone NG, Belardi MG. *Recurrent vulvar malignancies in an 11-year prospectively followed vulvar dystrophy: a gynecologist's permanent concern*. Gynecol Oncol Feb 1983;15(1):120-1
 48. Thapa DM, *The isomorphic phenomenon of Koebner*, Indian J Dermatol Venereol Leprol June 2004 Vol 70 Issue 3:187-189
 49. Choi SW, Yang JE, Park HJ, Kim CW. *A case of extragenital lichen sclerosus following Blaschko's lines*. J Am Acad Dermatol Nov 2000; 43(5 Pt 2):903-4
 50. Libow LF, Coots NV. *Lichen sclerosus following the lines of Blaschko*. J Am Acad Dermatol May 1998;38(5 Pt 2):831-3
 51. Chaudhry SI, Craig P, Calonje E, Neill SM. *Genital lichen sclerosus in a case of male-to-female gender reassignment*. Clin Exp Dermatol Jun 2006
 52. Val I, Almeida G. *An overview of Lichen Sclerosus*, Clin Obst Gyn, 2005, 48(4):808-817
 53. Soini Y, Pöllänen R, Autio-Harmanen H, Lehto VP. *Tenascin expression in lichen sclerosus*. Int J Gynecol Pathol Oct 1997;16(4):313-8
 54. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D'Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA. *Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus*. Lancet Jul 2003; 362(9378):118-23
 55. Strittmatter HJ, Henge UR, Blecken SR. *Calcineurin antagonists in vulvar lichen sclerosus*. Arch Gynecol Obstet Jul 2006
 56. Harrington CI, Dunsmore IR. *An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus*. Br J Dermatol May 1981;104(5):563-6
 57. Powell J, Wojnarowska F, Winsey S et al. *Lichen sclerosus premenarcho: autoimmunity and immunogenetics*. Br J Dermatol 2000 Mar; 142:481-4
 58. Goolamali SK, Barnes EW, Irvine WJ et al. *Organ-specific antibodies in patients with lichen sclerosus*. Br Med J 1974 Oct 12;4:78-9
 59. Goldstein AT, Anhalt GJ, Klingman D, Burrows LJ. *Mucous membrane pemphigoid of the vulva*. Obstet Gynecol May 2005;105(5 Pt 2):1188-90
 60. Ramrakha-Jones VS, Paul M, McHenry P, Burden AD. *Nail dystrophy due to lichen sclerosus?* Clin Exp Dermatol Sep 2001; 26(6):507-9
 61. Corbalán-Vélez R, Pérez-Ferriols A. *Lichen sclerosus et atrophicus affecting the wrists and left ankle and clinically simulating lichen planus*. Cutis May 2001; 67(5):417-9
 62. Carlson JA, Grabowski R, Mu XC, Del Rosario A, Malfetano J, Slominski A. *Possible mechanisms of hypopigmentation in lichen sclerosus*. Am J Dermatopathol Apr 2002;24(2):97-107
 63. Kamarashev JA, Vassileva SG. *Dermatologic diseases of the vulva*. Clin Dermatol 1997 Jan-Feb;15:53-65
 64. Meffert J. *Lichen sclerosus et atrophicus*, eMedicine, 2005
 65. Bhattacharya M, Kaur I, Kumar B. *Lichen planus: a clinical and epidemiological study*. J Dermatol. 2000 Sep;27(9):576-82
 66. Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, Campisi G, Amaru GS, De Cantis S, Maresi E. *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
 67. Roberts N, Lesage M. *Vitiligo: causes and treatments*, The Pharmaceutical Journal. 2003 Mar; 270:440-2
 68. www.psoriasis.org
 69. Regauer S, Liegl B, Reich O, Pickel H, Beham-Schmid C. *Lichen sclerosus vulvae*. Der Hautarzt. 2004 Feb; 55(2):158-64
 70. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. *Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis?* Arch Dermatol. 2004 Jun;140(6):702-6
 71. Joura EA, Zeisler H, Bancher-Todesca D, Sator MO, Schneider B, Gitsch G. *Short-term effects of topical testosterone in vulvar lichen sclerosus*. Obstet Gynecol. 1997 Feb;89(2):297-9
 72. Dalziel KL, Millard PR, Wojnarowska F. *The treatment of vulvar*

- lichen sclerosis with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream.* Br J Dermatol. 1991 May;124(5):461-4.
73. Cattaneo A, De Marco A, Sonni L, Bracco GL, Carli P, Taddei GL. *Clobetasol vs. testosterone in the treatment of lichen sclerosis of the vulvar region.* Minerva Ginecol. 1992 Nov;44(11):567-71
74. Zierz P, Kantner M. *Histological changes in lichen sclerosis atrophicans following therapy with resochin* Acta Neuroveg. 1960;21:215-26
75. Everett MA, Coffey CM. *Intradermal administration of chloroquine for discoid lupus erythematosus and lichen sclerosis et atrophicus.* Arch Dermatol. 1961 Jun;83:977-9.
76. Wakelin SH, James MP. *Extensive lichen sclerosis et atrophicus with bullae and ulceration—improvement with hydroxychloroquine.* Clin Exp Dermatol. 1994 Jul;19(4):332-4.
77. Wakelin SH, James MP. *Extensive lichen sclerosis et atrophicus with bullae and ulceration—improvement with hydroxychloroquine.* Clin Exp Dermatol. 1994 Jul;19(4):332-4.
78. Carli P, Cattaneo A, Taddei G, Giannotti B. *Topical cyclosporine in the treatment of vulvar lichen sclerosis: clinical, histologic, and immunohistochemical findings.* Arch Dermatol. 1992 Sep;128(9):1279-80.
79. Gupta S, Saraswat A, Kumar B. *Treatment of genital lichen sclerosis with topical calcipotriol.* Int J STD AIDS. 2005 Nov;16(11):772-4.
80. Origoni M, Ferrari D, Rossi M, Gandini F, Sideri M, Ferrari A. *Topical oxatamide: an alternative approach for the treatment of vulvar lichen sclerosis.* Int J Gynaecol Obstet. 1996 Dec;55(3):259-64
81. Virgili A, Corazza M, Bianchi A, Mollica G, Califano A. *Open study of topical 0.025% tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosis. One year of therapy.* J Reprod Med. 1995 Sep;40(9):614-8
82. www.infarmed.pt/prontuario/index.php
83. Smith YR, Quint EH. *Clobetasol propionate in the treatment of premenarchal vulvar lichen sclerosis.* Obstet Gynecol. 2001 Oct;98(4):588-91
84. Goldstein A, Marinoff S, Haefner H. *Vulvodynia: strategies for treatment.* 2005;48(4):769-85
85. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, Baudin M, Vaha-Eskeli K, Vartiainen J, Vuopala S. *Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosis et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study.* J Am Acad Dermatol. 1994 Feb;30(2 Pt 1):225-31
86. Basak PY, Basak K. *Lichen sclerosis et atrophicus of the scalp: satisfactory response to acitretin.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002 Mar;16(2):183-5. No abstract available
87. www.roche.com.br
88. Assmann T, Becker-Wegerich P, Grewe M, Megahed M, Ruzicka T. *Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar lichen sclerosis.* J Am Acad Dermatol. 2003 Jun;48(6):935-7
89. Kunstfeld R, Kirnbauer R, Stingl G, Karlhofer FM. *Successful treatment of vulvar lichen sclerosis with topical tacrolimus.* Arch Dermatol. 2003 Jul;139(7):850-2.
90. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, Stadler R, Gross G, Meurer M, Brinkmeier T, Frosch P, Moll I, Fritsch P, Muller K, Meykadeh N, Marini A, Ruzicka T, Gollnick H. *Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis.* Br J Dermatol. 2006 Nov;155(5):1021-8.
91. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. *Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosis: a report of 4 cases.* J Reprod Med. 2004 Oct;49(10):778-80
92. Boms S, Gambichler T, Freitag M, Altmeyer P, Kreuter A. *Pimecrolimus 1% cream for anogenital lichen sclerosis in childhood.* BMC Dermatol. 2004 Oct 14;4(1):14.
93. Shelley WB, Shelley ED, Amurao CV. *Treatment of lichen sclerosis with antibiotics.* Int J Dermatol. 2006 Sep;45(9):1104-6
94. Dalmau J, Baselga E, Roe E, Alomar A. *Psoralen-UVA treatment for generalized prepubertal extragenital lichen sclerosis et atrophicus.* J Am Acad Dermatol. 2006 Aug;55(2 Suppl):S56-8.
95. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. *UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review.* BMC Dermatol. 2004 Sep 20;4(1):11.
96. Li C, Bian D, Chen W, Zhao C, Yin N, Wang Z. *Focused ultrasound therapy of vulvar dystrophies: a feasibility study.* Obstet Gynecol. 2004 Nov;104(5 Pt 1):915-21
97. Xia YQ, Qi RM, Xu HL. *On the therapeutic efficacy of thermo-electric acupuncture in 55 cases of kraurosis vulvae.* J Tradit Chin Med. 1987 Sep;7(3):161-4.
98. Yan B, Liu S. *Clinical observation on electrothermal acupuncture in treatment of 16 cases of vulvar dystrophy.* J Tradit Chin Med. 1999 Dec;19(4):290-1.
99. Kartamaa M, Reitamo S. *Treatment of lichen sclerosis with carbon dioxide laser vaporization.* Br J Dermatol. 1997 Mar;136(3):356-9
100. Kastner U, Altmeyer P. *Cryosurgery—the last resort or a surgical alternative in the treatment of lichen sclerosis et atrophicus of the vulva (LSAV)?* J Dtsch Dermatol Ges. 2003 Mar;1(3):206-11