

Liquen escleroso: actualización

Lichen Sclerosus: an update

A. Caussade¹

Resumen

El liquen escleroso (LE) de acuerdo a la Sociedad Internacional para el Estudio de la patología vulvo vaginal (ISSVD), es una dermatosis inflamatoria, lo que corresponde a desordenes dermatológicos, que no son neoplásicos ni infecciosos. Es de evolución crónica y progresiva y fundamentalmente afecta a la región anogenital (85–90%), pero también puede afectar otras partes de la superficie corporal; en esos casos se habla de liquen escleroso extragenital, frecuentemente no diagnosticado.(1)

Se trata de uno de los motivos de consulta más frecuentes en ginecología, con un importante subdiagnóstico, fundamentalmente el que afecta en la niñez.

Al inicio de los síntomas, y por la variabilidad de ellos, la paciente puede concurrir al ginecólogo, dermatólogo, urólogo, pediatra y hasta la emergencia, por lo que todos los actores deben reconocer esta patología tan prevalente.

En la evolución, esta patología puede alterar significativamente la calidad de vida de la mujer, ya sea física, mental y emocionalmente.(2) Cuanto antes se diagnostique y se trate adecuadamente, menos progresará a alteraciones anatómicas irreversibles y a la eventual evolución al carcinoma escamoso de vulva.

Palabras clave: liquen escleroso, dermatosis, carcinoma escamoso de vulva.

1 Ginecotocóloga especialista en TGI
Directora Clínica Caussade
ISSVD Fellow & Councillor

Contacto: ariadnacaussade@gmail.com

Recibido: 27/02/19 Aceptado 22/03/19

Abstract

Lichen sclerosus (LE) according to the International Society for the Study of vulvo vaginal disease (ISSVD), is an inflammatory dermatosis,

which corresponds to dermatological disorders, which are not neoplastic or infectious. It has a chronic and progressive evolution and mainly affects the anogenital region (85- 90%), but it can also affect other parts of the body surface and in those cases it is called extragenital lichen sclerosus, often undiagnosed.

This is one of the most frequent reasons for consultation in gynecology with an important sub-diagnosis, basically the one that affects childhood.

At the beginning of symptoms, and the variability of them, the patient can go to the gynecologist, dermatologist, urologist, pediatrician and even the emergency, so all actors must recognize this prevalent pathology.

In evolution, this pathology can significantly alter a woman's quality of life, whether physically, mentally or emotionally.

The sooner it is properly diagnosed and treated, the less it will progress to irreversible anatomical alterations and to the eventual evolution to vulvar squamous carcinoma.

Key Words: Lichen sclerosus, dermatosis, vulvar squamous carcinoma

INTRODUCCIÓN

El liquen escleroso es una dermatosis inflamatoria crónica, con mayor prevalencia en la mujer y muchas veces, sub diagnosticada.

Si bien, es más frecuente en las edades de hipoestrogenismo, como veremos, se puede manifestar a cualquier edad.

La importancia radica en el diagnóstico precoz, para lograr una mejor calidad de vida, evitando los cambios tróficos y la transformación neoplásica.

EPIDEMIOLOGÍA

Tiene dos picos de edad donde se encuentra la mayor frecuencia de aparición y esos son la niñez y la posmenopausia. La verdadera prevalencia, a causa del bajo diagnóstico, es impredecible. Se habla de frecuencia de 1 en 300 en mujeres adultas y de 1 en 900 para las niñas.⁽³⁾

El LE se observa más frecuentemente en personas de raza caucásica y menos en la raza negra y asiática. Este hecho puede estar relacionado con un mejor acceso al sistema sanitario, pero también podría sugerir una asociación con factores genéticos o autoinmunes.^(4,5)

Por otra parte, la incidencia del LE en mujeres adultas parece estar en aumento. Un estudio de patólogos alemanes encontró un aumento de la incidencia de 7,4 por 100.000 habitantes en el año 1991 a 14,6 en el año 2011.⁽⁶⁾

Es más frecuente en mujeres con respecto a hombres, en una proporción de 5:1.⁽⁷⁾

ETIOPATOGENIA

Si bien no está clara la causa que genera el LE, existen varios factores que se podrían involucrar, pero lo que sí es claro es que se trata de un origen multifactorial.

Genéticos

Numerosos casos de LE en una misma familia han sido descritos, como por ejemplo en gemelos idénticos y no idénticos, en hermanos, y descendiendo en una misma rama familiar femenina, sin embargo, no está claramente establecido el patrón de herencia. Estudios sobre factores genéticos del LE han identificado un importante papel del antígeno leucocitario humano (HLA). El principal complejo de histocompatibilidad (complejo HLA) comprende una familia de genes altamente polimórficos, cuyos productos son expresados en las superficies de células nucleadas. Este complejo determina la susceptibilidad de un individuo para enfermedades inflamatorias por medio de su influencia en la inmunidad celular y humoral. El LE ha sido asociado con antígenos HLA tipo II, particularmente DQ7, DQ8 y DQ9⁽⁸⁾, los cuales son expresados en células inmuno competentes que reconocen partículas extrañas, tales como linfocitos B, macrófagos, monocitos, células de Langerhans y células dendríticas. En el LE se observa, además, un infiltrado inflamatorio con linfocitos T dominantes, a veces asociado a la vasculitis linfocitaria. La inflamación alcanza la membrana basal, lo que sugiere que el antígeno blanco está en esa región. Más allá de eso, hay evidencias de la existencia de autoanticuerpos de las moléculas de adhesión celular del endotelio, ECAM-1, en el 67% de los pacientes con LE endoteliales y linfocitos T cuando están activados.⁽⁹⁾

Por otra parte, en un estudio de 1052 mujeres se encontró que el 12% tenían historia familiar de LE.⁽⁷⁾

Inflamatorios

Algunas teorías postulan que el estrés oxidativo, como resultado de inflamación crónica, puede llevar al establecimiento de LE y posiblemente, cualquier malignidad asociada.⁽¹⁰⁾

Hormonales

Los dos picos de incidencia del LE vulvar ocurren durante estados de hipoestrogenismo, en la niñez y después de la menopausia lo que hace plantear un claro papel de las hormonas en la patogénesis de la enfermedad. La expresión de receptores de andrógeno en la vulva parece estar disminuida en un subgrupo de mujeres con LE. En un trabajo publicado en 2008 se sugiere que un disturbio en el crecimiento de la piel de la vulva, dependiente de andrógeno, como consecuencia del uso de contraceptivos orales con propiedades anti-androgénicas, tal vez pueda desencadenar el inicio precoz de LE, siempre y cuando se trate de mujeres jóvenes y susceptibles.⁽¹¹⁾ Otros estudios han mostrado menos receptores de andrógeno en la vulva, lo que tal vez explique la ausencia de eficacia del tratamiento con testosterona tópica, y que junto a los efectos colaterales han llevado al desuso de la misma. Por otra parte, algunos estudios realizados en usuarias de métodos anticonceptivos hormonales reflejan una menor incidencia de LE vulvar en las usuarias de anticonceptivos cuya composición únicamente incluye gestágeno.⁽¹²⁾

Sin embargo, ni la aplicación tópica de la progesterona, ni la terapia hormonal sustitutiva ha demostrado eficacia como tratamiento del LE.⁽¹³⁾

Infecciosos

Se ha especulado con la asociación de múltiples agentes infecciosos que podrán estar involucrados en su desarrollo, pero nada se ha comprobado realmente. Entre ellos se han planteado *Borrelia burgdorferi*⁽¹⁴⁾, el HPV,⁽¹⁵⁾ el virus de Epstein Barr, sin llegar a confirmarlo⁽¹⁶⁾, la hepatitis C y varios otros.⁽¹⁷⁾

Traumáticos

El fenómeno de Koebner se define como la reproducción de lesiones típicas de una determinada enfermedad en región de piel sana después, de esta sufrir lesión sobre ella.⁽¹⁸⁾ Se caracteriza por el engrosamiento tisular reactivo a un rozamiento o traumatismo repetido. Se sabe también que ese fenómeno ocurre en el LE. También ha sido observado en el área cicatricial de vulvectomía y Whimster, notó la aparición del LE en un injerto de piel del muslo transferido para la vulva, así como de piel con LE retornando a la apariencia normal después del trasplante para el muslo.⁽¹⁹⁾

Inmunitarios

En un estudio basado en 350 mujeres con LE, se encontró que el 21,5% tenían una o más patologías autoinmunes asociadas, 21% historia familiar de patologías autoinmunes y 42% anticuerpos autoinmunes. Las patologías autoinmunes más frecuentes asociadas al LE, fueron tiroiditis, vitiligo, alopecia areata y anemia perniciosa.⁽⁷⁾

Autoanticuerpos pueden estar presentes en el 74% de las mujeres y el hallazgo de una patología autoinmune asociada al LE es muy común, del 15-34%, y aún más frecuente con familiares en primera línea, de 21-65% y más alto aún si la paciente es una niña.⁽²⁰⁻²³⁾

HISTOLOGÍA

Las lesiones tempranas presentan, una capa córnea con ortoqueratosis compacta, epidermis atrófica con vacuolización de la unión dermo-epidérmica y a veces acantosis. Se asocia con Infiltrado linfoide liquenoide focal o parcheado y edema de la dermis papilar que otorga una palidez característica.

Lesiones ya establecidas, más **crónicas** muestran una capa córnea con ortoqueratosis compacta, epidermis atrófica que puede alternar con áreas hiperplásicas.

Pueden verse imágenes de vacuolización focal y membrana basal fragmentada y la dermis papilar y reticular superficial están homogéneas, con gruesos haces de colágeno y marcada esclerosis.

Las fibras elásticas están destruidas en la dermis superficial y los vasos dilatados, inmersos en la esclerosis se manifiestan clínicamente como telangiectasias tan características y muchas veces nuestra única arma diagnóstica.

El infiltrado linfocitario mezclado con algunos plasmocitos e histiocitos rodea la red vascular superficial, la cual se encuentra descendida por la esclerosis, quedando el infiltrado a nivel de la dermis media.

Las lesiones **evolucionadas** pueden verse con una epidermis atrófica y ausencia de anexos, lo que clínicamente se manifiesta por la pérdida de la anatomía. En esta etapa, se observa también una ausencia de infiltrado inflamatorio y una marcada esclerosis dérmica.

Pueden verse asociados, cambios de liquen simple crónico.⁽²⁴⁾

SINTOMATOLOGÍA

La clínica varía notoriamente entre pacientes, desde estar asintomáticas hasta extre-

madamente molestas, lo que hace difícil por la sintomatología, hablar de su severidad. La mayoría de las pacientes van a referir prurito y/o ardor, que generalmente aumentan por la noche.^(25,26)

El prurito es el síntoma más frecuente, y se ve en las niñas, adultas jóvenes y postmenopáusicas. Cuadro 1.

Otros síntomas frecuentes son disuria, dispareunia y disquecia (dolor con la defecación), pero éste último, sobre todo en las niñas.

En las niñas, pueden generarse los mismos cambios anatómicos y cicatrizales que en la adultez. Si estos cambios, no se detectan a tiempo y se tratan oportunamente, son en su mayoría, irreversibles.⁽²⁷⁾

DIAGNÓSTICO

Separaremos los hallazgos clínicos, según la etapa evolutiva del LE.

Etapas iniciales

Las imágenes más habituales en el LE son las áreas de leucoplasia, frecuentemente bilateral y simétrica. En ocasiones se observan solo placas blancas, en pequeños sectores, pero muy sintomáticas. Foto 1.

En niñas, al inicio del cuadro muchas veces solo se observa una discreta hipocolora-

ción que hace confundir el cuadro con vitiligo. Foto 2 y 3.

Estas lesiones papulares afectan con mayor frecuencia los labios menores y/o labios mayores aunque el área leucoplásica puede extenderse al periné clítoris e inclusive del ano y el pliegue interglúteo. Estas alteraciones cutáneas pueden extenderse también hacia los pliegues genitocrurales o a las nalgas. Foto 4 y 5.

Otro hallazgo en las primeras fases, es la desaparición de las glándulas de Fordyce.^(28,29)

Etapa más avanzada

Las placas blancas se vuelven más quera-tósicas y en ocasiones sobreelevadas. También pueden estar apergaminadas, finas y opacas, llamadas frecuentemente "en papel de fumar". Foto 6.

Se pueden visualizar áreas equimóticas pequeñas o inclusive que llegan a rodear el introito vaginal, producto de la fragilidad capilar ya descrita y que en las niñas muchas veces, son el único signo para poder diagnosticar el LE. Foto 7.

Estas áreas de leucoplasia frecuentemente comprometen las áreas no pilosas, introito, pliegues interlabiales, capuchón de clítoris y periano. Cuando compromete bilateralmente vulva y periano, llega a formar la ima-

Cuadro 1.

Refiere el grado de sintomatología según la edad de la paciente

Sintomatología según la edad de la paciente				
	Prurito y ardor	Disuria	Disquecia	Dispareunia
Niñez y adolescencia	xx	x	xxx	
Adultez	xx	xx	x	xxx
Postmenopausia	xx	xx	x	xx



Foto 1.
Liquen escleroso. Placas de leucoplasia

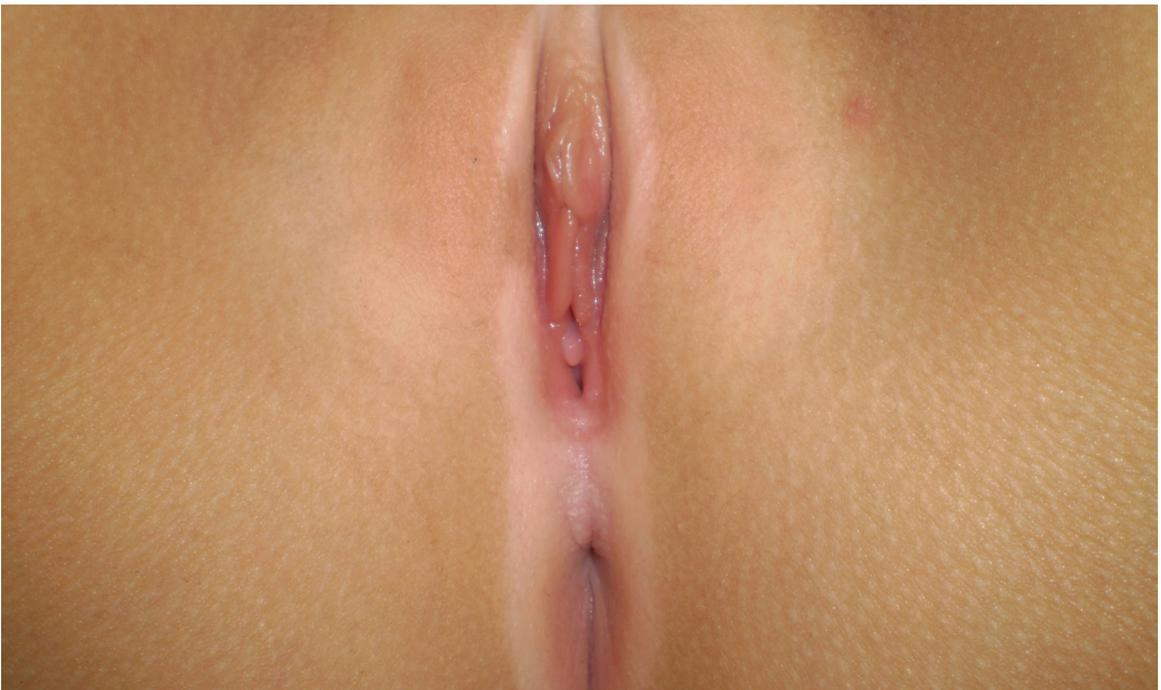


Foto 2.
Palidez de vulva en forma simétrica. Niña de 6 años



Foto 3.
Hipocoloración focalizada. Niña de 5 años



Foto 4.
Leucoplasia de vulva y pliegues genitocrurales



Foto 5.
Leucoplasia de pliegue interglúteo. Niña de 7 años



Foto 6.
Piel apergaminada, seca, y con falta de elasticidad. 58 años

gen en "8". La evolución lleva a la disminución del tamaño de los labios menores que se hace en forma asimétrica (Foto 8) y frecuentemente se sobreagregan áreas de liquen simple crónico por fenómenos de Koebner, por rascado continuo, muchas veces con gruesas placas de leucoplasia.⁽³⁰⁾ Foto 9. La liquefacción por rascado en ocasiones es tan intensa que por persistencia lleva a la ulceración, al punto de confundirse clínicamente con una patología ampollosa.⁽³¹⁾ Foto 10.

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

Pero frente al diagnóstico, se abren opi-

niones encontradas y una encrucijada frente a la conducta a tomar.

Clínicamente, el aspecto clínico es mandatorio y nos lleva, frente a la experiencia, a diagnosticar, con pocas dudas la presencia del LE. Inclusive, recientemente se ha publicado un trabajo que resalta el peso de la experiencia del médico tratante y sugiere la posibilidad de en muchos casos, no biopsiar y tratar directamente.⁽³²⁾

Por otra parte, manejar una paciente solamente por diagnóstico clínico puede llevar en algunos casos a dudas por parte de otros colegas o incluso, frente a la aparente mejoría clínica, suspender el tratamiento indicado. Pero existen algunos casos que deben biopsiarse:

1. Dudas diagnósticas de las que pueda depender y cambiar el tratamiento.



Foto 7. Sufusiones hemorrágicas purpúricas subepiteliales. 72 años



Foto 8. Desestructura total de la anatomía de la vulva. Ausencia de labios menores y capuchón de clítoris. 65 años



Foto 9. Leucoplasia gruesa de tercio anterior de vulva, con alteración anatómica. ¡Se debe biopsiar! 71 años



Foto 10.

Paciente de 80 años, con historia según relata, de prurito vulvar de 50 años de evolución. Debe biopsiarse para descartar patología patología ampollosa

2. La no respuesta a los tratamientos habituales.
3. La presencia de un área roja, erosiva, congestiva y sangrante, que nos haga sospechar la malignización.
4. Un área de leucoplasia muy sobreelevada
5. Sospecha de VIN diferenciado.

En niñas, se tratará hasta el final de NO biopsiar. Solamente se debe realizar si la clínica nos hace sospechar la malignización, luego de haberla tratado correctamente.

No debemos olvidar la presencia extragenital del LE, con sintomatología pruriginosa y aspecto variable, desde placas pequeñas blancas, nacaradas, hasta cicatrices retráctiles de diferentes entidad. Se ha observado que la presencia del LE extragenital entre un 6 y un 20%.⁽²⁶⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales más comunes son los que clínicamente tiene apariencia similar, pero diferente terapéutica y evolución.

Liquen simple crónico

Dermatosis caracterizada por leucoplasia reactiva a irritantes crónicos, por el fenómeno de Koebner. Antes se le llamaba hiperplasia de células escamosas. Frecuentemente se encuentra en sectores más externos, en áreas de rozamiento, y con menos compromiso clitorídeo y de introito.

Vitiligo

Despigmentación cutánea, con muy poco o ningún engrosamiento cutáneo. El pelo tampoco está pigmentado, es blanco y se asocia frecuentemente a liquenificación simple.

VIN diferenciado

Neoplasia vulvar premaligna, no relacionada al HPV. Frecuentemente se presenta con prurito y ardor, en un 50% de los casos. Clínicamente puede presentar áreas leucoplásicas, eritematosas o erosivas, siendo una evolución frecuente del LE.⁽³³⁾

Liquen plano

Patología de piel y mucosas, en algunas ocasiones de aspecto similar, con placas queratósicas, o erosivas de introito y que pueden coexistir.⁽³⁴⁾ Foto 11 y 12.

Son pruriginosas pero se presentan asociadas a placas eritematosas que afectan vulva, vagina y frecuentemente cavidad oral. Tiene un origen autoinmune más claro.

Psoriasis

Puede afectar la vulva y ocasionalmente son la primera zona de afectación. Se presenta como placas de bordes netos, muy descamantes, de afectación cutánea y muy frecuentemente eritematosas.

TRATAMIENTO

La información a las pacientes sobre los diferentes aspectos relacionados con el LE es clave en este tipo de entidades crónicas y evolutivas y sobre todo, la concienciación, para lograr una correcta adhesión al tratamiento. Es fundamental informar a la paciente sobre la cronicidad de la patología que padece, y sus formas fluctuantes con respecto a los síntomas, con períodos de remisión y pe-



Foto 11. Liquen escleroso coexistiendo con liquen plano erosivo.



Fotos 12.

Coexistencia de liquen plano y liquen escleroso. Observar la placa nacarada del borde erosivo, característica del LP

ríodos de recidiva. Se les debe remarcar que deben realizar, de forma periódica, autoexploraciones con la finalidad de detectar de forma precoz cambios o la aparición de nuevas lesiones.⁽³⁵⁾

La mayoría de los tratamientos del LE son en forma tópica.

Corticoides

El tratamiento de primera línea para el LE es el uso de cortico-esteroides tópicos de alta potencia.

Los corticosteroides tópicos activan los circuitos que disminuyen la biosíntesis de prostaglandinas y leucotrienos en la piel, induciendo así una acción antiinflamatoria. Los efectos antiinflamatorios conducen a una inhibición de la formación de edema, a la disminución de la dilatación capilar, la disminución del movimiento de los fagocitos a

la zona, la disminución de los depósitos de fibrina y colágeno, y finalmente a la inhibición de la formación de queloides.^(36,37)

Los ungüentos son efectivos porque aumentan la absorción percutánea de los esteroides tópicos al incrementar la hidratación y temperatura de la piel. Tienen una base grasosa hidrofílica, la que usualmente es parafina blanca que forma una capa oclusiva sobre la piel, previniendo la pérdida de agua y calor.

No hay un consenso claro sobre la forma de utilización de este tratamiento, y es aquí donde la experiencia del médico toma relevancia.

El tratamiento corticoideo tendrá diferentes etapas, una primaria de ataque, una segunda etapa descendente en cuanto al tratamiento y sus cantidades y una final de mantenimiento, hoy de vital importancia: recién

temente se ha confirmado que el tratamiento de mantenimiento tiene un papel preponderante, como forma preventiva en la aparición del cáncer de vulva.^(38,39)

Se inicia el tratamiento, en general, utilizando el propionato de clobetasol al 0,05% o dipropionato de betametasona, ambos en ungüento, en una cantidad como la que puede caber en la yema de un dedo, o mostrarle algo con ese tamaño para que no se confunda y use más cantidad, con los perjuicios que eso conlleva. El preparado a usar será en ungüento, ya que la preparación en crema, al contener parabenos, puede ocasionar irritaciones. Se han descrito menos cuadros de irritación vulvar asociados con los preparados formulados como ungüento o pomada que con la crema.⁽⁴⁰⁾

Se utilizará diariamente al acostarse durante un mes, y se le indicará no usar ropa interior, para que no actúe como "tratamiento oclusivo". Al mes, se reevaluará y si la respuesta es favorable, pasaremos a 3 veces por semana, en días alternos, durante el segundo mes y posteriormente, a 2 veces por semana en el tercer mes.

Si la respuesta es favorable, iremos bajando las dosis hasta ajustarnos a la aplicación semanal, o cada 10 días dependiendo de al paciente y su respuesta clínica.

En la evolución, algunas veces podremos bajar los corticoides para algunos de menor potencia como el valerato de betametasona, o el fuorato de mometasona al 0.1%.

Es importante la reevaluación periódica de estas pacientes hasta determinar la frecuencia de la pauta de mantenimiento.

Una vez que se logra la estabilización, se realizan controles semestrales al inicio y posteriormente anuales para mantener bajo control las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El prurito, el dolor, las fisuras y la hiperqueratosis, son los primeros cambios que vamos a notar en estas pacientes, ya que mejoran rápidamente con el tratamiento, y eso favorece la adhesión al tratamiento. La palidez y la atrofia pueden mejorar en algunos pacientes, con completa resolución, en algunos signos clínicos. Se recomienda que individuos presentando señales de actividad de la enfermedad, tales como equimosis, hiperqueratosis, fisuras o adherencias, deban ser tratados, aun siendo asintomáticos.

Los efectos adversos del uso de los corticoides tópicos, estarán muchas veces relacionados al mal uso del mismo, ya sea en cantidad como en frecuencia por parte de la paciente.

Los efectos adversos más frecuentes, especialmente en la piel de la vulva por fuera del área de LE son atrofia cutánea, telangiectasias y estrías cutáneas a muy corto plazo (dos semanas), fundamentalmente en área perianal y áreas pilosas de labios mayores. A más largo plazo, los efectos son resacamamiento, descamación, maceración e hipopigmentación, pues interfieren con la síntesis de melanina. Usualmente se regresa a la normalidad después de suspenderlos. Los labios menores y el clítoris son menos susceptibles a los efectos adversos.⁽⁴¹⁾

El inicio del tratamiento en fases iniciales, y sobre todo, dentro de los dos primeros años del diagnóstico, evita la formación de retracciones cutáneas y la distorsión de la anatomía vulvar secundaria.⁽⁴²⁾

Tras un tratamiento inicial, si se abandona el tratamiento, la recurrencia de la sintomatología es frecuente. Ello obliga a establecer pautas de mantenimiento durante largos períodos.^(43,44)

Estudios recientes ponen de manifiesto que las pautas de mantenimiento no solo

controlan los síntomas, sino que reducen el riesgo de progresión a VIN tipo diferenciado y a cáncer escamoso de vulva.⁽³⁸⁾

Como sabemos que el uso de corticoides, es el tratamiento de elección para el LE por el nivel de evidencia disponible, la falta de respuesta, nos debe hacer sospechar diferentes situaciones. Debemos pensar si el tratamiento está siendo bien aplicado, descartar sobreinfecciones, patologías asociadas como atrofia intensa o inclusive alergia a los corticoides, y finalmente y la más importante, la transformación maligna.⁽³⁵⁾ Frente a casos de resistencia entonces, se deberán reevaluar la situación y no dudar en realizar una toma biopsica para actualizar los cambios histológicos.

La eficacia de propionato de clobetasol 0,05% en el tratamiento del LE ha sido demostrada en múltiples estudios.^(36,45-48)

Un ensayo en el que se compara la eficacia de propionato de clobetasol 0,05% frente a la aplicación de testosterona tópica 2%, progesterona tópica 2% o placebo, pone de manifiesto mejora en la sintomatología estadísticamente significativa en el primer grupo con respecto a los otros (mejoría clínica en el 90% de las pacientes tratadas con propionato de clobetasol vs. un 30% en el grupo placebo).⁽⁴⁹⁾

Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina, como son el tacrolimus y el pimecrolimus, son fármacos con potente acción antiinflamatoria, efecto inmunomodulador local y bajo potencial inmunosupresor sistémico.⁽⁴⁷⁾

Se utiliza como tratamiento de segunda línea y la posología es variable, ya que no existen reglas tan claras como para los corticoides. De las pautas más utilizadas, se ma-

neja la aplicación sobre el área afectada de una capa muy fina de tacrolimus 0,1% (0,03% en niñas) o pimecrolimus 1% en crema dos veces al día durante tres meses, con reevaluación de la paciente después de este período. Se utilizan muchas veces como dosis de mantenimiento, sobre todo en pacientes que no han logrado una muy buena respuesta con corticoides, o si han generado reacción adversa al mismo.

El efecto adverso más conocido del tacrolimus es que puede sensación de quemazón en la zona de aplicación, siendo éste un motivo frecuente de interrupción del tratamiento, por lo que hay que aclararlo ya que en pocos minutos desaparece y con el tiempo de uso ya no se repite esa sensación.

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

Aunque la *Food and Drug Administration* (FDA) ha relacionado el tratamiento con los inhibidores de la calcineurina con neoplasias en otras localizaciones, hasta la fecha la relación de este tratamiento con el cáncer de vulva escamoso es desconocida.⁽⁵⁰⁾

Varios ensayos aleatorizados han puesto de manifiesto la eficacia de los inhibidores de la calcineurina en el tratamiento del LE, si bien ésta es inferior al propionato de clobetasol.

La aplicación dos veces al día de pimecrolimus 1% frente a la aplicación diaria de propionato de clobetasol 0,05% demostró similar mejoría clínica, pero menor mejoría histológica.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾

Propionato de testosterona

El propionato de testosterona es una hormona natural con propiedades anabolizantes y androgénicas.

A nivel cutáneo, incrementa la retención de nitrógeno, de calcio, de sodio, de potasio, de cloruro y de fosfato, lo que implica un incremento de la hidratación intersticial e impide la pérdida de la vascularización cutánea.

La absorción sistémica puede condicionar fenómenos de virilización e hipertrofia de clítoris, por lo que no debe utilizarse en el LE.

Estrógenos locales

Se recomienda el uso de estrógeno tópico en la atrofia vaginal, sobre todo en las pacientes en postmenopausia, mejorando la humedad y favoreciendo la actividad sexual.

Emolientes

Los emolientes (cremas emolientes o aceites) son una preparación farmacéutica para uso externo que crean una barrera protectora y evitan la deshidratación cutánea.

Datos obtenidos de varios estudios prospectivos ponen de manifiesto que las cremas emolientes pueden tener un papel como terapia de mantenimiento.⁽²⁹⁾ Hasta el 70% de las pacientes mantiene la buena respuesta inicial al tratamiento tras una mediana de 58 meses de seguimiento.^(36,7,42)

Medidas de cuidado local

Los irritantes locales, como son los jabones perfumados, el uso de protectores diarios, la ropa interior de material sintético, y aún más, coloreadas, generan, por fenómenos de Koebner, un engrosamiento y queratinización de la piel, que entorpecen el cuadro.

Es muy importante la concienciación de estos pasos complementarios.

Corticoides intralesionales

El uso de corticoides inyectables intralesionales debe ser excepcional, en algún tipo de paciente que tenga una placa leucoplásica que no responda a nada y previamente se haya descartado la malignización.

Se usaría el acetato de tramcinolona diluído en suero salino y siempre con anestesia local previa.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se utiliza solamente en los casos que la paciente haya sido tratada con las pautas anteriormente referidas, pero la respuesta no sea la esperada.

Pueden ser casos con importantes cambios anatómicos, ya sean por gruesa leucoplasia, adherencias y encapuchonamiento del clítoris, que nos obliguen a dicha corrección para lograr una buena función sexual y una correcta calidad de vida, tratándose muchas veces de mujeres jóvenes.

Se utiliza además, en pacientes que ya han desarrollado una neoplasia vulvar asociada. Pero no se debe olvidar que el terreno de base es el mismo, y si no se lo controla adecuadamente, las modificaciones antes descritas van a reaparecer.

Fototerapia

Hay poca evidencia de efectividad, y lo que se pueden observar son casos aislados. El efecto adverso más marcado es la sensación de quemazón y ardor local.⁽⁵⁵⁾ Se podría utilizar en el tipo extragenital. Fotos 13 y 14.

Retinoides

Los retinoides son derivados de la vitamina A que tienen influencia en los trastornos de la queratinización y en la diferenciación epitelial provocando un adelgazamiento de la epidermis y una compactación del estrato córneo. En la dermis se estimula el depósito de colágeno, aumenta el depósito de glicosaminoglicanos y se incrementa la neovascularización, pero su uso es muy limitado por los numerosos efectos secundarios como toxicidad hepática, sensibilidad al sol y teratogenicidad, entre otros.

Se han utilizado otras terapias alternativas como la vaporización láser, el uso de células madre y el ultrasonido, pero ninguno de estos tratamientos tiene un grado de evidencia científica que lo avale.

Plasma rico en plaquetas

En los últimos tiempos se está investigando en la aplicación de plasma rico en plaquetas como tratamiento en pacientes que no ya no responden a tratamientos corticoideos convencionales. Se ha hecho una revisión de la literatura, ya que son pocos los casos publicados. Si bien la respuesta aparenta ser positiva con mejoría sintomática y clínica en la mayoría de los casos, no existe estandarización del tratamiento, con respecto a dosis, tecnología y técnica utilizada, así como reportes de eficacia a largo plazo.⁽⁵⁶⁾

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

El LE tiene su historia natural propia que lleva a un seguimiento permanente. Sabemos que se trata de una dermatosis, una enfer-



Foto 13. Placa nacarada, de borde netos, en surco submamario. Liquen escleroso extragenital. Intensamente pruriginoso. Descartar micosis asociada antes de tratar



Foto 14. Secuelas cicatrizales de liquen escleroso extragenital del dorso. LE de larga data. 43 años

medad crónica, con empujes y remisiones. La incidencia de una eventual remisión espontánea es desconocida y en niñas se dice que podría llegar a un 25% en la adolescencia.^(57,58)

Sin embargo, rara vez remite del todo, reapareciendo en la adultez. Debemos recordar que los síntomas más frecuentes como el prurito y el ardor, revierte claramente con el uso de corticoides, pero las cicatrices no. En estudio de cohorte de 2015 se comprobó que un tratamiento precoz y persistente a largo plazo, disminuye la posibilidad de cicatrices en un 36,6% y el desarrollo a carcinoma en un 4,7%, después de un período de observación de 4,7 años.⁽³⁸⁾

RIESGO DE DESARROLLO DE CARCINOMA ESCAMOSO DE VULVA

El riesgo de desarrollar un carcinoma esca-

moso de vulva a lo largo de su vida en una paciente portadora de LE, es mayor que la población general, con cifras entre 4 y 5%. Foto 15. También se confirmó que el tratamiento prolongado, podría prevenir el desarrollo del VIN diferenciado y posteriormente el carcinoma.^(38,7)

No se ha detectado, hasta el momento, el desarrollo del carcinoma de vulva en la población pediátrica, pero sí la aparición de VIN diferenciado en mujeres jóvenes, portadoras de LE.

LIQUEN ESCLEROSO EN SITUACIONES ESPECIALES

Liquen escleroso en la niñez

El LE puede aparecer a cualquier edad, pero en la niñez, si bien su frecuencia publicada ronda el 1 en 900 niñas, la experiencia muestra que seguramente estamos frente a un



Foto 15.
Carcinoma escamoso de vulva en paciente portadora de LE. 75 años

sub diagnóstico. El síntoma primario, el prurito lleva a que la niña sea llevada al pediatra como primera línea de diagnóstico. Los pediatras muchas veces no tienen la formación ni la experiencia necesaria para diagnosticar esta patología, llevando a un retraso diagnóstico. Otro síntomas que le sigue en frecuencia es la disquecia, generada por la esclerosis de la región perianal, generando fisuras, muchas veces profundas y en consecuencia una retención de materias voluntaria, por parte de la niña, generada por el dolor. Este cuadro empeora, a medida que las heces aumentan de tamaño. Muchas veces, es el único síntoma. Foto 16.

La disuria, se genera una vez que las áreas de leucoplasia se acercan al meato uretral. Foto 17.

Otro signo diagnóstico muy orientador es la aparición de sufusiones hemorrágicas purpúreas por fragilidad capilar y rascado,

en forma aislada o asociadas a otras áreas erosivas.⁽²⁷⁾ Fotos 18 y 19.

Es importante un buen interrogatorio a sus padres y a la propia niña, buscando insomnio, inquietud e irritabilidad, a causa de estos síntomas, los que se van a completar con un correcto examen de la vulva.

El diagnóstico en la niña es clínico y solo en casos excepcionales se deberá llegar a la biopsia.

El tratamiento es en base a un correcto cuidado de la vulva, evitando los irritantes locales, el uso de emolientes y el clobetasol en ungüento como *gold standard* de tratamiento. Se comenzarán con dosis de aplicación diaria hasta la desaparición de los signos y síntomas antedichos y se irán bajando las dosis hasta mantener las dosis mínimas que aseguren un buen control de la patología. La cantidad de ungüento a aplicar es importante de señalar y explicar a sus padres.



Foto 16.

LE en niña de 5 años, tratada por incontinencia desde hacía 2 años. Esclerosis anal. Leucoplasia y sufusiones hemorrágicas de tercios anteriores

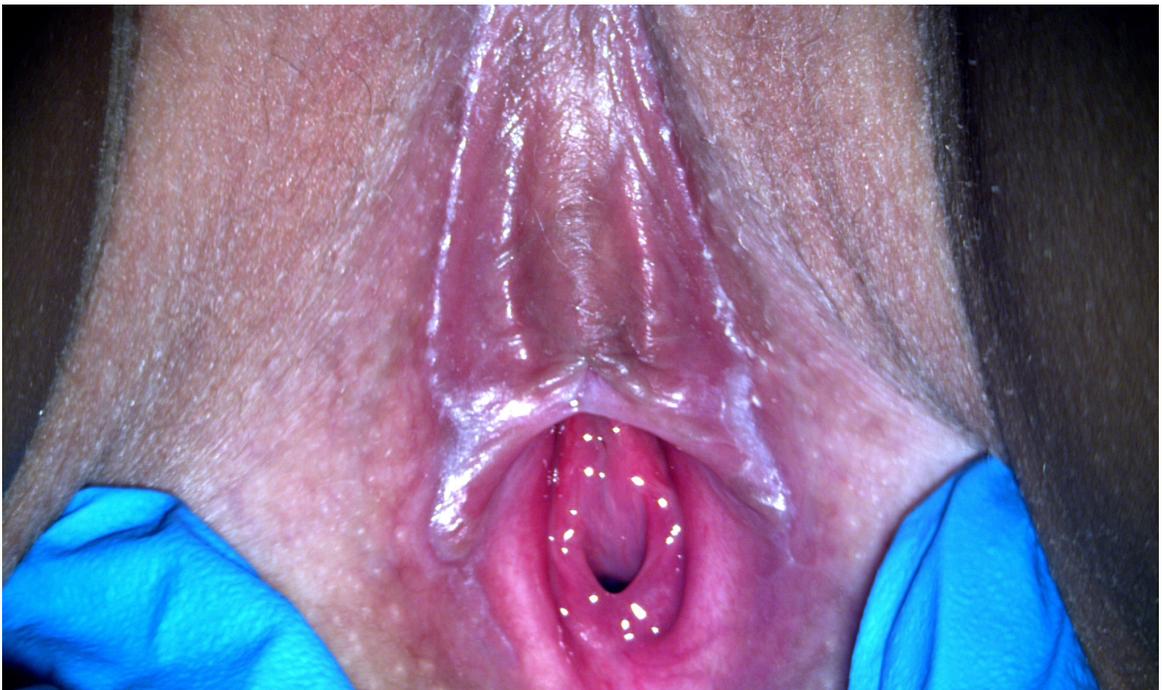


Foto 17.

Niña de 7 años, tratada por LE, que comienza por disuria al abandonar el tratamiento por unos meses. Obsérvese la leucoplasia y retracción de raíz de labios menores, y sobre la uretra. Mejoró rápidamente al reanudar el tratamiento con clobetasol.



Foto 18.
Leucoplasia intensa, con retracción, afinamiento cutáneo y erosiones profundas. Niña de 11 años



Foto 19.
Misma paciente, en enfoque más cercano que muestra los intensos cambios cutáneo-mucosos



Foto 20.

Vulva de niña de 8 años, portadora de LE y sin tratamiento desde los 4 años, con modificaciones anatómicas irreversibles, a pesar de haber reanudado el tratamiento corticoideo

Si bien se ha dicho que el LE puede remitir en la adultez, lo que se observa en general, es una remisión parcial, generada por la aparición de sus estrógenos propios. Cuando se diagnostica por primera vez una niña, es muy importante tomarse el tiempo para explicar a sus padres y a la propia paciente de la cronicidad de esta patología, tratando de concientizarlos en el control y tratamiento de la misma para evitar cambios irreversibles. Foto 20.

Liquen escleroso y embarazo

Existe muy escasa información sobre LE y embarazo. Algunas series con pocas pacientes sugieren una mejora del LE durante el embarazo,⁽⁵⁹⁾ en comparación con las pacientes fuera del embarazo y sobre todo en la lactancia, cuando el efecto de la mis-

ma, genera aumento de los síntomas en vulva y sequedad vaginal, que empeora el cuadro clínico.⁽¹¹⁾

No se han descrito problemas a nivel fetal con el uso de corticoides tópicos.⁽⁴²⁾

Bibliografía

- 1) Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Anogenital lichen sclerosus in women. *J R Soc Med* 1996; 89:694.
- 2) Berger MB, Damico NJ, Menees SB, Fenner DE, Haefner HK. Rates of self-reported urinary, gastrointestinal, and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit TractDis.* 2012;16(3):285-289.
- 3) Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:803.
- 4) Cooper SM, Arnold SJ. Vulvar lichen sclerosus. In: Abena O Ofori ed. *Up-To-Date*; 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/>.
- 5) McLean AB, Chan M, Ramos K. Why is there a geographic

- variation in lichen sclerosus and vulval cancer? *J Low Genit Tract Dis* 2011;15:S21.
- 6) Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, et al. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25:1224.
 - 7) Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):27-47.
 - 8) Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med*. 2005;50(7):477-480.
 - 9) Sahn EE, Bluestein EL, Oliva S. Familial lichen sclerosus et atrophicus in childhood. *Pediatr Dermatol*. 1994;11:160-163.
 - 10) Sander CS, Ali I, Dean D, et al. Oxidative stress implicated in the pathogenesis of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2004;151:627 y 35.
 - 11) Gunthert AR, Faber M, Knappe G. "Early onset vulvar LS in premenopausal women and oral contraceptives". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137: 56-60
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) Eisendle K. Possible role of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in lichen sclerosus. *Arch Dermatol* 2008;144:591-8
 - 15) 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* 2003;20:191-4
 - 16) Aidé S, Lattario FR, Almeida G, do Val IC, da Costa Carvalho M. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14:319-22
 - 17) Farrel AM, Millard PR, Schomberg KH, et al. An infective aetiology for lichen sclerosus: Myth or reality. *Br J Dermatol*. 1997;50:25.
 - 18) Do Val I, Sampaio L, Almeida G, Do Val R. Vulva y Vagina. Diagnóstico y tratamiento. *Liquen escleroso*. 1a ed, Montevideo, Bibliomédica, 2015, cap 11, 163-172.
 - 19) Whimster IW. An experimental approach to the problem of spottiness. *Br J Dermatol* 1965; 77:397
 - 20) Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol* 2013;93:238-41
 - 21) 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;144:1432-5
 - 22) Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol* 1981;104:563-6
 - 23) Powell J, Wojnarowska F, Winsey S, Marren P, Welsh K. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol* 2000;142:481-4
 - 24) Rodríguez Alvarez MC, Vulva y vagina. Diagnóstico y tratamiento. Bases anatomopatológicas en la patología vulvo-vaginal. *Liquen escleroso*. 1ª Ed. Montevideo, Bibliomédica, 2015, cap. 19, 305.
 - 25) Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Cavaco-Gomes J, Beires J, Martinezde-Oliveira J. What differentiates symptomatic from asymptomatic women with lichen sclerosus? *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:263-8
 - 26) Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971;57:9-30.
 - 27) Caussade A. Vulva y vagina. Diagnóstico y tratamiento. La patología vulvar en las niñas. *Liquen escleroso*. 1ª Ed. Montevideo, Bibliomédica, 2015, cap 20, 329-332
 - 28) Andía D, Puig-Tintoré LM. Curso de Patología Vulvar. 2ª ed. Libro de ponencias y casos clínicos. Bilbao. 2013.
 - 29) Guerra A, Rodríguez JL. Manual y atlas de enfermedades de la vulva. 2ª ed. Barcelona: Glosa; 2007.
 - 30) Lewis FM. Vulval symptoms after the menopause: not all atrophy! *Post Reprod Heal* 2015;2:146-50.
 - 31) Vieira-Baptista P, Marchitelli C, Haefner HK, Donders G, Perez-Lopez F. Deconstructing the genitourinary syndrome of menopause. *Int Urogynecol J* 2017;28:675-9
 - 32) McCarthy, Siobhan, MB, BCh, BAO; MacEoin, Neil, MB, BCh, BAO; O'Driscoll, Michael, MB, BCh, BAO, O'Connor, Roisin, MB, BCh, BaO, MRCPI; Heffron, Cynthia C.B.B, MD, PhD, FRCPath; Murphy, Michelle, MB, MRCPI. Should We Always Biopsy in Clinically Evident Lichen Sclerosus? *Journal of Lower Genital Tract Disease*: January 25, 2019
 - 33) 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.
 - 34) Day, Tania; Moore, Sarah; Bohl, Tanja Gizela; Comorbid Vulvar Lichen Planus and Lichen Sclerosus *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 21(3):204-208, July 2017.

- 35) Cooper SM, Arnold SJ. Vulvar lichen sclerosis. In: Abena O Ofori ed. Up-To-Date; 2015. Available from: <http://www.uptodate.com>
- 36) Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD008240.
- 37) AEPCC. Guías clínicas en Dermatosis inflamatorias dela vulva, 2016
- 38) Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosis: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct;151(10):1061-7.
- 39) Micheletti M, Preti M, Radici G, Boveri S, Di Pumpo O, Privitera S, Ghiringhello B, Vulvar Lichen Sclerosis and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases. *Journal of Lower Genital Tract Disease • Volume 20, Number 2, April 2016*
- 40) Simonart T, Lahaye M, Simonart JM. Vulvar lichen sclerosis: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. *Menopause*. 2008 Jan;15(1):74-7.
- 41) Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):38-46.
- 42) Kirtschig G, Becker K, Gunthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC, et al. Evidence-based (S3) Guideline on anogenital Lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):e1-43.
- 43) Dalziel KL, Wojnarowska F. Long-term control of vulval lichen sclerosis after treatment with a potent topical steroid cream. *J Reprod Med*. 1993 Jan;38(1):25-7.
- 44) Renaud-Vilmer C, Cavalier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosis: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol*. 2004 Jun;140(6):709-12.
- 45) 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 sclerosis: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol*. 2014 Aug;171(2):388-96.
- 46) Diakomanolis ES, Haidopoulos D, Syndos M, Rodolakis A, Stefanidis K, Chatzipapas J, et al. Vulvar lichen sclerosis in postmenopausal women: a comparative study for treating advanced disease with clobetasol propionate 0.05%. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(6):519-22.
- 47) 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 sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):84-91.
- 48) 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 sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):e99-104.
- 49) Bracco GL, Carli P, Sonni L, Maestrini G, De MA, Taddei GL, et al. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval lichen sclerosis. A critical evaluation. *J Reprod Med*. 1993 Jan;38(1):37-40.
- 50) Commission on Human Medicines. Topical tacrolimus (protopic) and pimecrolimus (Elidel): reports of malignancies. *Curr Probl Pharmacovigil*. 2006;31:1-2
- 51) 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 sclerosis. *Br J Dermatol*. 2006 Nov;155(5):1021-8
- 52) Luesley DM, Downey GP. Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosis. *BJOG*. 2006 Jul;113(7):832-4.
- 53) Nissi R, Eriksen H, Risteli J, Niemimaa M. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of lichen sclerosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;63(3):151-4
- 54) Kauppila S, Kotila V, Knuuti E, Vare PO, Vittaniemi P, Nissi R. The effect of topical pimecrolimus on inflammatory infiltrate in vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Feb;202(2):181-4.
- 55) Prodromidou, Anastasia; Chatziioannou, Eftychia; Daskalakis, Georgios; Photodynamic Therapy for Vulvar Lichen Sclerosis—A Systematic Review. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 22(1):58-65, January 2018.
- 56) Eshtiaghi, Panteha; Sadownik, Leslie Ann. Fact or Fiction? Adipose-Derived Stem Cells and Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosis *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 23(1):65-70, January 2019.
- 57) Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosis. The course after puberty. *Reprod Med*. 2002 Sep; 47(9):706-9.
- 58) Smith SD, Fischer G. Childhood onset vulvar lichen sclerosis does not resolve at puberty: a prospective case series. *Pediatr Dermatol*. 2009 Nov-Dec; 26(6):725-9
- 59) Nguyen Y, Bradford J, Fischer G. Lichen sclerosis in pregnancy: A review of 33 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018 Jun 19