

Artigo de Revisão/Review Article

Líquen plano erosivo genital: revisão da literatura

Genital erosive lichen planus: a review of the literature

Marta Rodrigues*, Gisela Fornelos**, Elisa Paredes***

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

ABSTRACT

Erosive lichen planus is one of the three types of lichen planus that affect the vulva. Several factors have been implicated in the etiology of this chronic inflammatory dermatosis, including autoimmunity, drugs and liver disease. Patients usually present with glassy, brightly erythematous erosions, displaying white striae or a white border (Wickam's striae). Erosive lesions are associated with severe symptoms affecting the vulvovaginal and often the oral mucosa, such as pruritus, dyspareunia, abnormal discharge and extreme superficial discomfort. Other inflammatory and erosive vulvar conditions may mimic erosive lichen planus and should be excluded before establishing the diagnosis. Efficient management is usually multidisciplinary, involving dermatologists, gynecologists and stomatologists. Ultra potent topical corticosteroids are considered the treatment with the best evidence of efficacy. Immunomodulators tacrolimus and cyclosporine are second line treatments. The condition is not believed to be premalignant.

Keywords: Oro-vaginal-vulvar lichen planus; erosive lichen planus; tacrolimus; pimecrolimus; complications

INTRODUÇÃO

O líquen plano (LP) é uma doença dermatológica, com carácter inflamatório crónico e recidivante. Afecta a pele, unhas e membranas mucosas, podendo atingir a vulva de modo isolado ou associado a uma erupção cutânea generalizada¹. A nível vulvar pode atingir a pele, pele e mucosas ou apenas as mucosas. A superfície ocular, o estômago, a região perianal e, raramente, o esófago podem também ser afectadas².

O líquen plano erosivo (LPE) é uma das três formas da doença, sendo a causa mais frequente de dermatose descamativa e erosiva da vulva e vagina³. As apresentações hipertrófica e papuloescamosa são as outras variantes do LP⁴.

A prevalência do LP não é claramente conhecida. Na Escandinávia e Estados Unidos da América estima-se que se situe entre 0,5-2 %^{5,6}. À semelhança, a incidência do LP vulvar também não é clara, mas este envolvimento tem sido descrito em 50% das mulheres com doença em outra localização^{7,8}.

*Assistente Hospitalar do Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

**Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.

***Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.

A variante erosiva vulvar surge com maior frequência em mulheres nas sexta e sétima décadas de vida, em contraste com o LP cutâneo extra genital, mais frequente nas quarta a sexta décadas de vida^{4,9-17}.

ETIOLOGIA

A etiologia do LP é controversa. Factores endógenos (genéticos e auto-imunes) e exógenos (ambientais) parecem estar subjacentes a esta doença¹⁸. Outras hipóteses apontadas são a associação com determinados fármacos, a patologia hepática, a reacção de enxerto versus hospedeiro e, mais recentemente, o stress oxidativo.

Em 1988, Shiohara propôs que o LP seria o resultado de uma resposta auto-imune, mediada por células T activadas, dirigida contra os queratinócitos da camada basal da pele e mucosas¹⁹. Estudos posteriores, que colocaram a hipótese de esta doença representar uma resposta autoimune mediada por células T contra auto-antígenos alterados ou antígenos externos, vieram reforçar esta evidência²⁰⁻²³. Powell e colaboradores e La Nasa e colaboradores encontraram uma associação entre o HLA DR1 e o LP cutâneo e oral, sugestiva da intervenção de factores genéticos²⁴⁻²⁷. Contudo, o mecanismo exacto responsável por esta resposta auto-imune não é ainda conhecido²¹.

O LP pode ser induzido por alguns fármacos. Nestas circunstâncias, a doença desenvolve-se de modo insidioso e pode afectar qualquer região da superfície corporal²⁸. Os anti-inflamatórios não esteróides (AINES), os beta-bloqueadores, a carbamazepina, a hidroclorotiazida, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o lítio, a metildopa, o ouro, a penicilamina e a quinidina são fármacos com associação conhecida²⁹.

Por vezes, esta doença surge associada a doenças auto-imunes e hepáticas, como a diabetes mellitus, cirrose biliar primária, cirrose idiopática e hepatite crónica activa³⁰.

Nos últimos anos, estudos que envolveram populações seleccionadas relataram a existência de uma relação entre a doença hepática avançada associada à infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) e o LP cutâneo e mucoso³¹⁻³⁹. Enquanto para o LPE oral é sugerida uma resposta de células T HCV específicas, para a doença vulvar, não existem provas que suportem esta hipótese¹⁰.

Excepcionalmente, nos imunocomprometidos, nas semanas que se seguem a um transplante medular ou transfusão de produtos sanguíneos não irradiados, o LP cutâneo-mucoso pode ser secundário a uma reacção de enxerto versus hospedeiro (HVGR). A pele é um órgão alvo na HVGR e as alterações cutâneas são, por vezes, os primeiros sintomas dessa reacção.

Particularmente, numa fase crónica precoce a HVGR tem características clínicas e histológicas semelhantes ao LP40,⁴¹.

Estudos recentes têm realçado a importância do stress oxidativo (desequilíbrio oxidativo/antioxidativo) na patogénese de várias doenças cutâneas auto-imunes e inflamatórias, como a psoríase e o líquen escleroso (LS)⁴². Um estudo de Sander e colaboradores, através de análise imunohistoquímica efectuada em biopsias cutâneas de LP vulvar não tratado encontrou uma diminuição significativa das defesas antioxidantes na epiderme, com lesão oxidativa aumentada dos lípidos, proteínas e ADN da epiderme e junção dermo-epidérmica¹⁴.

O HPV não parece desempenhar papel causal no LPE da vulva⁴³.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Clinicamente, o LPE genital caracteriza-se pela presença de úlceras e erosões (dolorosas, eritematosas, espelhadas e brilhantes), com estrias brancas ou um bordo branco (estrias de Wickham) nas suas margens, fissuras e hiperqueratose do intróito vulvar e/ou sulco inter-labial, alterações descamativas e inflamatórias da vagina^{4,44}. O envolvimento do colo é relativamente comum.

A doença vulvar pode envolver apenas os pequenos lábios e vestíbulo, com lesões isoladas ou associar-se a uma destruição arquitectural marcada, com fusão e apagamento do clitóris e pequenos lábios, estenose do intróito vaginal e, nos casos mais graves, obstrução do trato de saída urinário. Pequenas lesões localizadas nos grandes lábios são menos comuns⁴⁴.

Os sintomas produzidos dependem da localização da doença, mas podem ser graves. Devido à mucosa ou pele não queratinizadas e desnudadas que curam com a formação de cicatrizes e sinéquias, os sintomas podem sofrer agravamento progressivo, criando-se um ciclo vicioso. As

queixas mais frequentes são a dor vulvar crónica (80%), o prurido (65%), a disfunção sexual (65%), a dispareunia/apareunia (por vezes com coitorragia associada), a sensação de queimor vulvar, a hemorragia e as queixas urinárias, perianais e intestinais. Outro sintoma importante é a presença de um exsudado vaginal irritativo. Os sinais e sintomas podem ser constantes ou intermitentes, mas as exacerbações recorrentes, com recuperação lenta e cicatrizes residuais são características. Raramente, as doentes são assintomáticas ou referem apenas sintomas ligeiros⁴⁵. Verifica-se que em 70% das doentes há envolvimento vaginal¹⁰. O epitélio da vagina é friável, sangrando facilmente com a introdução do espéculo e na relação sexual. Podem ser observadas pequenas áreas erosivas, inflamatórias e produção aumentada de exsudados, ou erosões extensas, com inflamação marcada, epitélio desnudado, pseudomembranas e exsudados seropurulentos ou serohemáticos^{44,46,47}. Nos casos graves, podem-se formar aderências e sinéquias causadoras de estenose, encurtamento ou obliteração da vagina. Quando o colo é afectado, a citologia cervical pode apresentar atipia⁴⁸. A vagina pode estar afectada na ausência de envolvimento vulvar. Nas doentes que não são sexualmente activas, as aderências e sinéquias vaginais podem não causar sintomas. O envolvimento anal é raro⁴⁹.

Descrita pela primeira vez por Pelisse e colaboradores em 1982, a síndrome vulvovaginogengival é uma variante do LPE clássico que envolve o epitélio da vulva, vestíbulo, vagina e cavidade oral^{24,46,50-52}. Esta entidade é rara e frequentemente difícil de diagnosticar^{45,53}. Caracteriza-se por uma tríada de vestibulite vulvar erosiva, vaginite descamativa, podendo coexistir com sinéquias vaginais e gengivite descamativa⁵⁴. Ainda que todas as referidas regiões possam estar envolvidas, as lesões podem não ser simultâneas. Metade dos casos apresenta atingimento oral e genital síncrono, enquanto que em 25% as lesões estão presentes numa única localização⁵⁵. Na altura do diagnóstico da doença, dois terços das doentes têm atingimento oral⁵⁴. O epitélio gengival é habitualmente afectado, mas também podem surgir erosões e placas brancas reticuladas na mucosa oral, língua e palato. A pele, esófago e mucosa periocular também podem ser afectadas^{24,46,50-52,56,57}. A dor e desconforto oral são sintomas frequentes. A formação de estenoses e áreas cicatriciais é comum e causa major de morbidade

a longo prazo²⁴. Contudo, um único estudo aponta que o atraso de dois ou mais anos no diagnóstico não esteja associado ao desenvolvimento de áreas cicatriciais mais extensas⁹.

A saúde psíquica dos doentes com LPE também parece ser afectada por esta doença. Rojo-Moreno⁵⁸ e Chaudhary⁵⁹ mostraram que a exacerbação do LP oral estava associada a períodos de maior stress e ansiedade. Um estudo de Lundqvist e colaboradores⁶⁰ mostrou que os doentes com LPE são mais frequentemente afectados por depressão e ansiedade quando comparados com um grupo de controlos saudáveis.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do LP e suas variantes é clínico. Na doença vulvar esse diagnóstico pode ser difícil e é com frequência confundido com candidíase ou vulvodinia inespecífica, uma vez que os sinais e sintomas são muitas vezes intermitentes⁷.

A biopsia vulvar ou vaginal por regra não é necessária e pode mesmo ser enganadora, porque na presença de erosão o epitélio está ausente e as características histológicas são variáveis⁴⁴. Pode ser efectuada para corroborar o diagnóstico clínico ou quando a avaliação clínica não permite o diagnóstico claro. A biopsia deve englobar a lesão mais exuberante e, na presença de erosões, ser efectuada na transição da erosão com a pele ou mucosa sãs, onde está presente epitélio⁶¹.

Os exames culturais devem ser realizados para exclusão de outras causas e são habitualmente negativos.

Em termos histopatológicos, o LP caracteriza-se por acantose, hipergranulose e hiperplasia irregular da epiderme, degeneração vacuolar da camada basal, formação de fendas subepidérmicas e infiltrado linfocitário em banda no estrato superior da derme. Com frequência, nas lesões mucosas do LP, não são identificáveis estas características histopatológicas típicas^{4,44,62}. Os estudos de imunofluorescência são relativamente específicos para esta entidade⁶³.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Outras doenças inflamatórias e erosivas da vulva podem mimetizar o LP.

O líquen escleroso (LS) também conduz a distorção arquitetural e adesão dos lábios, mas não afecta a vagina e o envolvimento mucoso é muito raro⁶⁴. Em Estádio muito precoce, é difícil distinguir o LP do LS, mesmo recorrendo ao exame histológico. Em situações de dúvida, não se pode depender das manifestações orais para o diagnóstico final, já que por vezes no LP as lesões genitais precedem as lesões orais. Quando totalmente estabelecido, o LP pode ser facilmente distinguido do LS, uma vez que as erosões vaginais e/ou hemorragias não são encontradas no LS. O pênfigo vulgar e o penfigóide das membranas mucosas podem assemelhar-se ao LP nas manifestações clínicas vulvovaginais. O penfigóide das membranas mucosas atinge doentes idosos e afecta a conjuntiva para além da mucosa oral e genital. Os estudos de imunofluorescência nas amostras de biopsia permitem o diagnóstico definitivo⁶⁵.

A vulvite de plasmócitos é uma doença erosiva rara, que se manifesta por lesões eritematosas, dolorosas, aveludadas e com relevo que afectam o vestíbulo e raramente o clitóris; o envolvimento vaginal e oral também é raro⁶⁶⁻⁶⁸. No exame histológico, os plasmócitos contribuem para metade do infiltrado dérmico.

A Síndrome de Behcet caracteriza-se por úlceras orais recorrentes associadas a pelo menos dois dos seguintes: úlceras vulvares recorrentes; lesões oculares; lesões cutâneas ou teste de patergia cutânea positivo.

As manifestações vulvares da doença de Crohn por vezes precedem ou surgem muitos anos após o diagnóstico de envolvimento intestinal. Nesta doença, o atingimento vulvar pode manifestar-se por edema dos pequenos e grandes lábios, úlceras, fissuras e fístulas⁶⁹.

O Eritema Multiforme e a Síndrome de Stevens-Johnson, sua variante, dão origem a lesões oculares, da cavidade oral e genitais, como vesículas e úlceras rasas e dolorosas, dos lábios e pele circundante. O seu início agudo e sintomas sistémicos permitem o diagnóstico diferencial com o LP.

A Vaginite Inflamatória Descamativa (VID) caracteriza-se por uma inflamação exuberante da vagina. O exsudado vaginal purulento tem um pH elevado e contém leucócitos e células parabasais, indicadores de epitélio vaginal descamativo. Há um crescimento bacteriano excessivo (excepto os lactobacillus que

estão ausentes). Permanece controverso se a VID é uma forma de LP ou é causada por uma bactéria não identificada⁷⁰.

Nos casos em que a doente viajou para uma região endémica, a Amebíase Vaginal deve ser considerada no diagnóstico diferencial⁵⁴.

Finalmente, a vulvovaginite atrófica relacionada com o hipoestrogenismo característico da menopausa pode, também, causar erosões significativas no vestíbulo e vagina. Este quadro melhora com a utilização de estrogénios, tópicos ou sistémicos⁵⁴.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A síndrome vulvovaginogengival é resistente à terapêutica, não existindo cura completa para a doença, em contraste com a remissão completa ou melhoria significativa das manifestações características dos subtipos hipertrófico e papuloescamoso do LP vulvar^{7,22,23,71}.

Em primeiro lugar, deverá ser feito um ensino à doentes relativamente à sua patologia. Deve ser salientada a natureza crónica da doença, a importância da modificação de comportamentos e da manutenção do tratamento para além da melhoria dos sintomas. A tranquilização da doente relativamente à natureza benigna da afecção é muito importante para o seu suporte emocional.

Os efeitos laterais esperados com medicação a ministrar também devem ser sistematicamente abordados.

As práticas de higiene vulvar recomendadas incluem evitar a utilização de roupa interior sintética, meia calça, calças de ganga e roupa muito justa. Deve ser encorajada, em alternativa, a utilização de roupa interior de algodão (branca, por causa dos corantes), ou a não utilização de qualquer roupa interior, meias até ao joelho/coxa, calças largas, saias ou vestidos. Também deve ser desencorajada a utilização de pensos diários/higiénicos, sabões/sabonetes aromatizados, banhos de imersão nas fases mais agudas, bem como o uso de piscinas (especialmente se tratadas com cloro).

Os tampões (na ausência de doença vaginal) são mais adequados, bem como os sabonetes com pH neutro. Nas fases mais agudas deve ser recomendado não usar qualquer sabão ou sabonete na área genital..

A temperatura da água do banho deverá ser tépida. Os detergentes para a roupa não devem ter perfume. Os “sprays” de higiene feminina, duches vaginais e pós de talco não são necessários e são deletérios, devendo por isso ser excluídos da prática diária.

Outra conduta frequente e que está errada é a secagem da vulva após o banho com secador do cabelo: deve ser utilizada em substituição uma toalha macia. Finalmente, mas de máxima importância, deve ser evitado o acto de coçar que contribui para perpetuar o prurido. A hidroxizina ou outro anti-histamínico poderá ser utilizado como antipruriginoso.

A medicação da doente deverá ser revista e, quando possível, descontinuados os fármacos potenciais indutores de LP. Em particular, os AINES e a hidroclorotiazida são agentes causais frequentes; sugere-se a sua suspensão durante três semanas e posterior reavaliação²⁹.

Não existe uma terapêutica universal eficaz para o LPE, apoiada em ensaios clínicos aleatórios alargados⁷². No entanto, os corticosteróides tópicos de elevada potência são o tratamento com maior eficácia documentada e, por isso, de primeira linha.

Um esquema muito referido na literatura preconiza a utilização inicial de um corticosteróide tópico, de elevada potência, como o clobetasol, à noite, durante três a seis semanas, dependendo da gravidade das manifestações⁷³. Outros autores relataram uma resposta total ou parcial em 84-89% das doentes com a utilização bidifária deste tipo de corticosteróide, durante três meses⁹.

Após esta dose de ataque, a frequência de aplicação do corticosteróide tópico de elevada potência poderá ser reduzida para duas vezes por semana, em associação a um outro de média (por exemplo, a betametasona) ou baixa potência (por exemplo, a hidrocortisona), uma a três vezes por semana. Na pele são vizinha é ocasionalmente encontrada atrofia relacionada com os corticosteróides. O esquema terapêutico mais eficaz é diferente caso a caso, devendo por isso ser ajustado individualmente⁷⁴. Contudo, se a medicação for totalmente descontinuada, as manifestações da doença reaparecem.

Num estudo de Cooper e colaboradores⁹, a utilização de uma preparação combinada de corticosteróide,

antifúngico e antibacteriano (butirato de clobetasol a 0,05%, nistatina, 100000 U/g e oxitetraciclina a 3%) também foi sugerida como eficaz, tanto como terapêutica inicial, como na manutenção (93% das mulheres com LPE ficaram assintomáticas). Dois outros estudos, apontam para a eventual eficácia da associação de minociclina e nicotinamida na doença vulvar^{75,76}.

As formas graves da doença, que não respondem aos corticosteróides tópicos, devem ser tratadas com doses altas por via oral (por exemplo, prednisolona 40 mg/dia), com desmame ao longo de três a quatro semanas ou intramuscular (triancinolona 1 mg/Kg, quatro injeções mensais; não disponível em Portugal). As doentes devem ser alertadas para a possibilidade de alterações de humor e elevação temporária da glicemia associadas a este tratamento, bem como

para uma eventual candidíase ou erupção herpética, como resultado da imunossupressão transitória. Em novos surtos da doença, a corticoterapia oral pode voltar a ser utilizada. Os corticosteróides tópicos podem ser utilizados concomitantemente e, posteriormente, como terapêutica de manutenção⁷³.

A ciclosporina inibe a activação dos linfócitos T e impede a produção de interleucina 2. Os estudos relativos à sua utilização tópica no LP revelaram resultados controversos e desapontadores^{77,78}. Todos abordam a eficácia da ciclosporina tópica na doença oral ou genital isolada, mas nenhum investigou a sua utilização em casos de atingimento simultâneo de ambas as localizações^{78,79}. O elevado peso molecular do fármaco justifica a sua deficiente penetração cutânea, podendo explicar a má resposta terapêutica que lhe é associada.

Vários estudos com outro imunomodulador, o tacrolimus, têm mostrado resultados promissores. Trata-se de uma substância não esteróide que, à semelhança da ciclosporina, inibe a activação e proliferação dos linfócitos T, mas apresenta melhor penetração cutânea^{78,80-82}. Estes estudos apontam para a sua eficácia, tanto nas manifestações orais como vulvovaginais da doença, com o creme a 0,1%, bidifário, durante duas a quatro semanas^{78,83-87}. Um estudo relatou bom controlo da doença, sem recorrências, com a aplicação tópica de tacrolimus a 0,1%, três vezes por semana durante quatro a doze semanas⁷⁸. Deve ser aplicada a menor dose necessária para cobrir a lesão, minimizando assim o

queimor e irritação que são os efeitos adversos mais frequentes da sua utilização^{88,89}. Na maioria dos casos estes efeitos são transitórios e resolvem-se em paralelo com a melhoria dos sinais e sintomas de LP. Colocar a pomada no frigorífico previamente à sua aplicação pode diminuir este efeito lateral. Os imunomoduladores também suprimem a resposta imune normal, o que permite o aparecimento de infecções, como os condilomas acuminados. Um relato isolado sugere que com a utilização da dose 0,03% em vez de 0,1% os condilomas não ocorreriam⁹⁰. Embora o tacrolimus por via oral possa causar potenciais efeitos adversos como infecções, hipertensão, hiperglicemia, hipercalemia, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e risco aumentado de neoplasia, estas complicações não foram encontradas com o tratamento tópico⁸⁸. Em 2006, a Food and Drug Administration colocou uma “black box” na informação relativa ao tacrolimus, uma vez que a segurança a longo prazo da apresentação tópica não estava provada e a apresentação sistémica (utilizada para prevenir a rejeição de órgãos transplantados) estar associada ao desenvolvimento de tumores, particularmente linfomas. Estudos relativos à segurança da utilização a longo prazo (até um ano) do tacrolimus tópico, não demonstraram sinais de imunodeficiência de novo⁸⁸. Um estudo de 2006 coloca a hipótese de o tacrolimus poder estar envolvido na transformação maligna do LP oral⁹¹. Estudos aleatórios alargados são necessários antes da sua recomendação sistemática, particularmente depois do relato de tumores em cães que ingeriram doses elevadas do fármaco. Também é sabido que o tacrolimus tópico acelera a tumorigénese na pele do rato⁹². Até à data não existe evidência de elevada qualidade que associe o desenvolvimento de cancro com a aplicação tópica de tacrolimus. Contudo, o potencial maligno associado ao tratamento imunossupressor implica a necessidade de seguimento regular das doentes com LPE vulvovaginal.

Recentemente, foram descritos casos de utilização bem sucedida de um outro imunomodulador, o pimecrolimus, no tratamento do LP oral e genital^{86,93,94}. O pimecrolimus tem um modo de acção semelhante ao do tacrolimus, mas sem efeitos nas células dendríticas (de Langerhans)^{95,96}. O creme de pimecrolimus a 1% deverá ser aplicado duas vezes por dia, nas áreas afectadas, como tratamento de segunda linha, nas situações resistentes aos corticosteróides⁸⁶. Este estudo

sugere que este imunomodulador é mais bem tolerado que o tacrolimus e causa menos frequentemente prurido e queimor.

À luz da evidência actual, o tacrolimus em pomada e o pimecrolimus em creme constituem tratamentos de segunda linha para o LP genital.

O atingimento vaginal deve ser abordado com corticosteróides por via vaginal. Vários estudos relatam a eficácia da hidrocortisona em óvulos vaginais (em Portugal só está disponível a apresentação em creme). Um esquema possível é a introdução de um óvulo vaginal de 25 mg, diário, ao deitar, durante 14 dias, passando depois a dias alternados durante sete dias e atingindo finalmente a dose bissemanal de manutenção (em alguns casos pode ser necessária uma dose mais elevada). Para prevenir o aparecimento de candidíase deve associar-se o clotrimazol vaginal^{12,97}.

Um estudo de Kortekangas-Savolainen e colaboradores que envolveu apenas cinco doentes sugere que a combinação de dilatação cirúrgica, metotrexato, corticosteróides e tacrolimus tópicos é eficaz no tratamento de doentes com LP vulvovaginal estenosante e grave. O efeito benéfico do metotrexato também se estende às lesões orais. A dose recomendada é de 7,5 mg semanais, por via oral. O seu aparente efeito favorável nesta patologia persiste após a descontinuação do tratamento, o que sugere uma acção anti-inflamatória prolongada. O metotrexato deverá ser administrado até os sintomas terem desaparecido e pode ser recomeçado em caso de recorrência. A utilização deste fármaco em baixa dosagem poderá ser considerada uma opção terapêutica, quando a dilatação cirúrgica suplementada com tratamentos locais for insuficiente⁹⁸. Já anteriormente, em 2002, tinha sido descrito o efeito benéfico do metotrexato numa série de três doentes com LPE⁹⁹. A hepatotoxicidade é o principal risco da sua utilização a longo prazo, mas a queda de cabelo e, raramente, a agranulocitose podem também ocorrer. Deverá ser associado ácido fólico ou leucovorina ao tratamento⁹⁸.

Nos casos em que se verifique a existência de sínquias vaginais, que impeçam a introdução do espéculo e as relações sexuais, a utilização de dilatadores pode ser útil e eficaz. Deve começar-se pelo maior dilatador que a doente consiga introduzir confortavelmente na vagina (frequentemente tamanho pediátrico),

revestindo-o com creme corticosteróide. O dilatador deve ser mantido na vagina durante a noite e, gradualmente, deverá ser utilizado um tamanho maior até ser possível a realização da citologia cervical e a prática de relações sexuais com o menor desconforto possível. Posteriormente, estes dilatadores poderão ser novamente utilizados, para manter a vagina patente e funcional. As situações de sinéquias mais graves e estenose do intróito vaginal implicam cirurgia. No entanto, a abordagem cirúrgica isolada, sem a posterior utilização de corticosteróides e dilatadores, resulta, invariavelmente, na oclusão vaginal recorrente⁷⁴.

A abordagem terapêutica das lesões orais é difícil, devido aos movimentos da língua e ao fluxo de saliva que facilmente elimina os fármacos¹⁰⁰.

Os retinóides tópicos¹⁰¹ e orais¹⁰² são o tratamento mais eficaz para a apresentação oral da doença. Estes fármacos, pelas suas propriedades irritantes quando usados por via tópica, não podem ser aplicados em áreas com erosões, pelo que não têm lugar no tratamento do LP vulvar erosivo^{103,104}.

A ciclosporina, 1500 mg/dia, por via oral, tem uma eficácia terapêutica potencial na doença oral^{105,106}.

Cheng e Mann relataram um caso de melhoria franca de LPE oral após a administração semanal do anticorpo monoclonal recombinante humanizado efalizumab, por via subcutânea, durante 10 semanas¹⁰⁷.

Na literatura há relatos de melhoria do LPE e ulcerativo da cavidade oral após a aplicação tópica de tacrolimus.

A imunossupressão associada a estas terapêuticas pode resultar em infecções bacterianas ou fúngicas. A eritromicina (250 mg per os, 4id) e a cefalexina (500mg per os, 3id), durante cinco a sete dias são opções válidas para as infecções bacterianas.

Com base na hipótese do stress oxidativo aumentado ser um factor etiológico potencial do LP vulvar, estratégias terapêuticas que utilizam antioxidantes podem ser uma nova abordagem eficaz no tratamento da doença¹⁴.

O queimor e prurido vulvares que persistem, apesar da melhoria das lesões cutâneas, devem fazer pensar em vulvodinia sobreposta que deve ser tratada como tal.

Não existe consenso relativamente à eficácia da utilização concomitante de corticosteróides, retinóides, anti-histamínicos, ciclosporina e griseofulvina^{23,46,103,108}.

Vários estudos fazem referência à utilização sistémica de outros imunossuppressores, com sucesso, como a azatioprina e o sulfato de hidroxycloquina, bem como de antibióticos, como o etilsuccinato de eritromicina, a doxiciclina, a minociclina e a niacinamida^{96,109-114}. Contrariamente, um estudo que avaliou a influência do tratamento do LPE da vulva no seu prognóstico encontrou uniformemente uma má resposta ao tratamento sistémico⁹. Outros tratamentos, como a utilização isolada de griseofulvina, sulpirida, dapsona e ciclofosfamida têm sido descritos em relatos ocasionais, mas os resultados são variáveis^{44,61}. No global, a utilização empírica destas terapêuticas na Síndrome vulvovagino-gengival revelou-se ineficaz⁷⁴. O papel da aplicação tópica de cremes com estrogénios e da sulodexida continua também por comprovar¹¹⁵.

A abordagem do LPE é complexa. O seu tratamento deve ser precoce para reduzir a dor e desconforto, controlar a disfagia, dispareunia e melhorar a qualidade de vida¹¹⁶. A equipa deve ser multidisciplinar, envolvendo ginecologistas, dermatologistas, estomatologistas/dentistas e psicólogos/psiquiatras, de modo a diagnosticar e tratar as queixas físicas, mas também os sinais e sintomas psíquicos⁶⁰. Perante um LP oral, é importante que os dentistas questionem os doentes acerca de eventual envolvimento genital, para evitar atrasos de diagnóstico e complicações.

Devido à natureza cíclica e recidivante desta doença, a terapêutica é crónica, pelo que devem ser utilizados métodos de fácil aplicação. Os corticosteróides tópicos potentes (por exemplo, o clobetasol)^{9,73} constituem o tratamento de primeira linha. Em situações de falha, podem ser usados fármacos imunossuppressores como o tacrolimus, pimecrolimus^{78,80-87} e a ciclosporina^{77-89,117}. Todos estes tratamentos apontam para a importância da inibição da resposta inflamatória crónica das mucosas. Os antimicóticos podem ser utilizados como agentes adjuvantes¹⁰³.

PROGNÓSTICO

Alguns relatos da literatura sugerem um prognóstico sombrio para o LPE^{46,51}. Tanto quanto é do nosso conhecimento, nunca foi efectuado um estudo aleatório e controlado sobre o tratamento do LPE vulvar. Actualmente,

nos Estados Unidos, está a decorrer um estudo (ainda não publicado) de uma farmacêutica que compara a utilização de imunomoduladores tópicos vs clobetasol no líquen erosivo. Os poucos estudos relatados na literatura são de natureza retrospectiva. Torna-se por isso difícil esclarecer as doentes relativamente à resposta prevista ao tratamento, prognóstico da doença e risco de malignidade. Contudo, com tempo e tratamento adequados, 75% das doentes terão uma melhoria global dos sintomas e 50% cicatrização das erosões⁹.

O potencial maligno do LP erosivo é alvo de debate. No passado, foi apontado um pequeno aumento do risco de carcinoma de células escamosas nas doentes com doença vulvar^{118,119}. Esse trabalho acima citado, que envolveu 114 mulheres, descreve o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial da vulva em sete casos e carcinoma de células escamosas em três. No entanto, dada a natureza reduzida da amostra, o estudo não teve poder estatístico⁹. Estudos mais recentes, com maior dimensão não confirmaram esta relação e actualmente, esta doença não é considerada pré-maligna.^{74,119-123} As autoras consideram, contudo, que perante os numerosos relatos de carcinomas de células escamosas associados ao LP estas pacientes devem ser alvo de vigilância ginecológica regular.

REFERÊNCIAS

- Scully C, el-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985; 14:431.
- Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88(4):431-6.
- Xingyuan M, Wenyun Z, Tianwen W. Leucocyte function-associated antigen-1: structure, function and application prospects. *Protein Pept Lett* 2006;13:397-400.
- Neil SM. Erosive lichen planus: diagnosis and management. Syllabus of the post-graduate course, International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, October, 1999.
- Savin JA. Oral lichen planus. Not rare and not easily treated. *Br Med J* 1991; 302:544-5.
- Roudot-Thoraval F, Pawotsky JM, Deforges L, Girollet PP, Dhumeaux D. Anti-HCV seroprevalence in pregnant women in France. *Gut* 1993; 34(suppl.):S55-6.
- Lewis FM, Shah M, Harrington CI. Vulval involvement in lichen planus: a study of 37 women. *Br J Dermatol* 1996; 135:89.
- Belfiori P, Di Fede O, Cabibi D, et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol* 2006; 155:994.
- Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of Treatment of Erosive Lichen Planus of the Vulva on Its Prognosis. *Arch Dermatol* Mar 2006; 142:289-94.
- Ridley CM. Chronic erosive vulval disease. *Clin Exp Dermatol*. 1990; 15:245-252.
- Rogers RS III. Erosive orogenital lichen planus in women (vulvo-vaginal-gingival syndrome) [abstract]. *J Oral Pathol Med*. 1998; 27:362.
- Mann MS, Kaufman RH. Erosive lichen planus of the vulva. *Clin Obstet Gynecol*. 1991;34:605-613.
- Black MM. Lichen planus and lichenoid disorders. In: *Textbook of Dermatology* (Vol 3. 6th Edition). Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al (eds). Oxford, England: Blackwell Science; 1998:1899-1926.
- Sander CS, Cooper SM, Ali I, Dean D, Thiele JJ, Wojnarowska F. Decreased antioxidant enzyme expression and increased oxidative damage in erosive lichen planus of the vulva. *BJOG*. Nov 2005; 112:1572-5.
- Ball SB, Wojnarowska F. Vulvar dermatoses: Lichen sclerosus, lichen planus, and vulval dermatitis/lichen simplex chronicus. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17:182.
- Kennedy CM, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: retrospective review of characteristics and outcomes in 113 patients seen in a vulvar specialty clinic. *J Reprod Med* 2007; 52:43.
- Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol* 2006; 142:289.
- Daoud MS, Pitteikow MR. Lichen Planus. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (Volume 1. 5th Edition). Newyork: McGraw-Hill; 1999:562.
- Shiohara T. The lichenoid tissue reaction. An immunological perspective. *Am J Dermatopathol* 1988; 10:252.
- Thornhill MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. *Acta Odontol Scand* 2001; 59:174-177.
- Prpic Massari L, Kastelan M, Gruber F, et al. Perforin expression in peripheral blood lymphocytes and skin-infiltrating cells in patients with lichen planus. *Br J Dermatol* 2004;151:433-439.
- Scully C, Beyli M, Ferrerio MC et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Bio Medical* 1998; 9: 86-122.
- Edwards L, Friedrich EG. Desquamative vaginitis: lichen planus in disguise. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 832-836.
- Setterfield JF, Neill S, Shorlaw PJ, Theron J, Vaughan R, Escudier M, et al. The vulvovaginal gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1*0201 allele. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(1): 98-113.
- Powell FC, Rogers RS, Dickson ER, Moore SB. An association between HLA DRI and lichen planus. *Br J Dermatol* 1986; 114:473.
- La Nasa G, Cottoni F, Mulargia M, et al. HLA antigen distribution in different clinical subgroups demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus. *Br J Dermatol* 1995; 132:897-900.
- Kofoed ML, Wantzin GL. Familial lichen planus. More frequent than previously suggested? *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:50-4.
- Thompson DF, Skaehill PA. Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy* 1994; 14:561.
- Ball SB, Wojnarowska F. Vulvar dermatoses: Lichen sclerosus, lichen planus, and vulval dermatitis/lichen simplex chronicus. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17:182.
- Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. Lichen planus and liver diseases: a multicentre case-control study. *Br Med J* 1990; 300:227-30.
- Mokni M, Rybojad M, Puppini D Jr, Catala S, Venezia F, Djian R, Morel P. Lichen planus and hepatitis C virus. *J AM Acad Dermatol* 1991; 24:792.
- Sanchez-Perez J, De Castro M, Buezo GF, Fernandez-Herrera J, Borque MJ, Garcia-Diez A. Lichen planus and hepatitis C virus: Prevalence and clinical presentation of patients with Lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1996; 134:715-9.

33. Bellman B, Reddy R, Falanga V. Generalized Lichen planus associated with hepatitis C virus immunoreactivity. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:770-2.
34. Jubert C, Pawlotsky J-M, Pouget F, Andre C, DeForges L, Bretagne S, Mavier JP, Duval J, Revuz J, Dhumeaux D, Bagot M. Lichen planus and hepatitis C virus-related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130:73-6.
35. Chuang TY, Stittle L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:787-9.
36. Kirtak N, Inaloz HS, Ozgoztasi, Erbagci Z. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lichen planus in Gaziantep region of Turkey. *Eur J Epidemiol* 2000; 16:1159-61.
37. Imhof M, Popal H, Lee J-H, Zeuzem S, Milberadt R. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* 1997; 195:1-5.
38. Gimenez-Garcia R, Perez-Castrillon JL. Lichen planus and hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17:291-25.
39. Ghodsi SZ, Daneshpazhoo M, Shahi M, Nikfarjam A. Lichen planus and Hepatitis C: a case-control study. *BMC Dermatology* 2004; 4:6.
40. Saurat JH. Cutaneous manifestations of graft versus host disease. *Int J Dermatol* 1989;20:249-256.
41. Anderson KC, Westein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1990; 323:315-21.
42. Sander CS, Ali I, Dean D, Thiele JJ, Wojnarowska F. Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2004; 151:627-635.
43. Ki Rtschig G, Br Ink AATP, Scheper RJ, Aspars E. No oncogenic mucosal human papillomaviruses in erosive vulval lichen planus. 2005 British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 2005; 152:1360-98.
44. Lewis FM. Vulval lichen planus. *Br J Dermatol* 1998; 138:569-75.
45. Lewis FM. Vulval lichen planus. *Br J Dermatol* 1998; 138:569.
46. Eisen D. The vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus. The clinical characteristics of 22 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130:1379.
47. Gray LA, Barnes ML. Vaginitis in women, diagnosis and treatment. *Am J Obstetrics Gynecol* 1965; 92: 125-134.
48. Pelisse M. Erosive vulvar lichen planus and desquamative vaginitis. *Semin Dermatol* 1996;15:47.
49. Pecoraro V, Romano Boix E. [Anal manifestations of lichen planus]. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1984; 12:339.
50. Pelisse M, Leibowitch M, Sedel D, Hewitt J. [A new vulvovaginalgingival syndrome. Plurimucous erosive lichen planus]. *Ann Dermatol Venereol* 1982; 109:797-798.
51. Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol* 1989; 28:381.
52. Rogers RS 3rd, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginalgingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin* 2003; 21:91.
53. Arndt K. Lichen planus, dermatology in general medicine. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al. (eds). New York: MacGraw-Hill; 1987:967-73.
54. Kaufman RH, Faro S. Benign diseases of the vulva and vagina (4th Edition). St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book; 1994.
55. Ramer MA, Altchek A, Deligdisch L, Phelps R, Montazem A, Buonocore PM. Lichen planus and the vulvovaginal-gingival syndrome. *J Periodontol* 2003; 74(9):1385-93.
56. Bermejo A, Bermejo MD, Román P, Botella R, Bagán JV. Lichen planus with simultaneous involvement of the oral cavity and genitalia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 209-216.
57. Scully G, El-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985;14:431-458.
58. Rojo-Moreno JL, Bagán JV, Rojo-Moreno J et al. Psychologic factors and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 687-691.
59. Chaudhary S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. *Aust Dent J* 2004; 49: 192-195.
60. Lundqvist EN, Wahlin YB, Bergdahl M, Bergdahl J. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *JEADV* 2006; 20: 661-666.
61. Lynch PJ, Edwards L. Genital dermatology. New York, New York: Churchill Livingstone 1994.
62. Zellis S, Pincus SH. Treatment of vulvar dermatoses. *Semin Dermatol* 1996; 15:71.
63. Helander SD, Rogers RS 3rd. The sensitivity and specificity of direct immunofluorescence testing in disorders of mucous membranes. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:65.
64. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999; 353:1777-1783.
65. Murphy GM, Cronin E. Lichen planus pemphigoides. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14:322.
66. Woodruff JD, Sussman J, Shakfeh S. Vulvitis circumscripta plasmocellularis. A report of four cases. *J Reprod Med* 1989; 34:369.
67. Davis J, Shapiro L, Baral J. Vulvitis circumscripta plasmacellularis. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8:413.
68. Virgili A, Levratti A, Marzola A, Corazza M. Retrospective histopathologic reevaluation of 18 cases of plasma cell vulvitis. *J Reprod Med* 2005; 50:3.
69. Martin J, Holdstock G. Isolated vulval oedema as a feature of Crohn's disease. *J Obstet Gynaecol* 1997; 17:92.
70. Sobel JD. Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1215.
71. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60:30.
72. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. *Arch Dermatol* 1998; 134:1521-1530.
73. Stewart EG. Vulvar lichen planus. In: UpToDate 17.1 2009.
74. Ridley CM, Neill SM. Non-infective cutaneous conditions of the vulva. In: The Vulva. Ridley CM, Neill SM (eds). Blackwell Science, Oxford; 1999:121.
75. Poskitt L, Wojnarowska F. Minimizing cicatricial pemphigoid orodynia with minocycline. *Br J Dermatol* 1995; 132:784.
76. Sawai T, Kitazawa K, Danno K, et al. Pemphigus vegetans with oesophageal involvement: successful treatment with minocycline and nicotinamide [letter]. *Br J Dermatol* 1995; 132:668.
77. Becherel PA, Chosidow O, Boissic S, et al. Topical cyclosporine in the treatment of oral and vulvar erosive lichen planus: a blood level monitoring study. *Arch Dermatol* 1995; 131(4):495-6.
78. Kirtschig G, Van Der Meulen AJ, Ion Lipan JW, Stoof TJ. Successful treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2002 Sep;147(3):625-6.
79. Jungell P, Malmstrom M. Cyclosporin A mouthwash in the treatment of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25(1):60-2.
80. Meingassner JG, Sutz A. Immunosuppressive macrolides of the type FK 506: A novel class of topical agents for treatment of skin disease? *J Invest Dermatol* 1992; 98:851-5.
81. Rogers III RS, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginalgingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin* 2003; 21(1):91-8.
82. Rozycki TW, Rogers III RS, Pittelkow MR, et al. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(1):27-34.
83. Lener EV, Brieva J, Schachter M, et al. Successful treatment of

- erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2001; 137:419.
84. Lotery HE, Galask RP. Erosive lichen planus of the vulva and vagina. *Obstet Gynecol* 2003;101:1121.
 85. Byrd JA, Davis MD, Rogers RS, 3rd. Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus: response to topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2004; 140:715.
 86. Jensen JT, Bird M, Leclair CM. Patient satisfaction after the treatment of vulvovaginal erosive lichen planus with topical clobetasol and tacrolimus: a survey study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1759.
 87. Kennedy CM, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus. *J Reprod Med* 2007; 52:43.
 88. Reitamo S, Remitz A, Kyllonen H, Saarikko J, Granlund H. Topical noncorticosteroid immunomodulation in the treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:381-8.
 89. Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999; 140:338-42.
 90. Amstey MS. Erosive Lichen Planus of the Vulva and Vagina. *Obstet Gynecol* Sept 2003;102(3):645.
 91. Becker J, Houben R, Vetter C, Bröcker E. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: an hypothesis creating case report. *BMC Cancer* 2006; 6:7 doi 10.1186/1471-2407-6-7.
 92. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol* 2003; 149:960-7.
 93. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999; 141:103-7.
 94. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:547-55.
 95. Wilkinson EJ, Stone IK. Atlas of vulvar disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
 96. Lear JT, English JS. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21:56-7.
 97. Anderson M, Kutzner S, Kaufman RH. Treatment of vulvovaginal lichen planus with vaginal hydrocortisone suppositories. *Obstet Gynecol* 2002; 100:359.
 98. Kortekangas-Savolainen O, Kiilholma P. Treatment of vulvovaginal erosive and stenosing lichen planus by surgical dilatation and methotrexate. *Acta Obstet Gynecol* 2007; 86:339-343.
 99. Nylander Lundqvist E, Wahlin YB, Hofer PA. Methotrexate supplemented with steroid ointments for the treatment of severe erosive lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2002; 82(1):63-4.
 100. Petruzzi M, De Benedittis M, Carriero C, Giardina C, Parisi G, Serpico R. Orovaginalvulvar lichen planus: report of two new cases. *Maturitas* 2005; 50:140-50.
 101. Giustina TA, Stewart JC, Ellis CN, et al. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. A double-blind study. *Arch Dermatol* 1986; 122:534.
 102. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:434.
 103. Soper DE, Patterson JW, Hurt WG, et al. Lichen planus of the vulva. *Obstet Gynecol* 1988; 72(1):74-6.
 104. Edwards L. Vulval lichen planus. *Arch Dermatol* 1989; 125:1677.
 105. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, et al. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Engl J Med* 1990; 323:290.
 106. Carli P, Cattaneo A, Taddei G, Giannotti B. Topical cyclosporine in the treatment of vulvar lichen sclerosis: clinical, histologic, and immunohistochemical findings [letter]. *Arch Dermatol* 1992; 128:1279.
 107. Cheng A, Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efilizumab. *Arch Dermatol* 2006; 142:680-2.
 108. Gokdemir G, Baksu A, Taskin M, Goker N. Vulvovaginalgingival syndrome of lichen planus: diagnostic and therapeutic challenge. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(5):389-90.
 109. Hubbard VG, Leigh IM, Zakrzewska JM. Use of hydroxychloroquine in the treatment of oral and vulvovaginal lichen planus - a retrospective pilot study [abstract]. *Br J Dermatol*. 2003;149:54.
 110. Mallon E, Wojnarowska F. Cicatricial pemphigoid presenting with unusual palmar involvement, successfully treated with a combination of nicotinamide and tetracycline. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:526-530.
 111. Poskitt L, Wojnarowska F. Treatment of cicatricial pemphigoid with tetracycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20:258-259.
 112. Altomare G, Capella GL, Fracchiolla C, Frigerio E. Treatment of bullous pemphigoid with erythromycin: a reappraisal. *Eur J Dermatol* 1999; 9:583-585.
 113. Cooper SM, Powell J, Wojnarowska F. Linear IgA disease: successful treatment with erythromycin. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:677-679.
 114. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:609-12.
 115. Femiano F, Gombos F, Scully C. Oral erosive/ulcerative lichen planus: preliminary findings in an open trial of sulodexide compared with cyclosporine (ciclosporin) therapy. *Int J Dermatol* 2003; 42(4):308-11.
 116. Bergdahl J, Ostman PO, Anneroth G, Perris H, Skoglund A. Psychologic aspects of patients with oral lichenoid reactions. *Acta Odontol Scand* 1995; 53(4):236-41.
 117. Borrego L, Ruiz-Rodriguez R, Ortiz de Frutos J, Vanaclocha Sebastian F, Iglesias Diez L. Vulvar lichen planus treated with topical cyclosporine. *Arch Dermatol* 1993; 129(6):794.
 118. Franck JM, Young AW Jr. Squamous cell carcinoma in situ arising within lichen planus of the vulva. *Dermatol Surg* 1995; 21:890-4.
 119. Dwyer CM, Kerr RE, Millan DW. Squamous carcinoma following lichen planus of the vulva. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20:171-2.
 120. Janner M, Muissus E, Rohde B. [Lichen planus as a possible precancerous condition]. *Dermatol Wochenschr* 1967; 153:513.
 121. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57:9.
 122. Lewis FM, Harrington CI. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen planus. *Br J Dermatol* 1994; 131:703.
 123. Zaki I, Dalziel KL, Solomons FA. The under-reporting of skin disease in association with squamous cell carcinoma of the vulva. *Clin Exper Derm* 1997; 21:334.