

# **Líquen plano da vulva: o que se sabe sobre a doença e quais os novos avanços?**

**Cezara Tihon**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

**junho de 2022**

Líquen plano da vulva: o que se sabe sobre a doença e quais os novos avanços?

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho pelo seguimento, apoio, disponibilidade e aconselhamento durante a realização desta dissertação.

À minha família e ao meu namorado que sempre me apoiaram incondicionalmente neste percurso académico e que acreditaram, mais que eu, nas minhas conquistas.

Aos meus amigos por toda a força e motivação que me proporcionaram nestes últimos 6 anos.

Obrigada pelo tempo que me dedicaram nesta jornada.

Líquen plano da vulva: o que se sabe sobre a doença e quais os novos avanços?

## Resumo

**Introdução:** O líquen plano é uma dermatose de caráter inflamatório crônico e recidivante mediada por células T. Esta doença dermatológica envolve unhas, cabelos, pele e/ou membranas mucosas. Quanto à região vulvar, esta pode ser afetada individualmente ou associada a uma lesão cutânea geral, e pode ser atingida só a pele vulvar, apenas as mucosas ou a pele e as mucosas. Sugere-se que o LP vulvar tenha uma predisposição genética e diversos fatores, como infecções víricas, doenças autoimunes e fármacos podem estar relacionadas com o aparecimento da doença. O diagnóstico é clínico e histológico e o tratamento de primeira linha é a aplicação de corticoterapia tópica.

**Objetivo:** Com esta dissertação tenciona-se reunir o conhecimento atual existente sobre esta doença relativamente a epidemiologia, etiopatogenia, doenças associadas, manifestações clínicas, diagnóstico, diagnóstico diferencial, complicações, tratamento e ao prognóstico.

**Metodologia:** A pesquisa bibliográfica foi realizada na plataforma PubMed, EBSCO e Cochrane Library entre setembro de 2021 e março de 2022.

**Resultados e Conclusões:** Mulheres com doenças vulvares necessitam de cuidados específicos, considerando não apenas os aspetos genitais, mas também as alterações cutâneas. A biópsia de qualquer lesão atípica é essencial para excluir o desenvolvimento de malignidade. Como o LP vulvar pode ser mais sujeito a alterações malignas, esses pacientes necessitam de vigilância prolongada. O tratamento deve começar com os corticosteroides tópicos ultrapotentes antes de se adicionar ou usar outros fármacos. A abordagem cirúrgica pode ser necessária no caso de as pacientes apresentarem aderências e cicatrizes vaginais ou vulvares sintomáticas. A terapia de ultrassom focalizado e a terapia fotodinâmica tópica são duas alternativas de tratamento que mostram resultados promissores. As pacientes com o LP vulvar apresentam um comprometimento moderado na qualidade de vida que não melhora consideravelmente com o tratamento. O tratamento atual não é suficiente para minimizar a carga pessoal da doença no dia a dia. Mais pesquisas devem ser feitas para se poder estimar a utilidade de diferentes modalidades terapêuticas utilizadas para controlar esta doença.

## Palavras-chave

lichen planus;vulvar;genital;etiopatogenia;diagnóstico;tratamento

Líquen plano da vulva: o que se sabe sobre a doença e quais os novos avanços?

## **Abstract**

**Introduction:** Lichen planus is a chronic and relapsing inflammatory dermatosis mediated by T cells. This dermatological disease involves nails, hair, skin and/or mucous membranes. The vulvar region can be affected individually or it can be associated with a general lesion, and it can reach only the vulvar skin, only mucous membranes or skin and mucous membranes. It is suggested that vulvar LP has a genetic predisposition and several factors, such as viral infections, autoimmune diseases and drugs may be related to the appearance of the disease. The diagnosis is clinical and histological and the first-line treatment is the application of topical corticosteroids.

**Objectives:** This dissertation intends to gather the actual existing knowledge about this disease in terms of epidemiology, etiopathogenesis, association of diseases, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, complications, treatment and prognosis.

**Methodology:** The literature search was carried out on the PubMed, EBSCO and Cochrane Library platform between September 2021 and March 2022.

**Discussion and Conclusion:** Women with vulvar diseases need specific care, considering not only genital aspects, but also skin changes. Biopsy of any atypical lesion is essential to exclude the development of malignancy. As the vulvar LP may be more prone to malignant changes, these patients require prolonged surveillance. Treatment should begin with ultra-potent topical corticosteroids before adding or using other drugs. A surgical approach may be necessary if patients have adhesions and symptomatic vaginal or vulvar scarring. Focused ultrasound therapy and topical photodynamic therapy are two treatment alternatives that show promising results. Patients with vulvar LP have a moderate impairment in quality of life that does not improve considerably with treatment. The current treatment is not enough to minimize the day-to-day burden of disease. More research should be done in order to estimate the usefulness of different therapeutic modalities used to control this disease.

## **Keywords**

Lichen planus;vulvar;genital;etiopathogeny;diagnosis;therapy

Líquen plano da vulva: o que se sabe sobre a doença e quais os novos avanços?

# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Palavras-chave .....	v
Abstract.....	vii
Keywords .....	vii
Índice .....	ix
Lista de tabelas .....	xi
Lista de acrónimos .....	xiii
1. Introdução .....	1
2. Objetivos .....	3
3. Materiais e Métodos .....	4
4. Resultados e Discussão .....	5
4.1 Epidemiologia .....	5
4.2 Etiologia e Patogenia.....	6
4.3 Doenças associadas .....	8
4.4 Manifestações clínicas.....	9
4.5 Diagnóstico .....	11
4.6 Complicações.....	16
4.7 Diagnóstico diferencial.....	18
4.8 Tratamento .....	20
4.9 Prognóstico .....	29
5. Conclusão .....	30
6. Referências bibliográficas .....	32

Líquen plano da vulva: o que se sabe sobre a doença e quais os novos avanços?

## Lista de tabelas

Tabela 1 - Achados da avaliação para apoiar um diagnóstico de LPVE, adaptado de (4).....	12
Tabela 2 - Achados da avaliação para apoiar um diagnóstico de LP clássico e LP hipertrófico, adaptado de (4).....	13
Tabela 3 - Taxas do VSCC na literatura, adaptado de (5).....	17
Tabela 4 - Medicação que é recomendada como primeira linha no tratamento do LP mucoso, adaptado de (2).....	25
Tabela 5 - Medicação que é recomendada como segunda linha no tratamento do LP mucoso, adaptado de (2).....	25
Tabela 6 - Medicação que é recomendada como terceira linha de tratamento para o LP mucoso, adaptado de (2).....	26
Tabela 7 - Tratamento recomendado para o LP genital, adaptado de (2).....	27
Tabela 8 - Tratamento de primeira linha no LP cutâneo, adaptado de (2).....	27
Tabela 9 - Tratamento de segunda linha no LP cutâneo, adaptado de (2).....	27
Tabela 10 - Tratamento de terceira linha no LP cutâneo, adaptado de (2) .....	28

Líquen plano da vulva: o que se sabe sobre a doença e quais os novos avanços?

## **Lista de acrónimos**

LP: Líquen plano

LPC: Líquen plano cutâneo

LPO: Líquen plano oral

LPE: Líquen plano erosivo

LS: Líquen escleroso

LPV: Líquen plano vulvar

LPVE: Líquen plano vulvar erosivo

CEC: Carcinoma espinocelular

IF: Imunofluorescência direta

LSeA: Líquen escleroso e atrófico

HLA: Antígenos leucocitários humanos

HHV-7: Herpes vírus humano

ISSVD: Sociedade Internacional para o Estudo das Doenças Vulvovaginais

Líquen plano da vulva: o que se sabe sobre a doença e quais os novos avanços?

## 1. Introdução

O Líquen plano vulvar é uma patologia que normalmente é negligenciada pelos clínicos e o seu diagnóstico nem sempre é feito atempadamente.

O conceito líquen plano (LP) tem origem grega e latina, cujo significado consegue descrever as características superficiais da lesão cutânea. (1,2) Assim, a palavra “leichen” significa “musgo de árvore” (1) ou “que come a sua volta” (2) e a palavra “planus” quer dizer “plano”. (1,2) Esta patologia foi descrita pela primeira vez em 1869 pelo Erasmus Wilson. (2) O líquen plano (LP) é uma dermatose de caráter inflamatório crónico e recidivante mediada por células T. (1–6) Esta doença dermatológica envolve unhas, cabelos, pele e/ou membranas mucosas. Quanto à região vulvar, esta pode ser afetada individualmente ou associada a uma lesão cutânea geral, e pode ser atingida só a pele vulvar, apenas mucosas ou pele e mucosas. (7,8) As alterações cutâneas clássicas são pápulas pruriginosas, roxas, poligonais, planas (planares) cruzadas por finas linhas brancas, enquanto erosões são vistas nas membranas mucosas. (1) A faixa etária dos adultos de meia-idade são os mais afetados pelo LP, particularmente nas mulheres que estão na peri-menopausa, não havendo um predomínio de género e sendo raro nas crianças. (1,2) Dentro do LP genital há três subtipos comuns que são os seguintes: o clássico, o hipertrófico e o erosivo, observando-se duas alterações inflamatórias: placa (hipetrófica) e ferida (erosiva). Das variantes do LP vulvar, a erosiva destaca-se como a mais frequente e a hipertrófica como a mais rara. (5,9,10) O LP genital erosivo foi pela primeira vez caracterizado em 1982 como sendo uma doença mais generalizada acompanhada de erosões dolorosas e simétricas na mucosa da vulva, com frequência no introito ou na vagina. Essas erosões também se podem apresentar com as bordas rendilhadas de cor branca, chamadas de estrias de Wickham. (5,11,12) No que se refere ao LP genital cutâneo clássico, este habitualmente surge junto com o LP cutâneo e sem sintomas. O LPV divide-se em 6 subtipos: planar, poligonal, pruriginosa, pápulas e placas. As lesões podem aparecer em qualquer parte do epitélio escamoso, inclusive na vulva, mas com maior probabilidade na superfície flexora dos punhos e tornozelos. (5,10,12) Dos três subtipos de LP vulvares, o hipertrófico é o mais incomum, manifestando-se com lesões exofíticas na pele perineal e perianal, podendo ou não apresentar uma borda violeta. As lesões normalmente têm um crescimento lento e podem ser assintomáticas ou pruriginosas. O LP hipertrófico muitas vezes é confundido com o condiloma ou o CEC à custa do aspeto exofítico das suas lesões. (5,12,13) Histologicamente, o LP apresenta-se com um infiltrado linfocítico típico em banda e com uma dermatite de interface, independentemente do subtipo da dermatose ou da localização da pele. (1,4) O diagnóstico

é fundamentalmente clínico. A biópsia só é usada na dúvida diagnóstica ou na suspeita de malignidade. Além da histologia de rotina, a microscopia IF é capaz de mostrar C3 e/ou IgG na junção dermoepidérmica e deposição de IgM como os tais chamados corpos colóides. (1,14) O tratamento consiste maioritariamente na resolução das lesões e no controlo dos sintomas. (1,2) O subtipo cutâneo do LP normalmente é autolimitado e trata-se em 6 meses em mais de metade dos pacientes e em 18 meses em até 85% dos pacientes. (1,15) Por outro lado, os outros subtipos do LP têm uma natureza crónica. (1,16) Os doentes que apresentam lesões cutâneas e mucosas persistentes podem vir a desenvolver neoplasias, pois são consideradas condições pré-malignas. (1,2,6,17)

## **2. Objetivos**

O objetivo desta monografia é o de conhecer as evidências científicas atuais sobre a condição

Líquen Plano Vulvar, quanto a:

1. Epidemiologia
2. Etiologia e Patologia
3. Doenças associadas
4. Manifestações clínicas
5. Diagnóstico
6. Complicações
7. Diagnóstico diferencial
8. Tratamento
9. Prognóstico

### **3. Materiais e Métodos**

Para a realização desta monografia foi feita uma ampla revisão de literatura sobre o Líquen Plano Vulvar. As bases de dados aos que se recorreu foram: PubMed, EBSCO e Cochrane Library. Os artigos relevantes escolhidos foram os que têm data de publicação nos últimos 10 anos. Mas devido à escassez de literatura atual, também foram incluídos artigos mais antigos que estavam referenciados na bibliografia de outros. Quanto à língua dos artigos, incluíram-se apenas aqueles escritos em língua inglesa e as palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “lichen planus”; “vulvar”; “genital”; “etiopathogeny”; “diagnosis”; “therapy”.

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1 Epidemiologia

Diversos fatores são responsáveis para que a prevalência do LP seja subestimada uma vez que alguns casos são assintomáticos o que leva a que as mulheres atrasam a procura de assistência médica e os médicos, conseqüentemente, não tenham oportunidade de fazer o diagnóstico. (4,18) Segundo uma meta-análise de 46 estudos, a LP afeta 0,5%-1,0% da população geral e 0,98% dos pacientes que recorrem à consulta dermatológica. (1,6,15,19,20) A faixa etária mais atingida é a dos adultos entre as idades de 30 e 60 anos. (6,19–21) Quanto à incidência da LP, esta estima-se a que esteja entre 0,14% e 1,27% na população geral. (2,17) A

Esta patologia é raramente encontrada nas crianças, contudo pode verificar-se em qualquer idade. (2,21) Também é pouco frequente ser presente na história familiar da doente. (2)

A prevalência do LPO é de aproximadamente 1,5%, sendo mais comum que a variante cutânea, cuja prevalência varia entre 0,2% e 1,0% da população de idade adulta. (1,2,21) Verificou-se que o sexo feminino (60%-75%) é mais afetado pelo LPO do que o masculino e que o LPC não apresenta preferência para nenhum dos géneros.(1,15) Há uma tendência do LPC mostrar sintomas entre os 50 e os 60 anos de idade, e mais de metade dos doentes que sofrem desta patologia têm entre os 30 e os 60 anos de vida. (1,22) O desenvolvimento do LPO tende a ocorrer 10 anos mais tarde que o do LPC. (1)

O LPV normalmente afeta as mulheres na pós-menopausa. A idade média observada em estudos de coorte retrospectivos limitados ao tipo erosivo é compreendido entre os 57 e os 67 anos. (4,23,24) Por vezes, o diagnóstico é estabelecido em mulheres que se encontram em idade reprodutiva, com idades de 26 a 34 anos. (4,23,24) A idade média das mulheres com LPV não erosivo é de 63 anos, verificando-se uma grande variação de 21 e a 88 anos. (3,4) A prevalência de 3,7% para o LPV comprovada por biópsia foi registrada por um estudo clínico vulvar multidisciplinar. (6,11) No mesmo grupo, a prevalência de neoplasia intraepitelial vulvar grau 2–3, carcinoma espinocelular invasivo (CEC), e líquen escleroso e atrófico (LSeA) foi de 2,0%, 4,1%, e 13,9%, por essa ordem. (6) E foi destacado que 40% dos pacientes receberam um diagnóstico de LPV dentro de um ano desde o início dos sintomas. Noutra clínica especializada que lida com patologias não neoplásicas da vulva e da vagina, foram examinadas 114 biópsias vulvares e observou-se o LPV como diagnóstico em 9% das biópsias disponíveis. (6)

## 4.2 Etiologia e Patogenia

### 4.2.1 Genética

Existem evidências de uma propensão genética para o LP, pois foi observado LP em contexto familiar, a ocorrência de LP em gêmeos monozigóticos e estudos de associação de suscetibilidade baseados em HLA. (1) Relata-se diversos alelos HLA que estão relacionados com o LP, tais como, HLA-DR1(L cutâneo/oral); HLA-DR6 (LP oral relacionado com HCV); HLA-B27, HLA-B51, HLA-Bw57 (LP oral em pacientes ingleses); HLA-DR9 (LP oral em pacientes chineses e japoneses) e alelos HLA DRB1\*11 e DQB1\*03 (LP pilar). (1,6,25–27) Foram descritos também polimorfismos de nucleótido único (SNP) in loci que codificam NRP2 e IGFBP4 que, respetivamente, diminuem ou aumentam o risco de associação com LP. (1,26) Um estudo de associação de todo o fenómeno (PheWAS) recente confirmou a associação de HLA no LP e, além disso, reportou outros dois SNPs relacionados com a patologia. Os dados SNP codificam três genes que são os seguintes: TSBP1, HCG23 E BTNL2. (1,28) Adicionalmente, verificaram-se outras associações génicas relativamente a diversas citocinas, como por exemplo, IFN-  $\gamma$ , TNF, TNF $\alpha$ R, IL-4, IL-6, IL-18, como também, NF $\kappa$ B, PGE2 e Protrombina. (1,25)

### 4.2.2 Fatores Ambientais

São conhecidos diversos fatores ambientais que são responsáveis pelo desencadeamento do LP. A hepatite C, que é uma infeção viral sistémica, é capaz de alterar os autoantígenos na superfície dos queratinócitos basais ou afetar o equilíbrio imunológico, acabando por propiciar uma inflamação liquenoide. (1,29) A relação entre a hepatite C e o LP foi recentemente demonstrada num estudo coorte de grande escala. Foi registado que a razão de risco ajustada (HR) para indivíduos com hepatite C desenvolverem LP foi 13,14 (IC 95%: 7.10-24.31), o que aponta para um risco consideravelmente maior de os doentes com hepatite C virem a ter LP do que os do grupo controlo. A razão de risco ajustada (HR) para desenvolver LP em pacientes com hepatite C foi a segunda maior quando comparada com a HR das outras dermatoses avaliadas no estudo coorte. (1,30) Adicionalmente ao VHC, o HHV-7, igualmente foi identificado como um vírus envolvido no desencadeamento do LP. (1) Além disso, constatou-se que doenças de pele localizadas devido a Varicela Zóster, Hérpes Simplex, ou VPH-16 podem causar LP. (1,31) Quanto às vacinas, estas também podem estar relacionadas com o aparecimento de LP, especialmente a vacina contra Influenza e Vírus da Hepatite B. (1) Uma diversidade reduzida de comunidades bacterianas na pele em condições de estado estacionário conduz a um aumento da manifestação de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$  e CXCL1) e CD11c e, por sua vez, a um aumento da

infiltração de macrófagos. (32) Nas lesões cutâneas do LP foram observadas citocinas pró-inflamatórias e macrófagos induzidos (1), comprovando-se assim que uma baixa variedade de comunidades bacterianas na pele pode ser um fator favorável ao aparecimento do LP. Alguns fármacos são capazes de causar reações do tipo liquenóide, sendo os mais relevantes os seguintes: inibidores da enzima conversora de angiotensina, anti-inflamatórios, anti-hipertensivos, drogas psiquiátricas, diuréticos tiazídicos, quinidina, antibióticos, inibidores de PD-1, penicilamina, antidiabéticos e metais. (1,2,33)

#### **4.2.3. Patogenia celular e molecular**

A patogênese do LP ainda não está bem estabelecida mas acredita-se que sejam implicados variados fatores. O LP é descrito como uma patologia mediada através do sistema imunológico que atinge o epitélio escamoso estratificado. (2,5) Considera-se que a fisiopatologia consiste em interações de genes que consigam fazer com que um sistema imune reaja excessivamente e não tenha autocontrole. Com base em estudos de doenças orais foi descrita grande parte da imunologia típica do LP genital. (5) A resposta imune no LP ocorre de maneira exagerada sem haver um feedback negativo apropriado, o que faz com que haja uma inflamação constate numa zona cutânea limitada. Das células inflamatórias mais relevantes envolvidas são destacados os linfócitos T-citotóxicos e T-helper, as células natural killer e as células dendríticas. (6) Na resposta inflamatória ocorrem vários sinais celulares emitidos por células T e queratinócitos, sinais que são detetados posteriormente por linfócitos. Consequentemente, verifica-se uma inflamação intensa que vai produzir NF- $\kappa$ B e, desse modo, ativar o endotélio local. Como resultado disso, as células do sistema imunitário dirigem-se para o local afetado da pele e provocam doença sintomática. (5) No LP os queratinócitos acabam por morrer por apoptose devido à inflamação persistente. De salientar que, se destacam níveis aumentados desses marcadores inflamatórios não só localmente mas também no sangue de doentes com LP, servindo assim de explicação quanto ao tratamento sistémico de LP oral que também ajuda a tratar o LP genital e vice-versa. (5,34) O tipo de reações descritas ocorrem de forma semelhante na doença do enxerto contra o hospedeiro e nas reações medicamentosas liquenóides. (4)

### **4.3 Doenças associadas**

Existem várias doenças associadas ao LP, sendo que a infecção viral sistêmica é apenas uma delas. Doentes com LP mostram maior risco de desenvolverem dislipidemia, o que pode ser justificado pela relação das citocinas com a patogênese da doença. (2,35) As citocinas envolvidas são as seguintes: TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6 e IL-10. (2,35) Assim, é recomendada a triagem do perfil lipídico nos pacientes com LP com o objetivo da identificação dos que estejam em risco cardiovascular. (2,35) Verificou-se que pacientes com LP frequentemente apresentam doenças autoimunes, nomeadamente vitiligo, morfeia, líquen escleroso, alopecia areata e miastenia gravis. (1,2,11) Outras patologias associadas são: hepatite C (2), cirrose biliar primária e a vacinação contra a hepatite. (2) Porém, quanto a hepatite C, acredita-se que a sua relação com o LP seja ausente, de acordo com alguns estudos ou geograficamente dependente, de acordo com outros estudos. (2,36,37) Isto posto, nas regiões com prevalência aumentada deste distúrbio, como a Ásia, África e Médio Leste, é indicado o uso dos testes de hepatite C nos indivíduos com LP. (2) A relação entre a DM e o LP não foi bem estabelecida. (1,2)

## 4.4 Manifestações clínicas

O LP vulvar destaca-se sobretudo pelo predomínio das lesões erosivas e papuloescamosas, sendo pouco habitual a forma clínica hipertrófica. (6,13) Pode manifestar-se tanto como, doença leve com placas ou pápulas lineares brancas finas entrelaçadas, quanto forma grave erosiva que resulta em cicatrizes e sinéquias. (2,6) O subtipo clássico encontra-se raramente na região genital. (6) As queixas mais frequentes são a dor vulvar crónica, sensação de ardor, dispareunia com coitorragia associada, prurido, corrimento vaginal irritativo ou, às vezes, assintomático em doença leve. (2,4–6,11,38)

Quanto ao LP clássico na pele com pelos da vulva e/ou na zona perianal surge com pápulas ou placas homogêneas discretas ou bem acentuadas. (3,4) Essas pápulas ou placas também podem se apresentar como solitárias, multifocais ou bilaterais. (3,4) As bordas encontram-se planas contudo quando as pápulas estão agrupadas ficam com um aspeto rugoso. (4) Ainda, é possível haver lesões reticuladas rendilhadas sobrepostas chamadas de estrias de Wickham frequentes no LP erosiva. As lesões nos grandes lábios da vulva são normalmente vermelhas escuras ou marrom avermelhado ao contrário do que acontece no LP cutâneo que costuma se manifestar com uma cor arroxeadada. A forma hiperkeratótica apresenta-se por pápulas ou placas brancas com margem e superfície irregulares e espessas. (3,6)

A manifestação clínica do LP hipertrófico muda consoante a área vulvar ou perianal. Na zona vulvar é habitual existir uma placa circunferencial rosa avermelhada ligeiramente delimitada abrangendo a superfície até aos grandes lábios. Verifica-se normalmente edema e aspeto macerado nas seguintes estruturas: a comissura anterior, sulcos interlabiais e pequenos lábios. Na pele com pelos dos grandes lábios a cor varia entre o cinza e o rosa e destacam-se marcas cutâneas. (3,4) O LP hipertrófico perianal surge com uma placa circunferencial de cor vermelha e violeta, acompanhada frequentemente de escoriações. (4,39) A sua avaliação é dificultada pela comorbidade com LS ou LP erosiva. (4) Foi registada uma taxa elevada de erro no diagnóstico provisório, sendo o LS o mais suspeitado (28%), a seguir o LSC e a neoplasia com a mesma probabilidade de suspeita e por último a psoríase(10%). (3,4)

O tipo erosivo do líquen plano vulvar é o mais agressivo de todos. Normalmente atinge o vestíbulo posterior e frequentemente prossegue anteriormente na direção dos pequenos lábios. (6) É típico observar-se um eritema ou umas erosões escuras com margens rendilhadas brancas que ocasionalmente são intercaladas com zonas esbranquiçadas. (6) As taxas das reticulações brancas relatadas variam amplamente entre 7% a 82%. (4,40) Alguns autores referem adicionalmente placas brancas ou “hiperqueratose” em 15% a 22%. (4) Os médicos normalmente chamam de “erosões” as áreas vermelhas devido ao aspeto brilhante que apresentam, mas por enquanto não é aceite globalmente pela histopatologia

que ocorre perda de epitélio superior. (6) A forma erosiva grave crónica leva a destruição da arquitetura normal havendo fusão dos pequenos lábios, desaparecimento dos sulcos interlabiais e, por fim, afundamento do clitóris. (1,4,6) A doença erosiva muitas vezes é associada à vaginite descamativa inflamatória (6) que provoca corrimento vaginal, sensação de ardor e dor durante a micção. A avaliação vaginal habitualmente é acompanhada de muita dor e pode ocorrer hemorragia durante a utilização dos instrumentos ginecológicos. Tem-se registado, de acordo com alguns artigos, uma taxa variável de lesões vaginais nos casos de LP vulvar erosivo: entre 20% a 58%. (6) E, segundo outros autores, a doença vaginal é relatada numa percentagem maior, em 20% a 85%, existindo pouca informação sobre o seu aspeto. (3,4,11,23,24) Na doença de longa duração verificam-se frequentemente aderências que podem resultar na retração ou no pior cenário, na oclusão vaginal. (6) Também se verificou que o LPE prejudica a saúde psicológica dos pacientes. (41) Um estudo de Lundqvist (42) e colaboradores constatou que os doentes com LPE sofrem mais por depressão (41) e ansiedade (41) em comparação com um grupo de controlos saudáveis. Por fim pode afirmar-se que o LP tem uma grande variedade de manifestações clínicas e estas podem ter um início agudo (em dias) ou prolongado (várias semanas), sendo as lesões autolimitadas, com tendência ao retrocesso em meses ou anos.

## 4.5 Diagnóstico

O facto de a autoavaliação da região vulvar ser difícil, como também, às vezes, as lesões dessa área serem assintomáticas, leva as mulheres a uma maior tendência para negligenciarem as lesões dessa área. Segundo um estudo, verificou-se que o tempo médio para o diagnóstico desde o início dos sintomas foi de 12 meses (variação, 1-540 meses). (11)

### 4.5.1 Critérios diagnósticos clínicos

O LP erosivo expressa-se habitualmente com uma mancha ou mácula avermelhada muito definida que se situa na vagina, no vestíbulo e/ou nos pequenos lábios. A dada característica é utilizada no diagnóstico clínico de LP erosivo mas também verifica-se que se pode encaixar nos diagnósticos de outros distúrbios como por exemplo, neoplasia vulvar intraepitelial diferenciada, distúrbios imunobulhoso e lesão intraepitelial escamosa de alto grau. (4) A Tabela 1 (4) contém mais particularidades das lesões como localização, envolvimento vaginal e extragenital, forma, cor, alteração arquitetónica e outras que, em conjunto, apoiam o diagnóstico clínico de LP erosivo. O exame microscópico da secreção vaginal de pacientes com LP vulvar erosiva apresenta quadro semelhante à vaginite atrofica, com pH alcalino e lactobacilos diminuídos. Além disso, pode haver células epiteliais imaturas. Para fazer o diagnóstico clínico são precisos os seguintes critérios: localização na vulva, contorno, demarcação e cor e, no mínimo, uma característica complementar como por exemplo: forma, borda, alteração arquitetónica e comorbilidade comum. (4,5) No caso de haver um eritema indeterminado com múltiplas características de suporte é recomendada a biópsia para solidificar o diagnóstico. (4) Relativamente ao LP não erosivo, este manifesta-se na pele vulvar e perineal sem pelos e com pelos, com as formas clássica e hipertrófica exibindo cada uma um aspeto típico. Na Tabela 2 (4) estão apresentados em comparação os dois tipos, clássico e hipertrófico. Verifica-se variação morfológica entre os casos quanto à cor, gravidade, superinfecção e dermatoses comórbidas. (4) É possível que aconteça a hiperpigmentação pós-inflamatória nas duas variedades. (4) Normalmente, necessita-se de biópsia pois o diagnóstico é frequentemente incerto e é importante descartar a hipótese de neoplasia. (4) A biópsia é melhor ser acompanhada por uma fotografia clínica para facilitar a correlação clínico-patológica. (3,4) A margem de uma erosão deve ser biopsiada (e não a erosão em si, na qual as alterações epidérmicas seriam perdidas) e, se presentes, as estrias rendilhadas brancas fornecem o melhor valor diagnóstico. (6)

Tabela 1 – Achados da avaliação para apoiar um diagnóstico de LPVE, adaptado de (4).

	Achados no exame objetivo
<b>Critérios necessários</b>	
Local	Pequenos lábios Vestíbulo Vagina
Cor	Vermelho brilhante
Contorno	Mácula ou mancha
Demarcação	Bem demarcado
<b>Critérios complementares</b>	
Forma	Bilateral e/ou em forma de U
Borda	Branca, pode ser rendilhada ou levantada
Alteração da arquitetura	Fusão da linha média dos pequenos lábios Aderências entre as estruturas afetadas opostas Diminuição do tamanho do introito Adesão vaginal ou obliteração
Comorbidades comuns	LS Outros tipos e localizações de LP Doenças sistêmicas autoimunes

Tabela 2 – Achados da avaliação para apoiar um diagnóstico de LP clássico e LP hipertrófico, adaptado de (4).

	<b>LP Clássico</b>	<b>LP hipertrófico</b>
<b>Critérios necessários</b>		
Local	Em qualquer lugar da pele vulvar	Pele vulvar e perineal
Cor	Rosa-vermelho Violeta-castanho Cinzento-branco	Rosa-vermelho Violáceo
Contorno	Placas planas ou pápulas	Placas
Demarcação	Moderadamente delimitado	Moderadamente delimitado
<b>Critérios Complementares</b>		
Forma	Variável	Circunferencial e ovóide
Borda	Irregular	Redondo
Alteração da arquitetura	Sem alteração	Não está bem estabelecido
Comorbidades comuns	Outros tipos e localizações do LP LS Doenças Sistémicas Autoimunes	Outros tipos e localizações do LP LS Doenças Sistémicas Autoimune

#### 4.5.2 Critérios diagnósticos histopatológicos

Histologicamente, a doença apresenta-se como: um infiltrado inflamatório no cório papilar, que se distribui em uma banda típica; hiperqueratose com orto e/ou paraceratose; degeneração com fenómenos de vacuolização da camada basal do epitélio. (41) O LP não erosivo surge na pele sem pelos e com pelos e classifica-se em dois tipos, clássico e hipertrófico. As duas variantes diferenciam-se por características epidérmicas específicas.

No LP clássico verificam-se várias alterações, como hiperqueratose a nível da camada córnea, hipergranulose no estrato granuloso e quanto a morfologia da crista de Rete esta caracteriza-se por uma acantose leve a moderada com cristas irregulares, muitas vezes pontiagudas ou dente de serra. Na camada basal destacam-se corpos apoptóticos, escamatização e/ou alteração vacuolar e linfocitose. A derme possui um infiltrado linfocítico bem aplicado em banda e não se encontra esclerose neste estrato da pele. Também pode ter histiócitos, plasmócitos e neutrófilos e eosinófilos ocasionais; raramente, o infiltrado parece granulomatoso. (4)

Quanto ao LP hipertrófico, este apresenta uma hiperqueratose, hipergranulose e acantose mais marcadas do que o tipo clássico. A camada basal na doença hipertrófica tem as mesmas características que o tipo clássico, tendo uma particularidade, ou seja, os corpos apoptóticos, a escamatização e a alteração vacuolar podem estar confinados às pontas da rete e/ou à camada basal acima dos processos papilares. A escamatização é descrita como uma alteração na morfologia dos queratinócitos basiliares normais para células dispostas mais horizontalmente com aparência escamosa madura. (4) Os achados histopatológicos da crosta de escamas são paraqueratose, agranulose, detritos celulares, neutrófilos, bactérias e soro espesso. As células escamosas possuem nucléolos proeminentes, núcleos vesiculares roliços e apresentam atividade mitótica. A derme no LP hipertrófico só se destaca da derme no LP clássico por apresentar fibrose dérmica papilar. (3,4) Os linfócitos e histiócitos foram os principais tipos de células no infiltrado dérmico. (3)

A lesão da camada basal do LP erosivo é subdividida em duas categorias morfológicas: degenerativa e regenerativa. No tipo degenerativo, o epitélio escamoso apresenta uma superfície pouco queratinizada, acantose ausente ou mínima e uma junção plana entre o epitélio e a lâmina própria/derme. (4) A camada basal apresenta provas de danos sob a forma de corpos apoptóticos, escamatização e/ou degeneração vacuolar. (4,43) A linfocitose é habitual e pode ser considerável na camada basal. A derme contém um infiltrado linfocítico em forma de faixa bem aplicada, podendo conter plasmócitos e eosinófilos dispersos. (4) Um subconjunto de espécimes com uma camada basal degenerativa tem uma morfologia epitelial indistinguível do LP clássico. Portanto, nos dados casos, verifica-se hiperqueratose, hipergranulose e acantose irregular ou em dente de serra da camada de células espinhosas. (3,4) Isso pode representar uma área branca adjacente ou dentro da mancha vermelha. O epitélio escamoso no padrão regenerativo é fino e não possui uma camada de queratina superficial. (4,44,45) Acontece uma perda de maturação com núcleos aumentados e hiper cromáticos, havendo ocasionalmente atividade mitótica associada. (4,44,45) A junção com a derme é plana. O infiltrado é parecido ao observado no padrão degenerativo exceto, a presença de neutrófilos dispersos. (4)

É possível encontrar os ambos padrões, degenerativo e regenerativo, na mesma mulher. (4,44) A erosão dá-se nos dois subtipos mas é mais habitual ocorrer no regenerativo. Uma erosão é descrita como uma perda das camadas superiores do epitélio com neutrófilos nas camadas celulares remanescentes. A erosão pode ser focal ou convergente. (4) A possível transformação maligna de LP é um tema altamente controverso. (41) Embora o risco seja baixo, o acompanhamento de pacientes com a doença fornece evidências de sua potencial malignidade. (41) A Imunohistoquímica deve ser pedida no caso de as características clínicas serem sutis ou não atenderem aos critérios diagnósticos. É raro os casos apresentarem todas

as particularidades clínicas e ao mesmo tempo conter neoplasia intraepitelial vulvar.

No que diz respeito às características histológicas comuns de diagnóstico de todas as formas de LP vulvar estas são as seguintes: 1-alteração da camada basal, 2- um infiltrado linfocítico em faixa bem definido e 3-esclerose ausente. (4) As áreas que apresentam LP erosivo incluem pele sem pelos, junção mucocutânea e epitélio escamoso não queratinizado. Contudo, é difícil de analisar a zona devido à queratinização invulgar e à erosão. Alguns casos manifestam uma reação tecidual liquenóide não esclerótica sem características para identificar o tipo; estas têm o nome de “dermatite liquenóide” e requerem correlação clínico patológica para estabelecer o diagnóstico. (4) A hiperplasia pseudoepiteliomatosa ocorre em uma minoria de espécimes e o principal critério para distingui-la do CEC é a ausência de atipia do núcleo. (4)

#### **4.5.3 Imunofluorescência**

A imunofluorescência direta mostra depósitos globulares de imunoglobulina M (IgM) à volta de queratinócitos necróticos com a presença esporádica de IgG e, portanto, ajuda a diferenciá-la de outros distúrbios bolhosos autoimunes. (6,46)

#### **4.5.4 Achados dermatoscópicos**

Eles consistem em linhas de cruzamento brancas (estrias de Wickham), fundo vermelho baço e arranjo periférico de vasos. (2)

## **4.6 Complicações**

### **4.6.1 Complicações agudas**

O prurido é muito habitual no LP cutâneo. Também se registou ocorrência de disfunção sexual, que pode se tornar uma complicação de longo prazo, especialmente no líquen plano erosivo genital. (2)

### **4.6.2 Complicações crónicas**

Depois da resolução das lesões do líquen plano, a zona afetada da pele mostra uma hiperpigmentação pós-inflamatória, que é mais evidente em pessoas com pele mais escura. (2)

### **4.6.3 Cancro**

Quando o LP vulvovaginal está continuamente inflamado podem ocorrer erros na replicação celular e danos no DNA que podem levar à transformação maligna. Em revisões de pacientes com LP genital, a prevalência aparenta ser mais aumentada como se observa na Tabela 3. (5) Pensa-se que o carcinoma de células escamosas vulvares associado ao LP pode ter pior prognóstico. Segundo um estudo de coorte feito na Finlândia em que participaram 13000 mulheres com LP entre 1969 e 2012, concluiu-se que o diagnóstico de LP está significativamente associado a um risco aumentado de cancro vulvar. (18) Embora muitas publicações referem um aumento da prevalência de carcinoma de células escamosas vulvares em LP, são necessárias pesquisas adicionais e provenientes de vários locais para haver uma maior evidência científica quanto a relação do LP e o carcinoma vulvar. Úlceras/lesões persistentes devem ser submetidas a biópsia, principalmente quando resistentes à terapia. (2,5,18)

Tabela 3 – Taxas do VSCC na literatura, adaptado de (5).

Autor(ano)	Número pacientes	Taxa do VSCC
Micheletti et al (2000)	125	4.1%
Kirtschig et al (2005)	44	2.3%
Cooper and Wojnarowska (2006)	114	3%
Kennedy and Galask (2008)	113	0.09%
Helgesen et al (2010)	58	0%
Santegoets et al (2010)	95	2.1%
Simspon and Murphy (2012)	172	1.2%
Fahy et al (2017)	100	3%

#### 4.6.4 Complicações sistêmicas

Tem-se registado problemas de saúde como: infecções, hiperlipidemia, insuficiência adrenal, osteoporose, supressão da medula óssea e danos renais.

#### 4.6.5 Complicações locais

Foi feito um estudo observacional prospetivo na Nova Zelândia, em que 77 mulheres acompanhadas em uma clínica de dermatologia vulvar participaram numa pesquisa que analisou o efeito da doença na qualidade de vida, bem-estar psicológico e função sexual. Dos 17 pacientes com líquen plano genital, 69% referiram desconforto sexual e 32% relataram pelo menos um efeito moderado do LP na sua qualidade de vida. (5,23) Ainda, num outro questionário que foi preenchido por 58 pacientes na clínica vulvar de Oslo, dois terços dos doentes mencionaram vários anos de abstinência sexual, apesar de não especificarem se o motivo foi LP, e dois terços daqueles sexualmente ativos manifestaram dispareunia. (5) O ISSVD estudou dados de 161 pacientes com LP genital e verificou-se que 95% dos pacientes apresentavam disfunção sexual e 60% relataram dispareunia. (5,9) Então sugere-se que o impacto do PL vulvar na saúde e função sexual, bem como na qualidade de vida geral é significativo; no entanto, os dados são limitados e pesquisas adicionais seriam úteis.

## **4.7 Diagnóstico diferencial**

### **4.7.1 Diagnóstico Diferencial dos Achados do Exame Vulvar**

O diagnóstico diferencial referente às placas brancas e/ou lesões erosivas da vulva engloba SL, doença de Behçet, doença enxerto versus hospedeiro, herpes simples, vulvite de células plasmáticas, neoplasia intraepitelial vulvar penfigoide, doença de Crohn, dermatite de contato e pénfigo vulgar. (4,5) Placas brancas, distorção arquitetural, adesão dos lábios e cicatrizes também podem se verificar na SL, mas as erosões são menos comuns e a vagina não é atingida. Analisando a textura é possível distinguir o epitélio esbranquiçado encontrado em LS daquele encontrado em LP. Assim, no LP, destacam-se as placas brancas ceratóticas nas zonas onde a pele do SL é hipopigmentada com rugas suaves. (5) As apresentações vulvares da doença de Crohn ocasionalmente antecedem ou manifestam-se muitos anos após o diagnóstico de envolvimento intestinal. Assim, ao nível vulvar descreve-se edema dos pequenos e grandes lábios, úlceras, fissuras e fístulas. (4) A vulvite de plasmócitos normalmente afeta somente a vulva, e não é frequente o envolvimento oral e vaginal. Neste distúrbio descrevem-se lesões eritematosas, dolorosas com margens acentuadas que são geralmente unilaterais, solitárias e localizadas no vestíbulo, afetando raramente o clitóris. (4) As lesões mucosas da síndrome de Behçet caracterizam-se por serem discretas, profundas e destrutivas em comparação com as lesões planas e disseminadas presenciadas em LP. Tal com o LS, a doença de Behçet não envolve a vagina. (5)

Tem-se constatado que os achados vulvares em mulheres com LP genital ocorrem raramente de forma isolada. Em um relato, de 58 mulheres com LP genital, apenas 7% tinham envolvimento vulvar isolado. (5) Em doentes com LP genital é obrigatório a examinação de todas as áreas da mucosa.

### **4.7.2 Diagnóstico diferencial dos Achados do Exame Vaginal**

O diagnóstico diferencial dos achados inflamatórios na esfregaço vaginal e no exame vaginal engloba vaginite inflamatória descamativa (DIV), síndrome de Stevens-Johnson, vaginite atrófica, doença do enxerto versus hospedeiro, penfigoide, pênfigo vulgar e mucosite liquenóide induzida por drogas. (5) A vaginite atrófica assemelha-se na esfregaço vaginal à LP erosiva em mulheres na menopausa, mas não se verifica descamação nem erosão da mucosa vaginal mesmo havendo inflamação do epitélio da vagina. Ao contrário do LP, a vaginite atrófica responde bem ao estrogénio tópico e não manifesta lesões vulvares ou orais. A vaginite inflamatória descamativa tem uma aparência microscópica idêntica ao LP. Se existir apenas doença ativa na vagina sem apresentação exterior desta então LP pode ser

confundido com vaginite inflamatória descamativa. (5) Este distúrbio somente afeta a vagina, não se registrando nem estenoses nem aderências intravaginais presentes no LP vaginal erosivo. O exsudado vaginal purulento apresenta um pH aumentado e possui células parabasais e leucócitos, que indicam que é um epitélio vaginal descamativo. Ocorre um aumento bacteriano abundante, menos os lactobacillus que se encontram ausentes. (5) A síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide e pênfigo vulgar também podem produzir vaginite descamativa. O diagnóstico definitivo geralmente é feito pela presença de lesões cutâneas características e padrões imunofluorescentes patognomônicos à histologia.

## **4.8 Tratamento**

O tratamento da LP vulvar é muitas vezes desafiante. Tanto a paciente quanto o médico devem definir objetivos terapêuticos no início do tratamento. A terapêutica é iniciada e mantida para reduzir os sintomas, limitar as cicatrizes e estenoses pois as superfícies erodidas podem aderir e levar a sinéquias que fecham gradualmente o espaço vaginal. Também outro objetivo do tratamento é melhorar a função sexual. Pacientes com LP em múltiplos órgãos devem ter uma abordagem multidisciplinar de atendimento, incluindo dermatologistas, ginecologistas, cirurgiões orais e outros especialistas em doenças, conforme indicado. (5,6,20,47) No caso de incerteza diagnóstica é recomendado o uso de biópsia. (5,6,20,47) Segundo vários estudos e relatórios anteriores sobre o LP vulvar constata-se que o uso de diretrizes padronizadas e baseadas em evidências sobre diagnóstico, manuseamento e tratamentos aumenta o potencial de remissão da doença inflamatória resultando, portanto, na melhoria da qualidade de vida das pacientes.

### **4.8.1 Terapias Tópicas**

#### **Corticosteroides Ultrapotentes**

Foi proposta a utilização tópica de corticosteroides ultrapotentes para tratar o LP vulvar porque os corticosteroides diminuem a resposta imunológica ao inibir a migração de leucócitos polimorfonucleares. (2,5,6,20,41) Uma revisão retrospectiva de 100 pacientes que recorreram à clínica Mayo com LP genital confirmado por biópsia descobriu que 75% dos 47 pacientes que usaram como primeira linha esteróides tópicos de potência leve ou moderada precisaram depois de esteróides tópicos ultrapotentes para melhorar o controle da doença. (2,5,41,47–49) O uso tópico de esteroides de alta potência mostra resultados favoráveis em 30% a 94% dos pacientes, mas a remissão completa não é muito comum. (5) Tem de se usar uma pomada e não um creme, um veículo corticosteroide tópico. A forma de pomada aumenta a potência e a absorção e funciona como emoliente, enquanto muitos cremes contêm bastante álcool que causa queimaduras e irritação. (5,20) É essencial ensinar os pacientes a indicar a dose certa do fármaco e o local exato para o aplicar pois isto aumenta a resposta do paciente e diminui os efeitos adversos como por exemplo, a atrofia esteroide. Não se verificam normalmente efeitos adversos com este tratamento mas o que podem ocorrer são: irritação, afinamento e atrofia da pele. A superinfecção por *Candida* às vezes ocorre com o uso de esteroides e aumenta a probabilidade nas mulheres que usam em simultâneo o estrogénio tópico. (5) A recomendação é começar o tratamento com propionato de clobetasol de 0,5mg/g ou pomada de betametasona. (5,48) Aplica-se uma pequena quantidade na vulva duas vezes por dia durante seis semanas. Posteriormente,

com a melhoria clínica e sintomática, passa-se a aplicar apenas à noite durante seis a dez semanas, e depois a cada duas noites durante mais seis a dez semanas. A manutenção é prolongada e a utilização faz-se de duas a três vezes por semana. (5,47)

### **Inibidores Tópicos da Calcineurina**

O tacrolímus, um inibidor da calcineurina, é utilizado no tratamento do LP vulvar. Pensa-se que o mecanismo de ação consiste em diminuir a ativação e proliferação de linfócitos T, inibindo a atividade da fosfatase da calcineurina. (2,5,6,20,47,48) A eficácia do tacrolímus no LP genital é baseada em pequenas séries de casos. (2,5,20,48,49) Usa-se o tacrolímus de forma isolada ou em conjunto com corticosteroides tópicos em pacientes que não apresentaram boa resposta apenas com corticosteroides tópicos isoladamente. Ao usar o tacrolímus como monoterapia, o paciente é ensinado a aplicar uma pequena quantidade de pomada de tacrolímus de 0,1% duas vezes por dia e diminuir lentamente após quatro semanas de utilização para uma dose diária de manutenção. (5,47-49) Quanto a terapia combinada sugere-se conjugar o uso diário de esteroides tópicos com o uso tópico de tacrolímus em dose máxima com doze horas de intervalo. Também se utiliza a pomada de tacrolímus de 0,1% misturada na proporção de 50:50 com pomada de propionato de clobetasol de 0,05% duas vezes ao dia e, em seguida, reduz-se lentamente após quatro semanas para uma dose diária de manutenção. (5,47) A combinação de tacrolímus com propionato de clobetasol alivia a sensação de queimadura com a aplicação, como também a conservação refrigerada do tacrolímus antes da aplicação. (5,47)

### **Aloe Vera**

A aloe vera é conhecida por inibir o processo inflamatório impedindo a produção de prostaglandina E2 a partir do ácido araquidónico. Devido às suas propriedades anti-inflamatórias, sugeriu-se a aloe vera como tratamento para o LP vulvar. Um pequeno estudo controlado randomizado comparou o gel de aloe vera tópico duas vezes ao dia em comparação com um controlo de parafina líquida durante 8 semanas para tratar o líquen plano vulvar. (5) Verificou-se uma boa resposta ao tratamento, definida como melhoria clínica de pelo menos 50% em 8 semanas, ocorreu em 82% de 17 pacientes tratados com aloe vera e em 1 de 17 tratados com placebo. Também registou-se a remissão total de um paciente tratado com aloe vera. (5) Apesar de ser necessário investigar-se mais acerca dos potenciais curativos desta planta, este estudo sugere um possível benefício da aloe vera para os pacientes com líquen plano vulvar.

### **Terapia Fotodinâmica Tópica**

A terapia fotodinâmica tópica divide-se em dois passos e é usada para tratar muitas doenças dermatológicas através da interação de agentes fotossensibilizantes, luz e oxigénio. (5,11,48) A primeira etapa é a administração do agente fotossensibilizante por via tópica, oral ou intravenosa. A segunda etapa consiste em dirigir um comprimento de onda de luz específico, na presença de oxigénio, para o tecido lesado. Como se verificou eficácia da terapia fotodinâmica no LP oral, os investigadores de Oslo realizaram um estudo controlado randomizado de 20 mulheres com líquen plano vulvovaginal em que compararam uma sessão de terapia fotodinâmica tópica com a aplicação tópica de corticosteroides. (5,11,48) Os resultados mostraram uma diminuição semelhante nos sintomas clínicos no uso da terapia fotodinâmica e no uso de corticosteroides ao longo de vários meses, apesar de apenas um tratamento de terapia fotodinâmica. (5,11,48)

#### **4.8.2 Injeções intralesionais**

As injeções intralesionais de acetonido de triamcinolona de 3 a 10 mg/mL podem ser usadas em zonas onde a aplicação tópica de esteroides não faz efeito. (5,47) Uma injeção de 0,1 mL difundirá aproximadamente 1 cm no tecido, então o médico deve decidir a quantidade necessária com base na extensão de tecido afetado. Os médicos devem administrar injeções a cada 3 a 4 semanas e ajustar conforme a resposta. Efeitos adversos podem ocorrer como por exemplo, atrofia da mucosa, hipopigmentação, cicatrizes ou infecção. (5)

#### **4.8.3 Medicamentos Oraís Sistémicos**

##### **Metotrexato**

Esta doença também pode apresentar uma componente patogénica de natureza autoimune. Então, o metotrexato foi proposto como tratamento pois mostrou-se eficaz no tratamento de outras doenças autoimunes. Muitos relatos de casos analisaram o metotrexato como potencial terapia para o LP genital. (5,6,47–49) Registou-se melhoria e desaparecimento total dos sintomas em pacientes com doença vulvovaginal usando doses que variaram de 2,5 a 15 mg de metotrexato semanalmente em combinação com corticosteroides tópicos ultrapotentes e tacrolímus. O metotrexato pode ser uma adição útil aos regimes de tratamento em pacientes com doença vulvovaginal resistente. (5,6,47,48)

## **Prednisona**

A prednisona oral utiliza-se no tratamento das crises e em casos de LP vulvovaginal descamativo generalizado. É recomendado usar-se uma dose de 40 a 60 mg/d durante dez a catorze dias com descontinuação abrupta e depois continuar com esteroides tópicos. (5,6,47)

### **4.8.4 Tratamento vaginal**

O tratamento do LP erosivo vaginal é muito complicado pois a doença é persistente e é difícil encontrar um veículo para distribuir o fármaco. Uma recomendação consiste em introduzir por via vaginal 25 mg de supositórios retais de hidrocortisona uma ou duas vezes ao dia, porque esses supositórios estão comercialmente disponíveis. (2,5,6,20) A dose é reduzida lentamente com base nos sintomas para uma dose de manutenção de duas vezes por semana. Conforme um relato de caso duas pacientes com LP vulvovaginal erosivo foram tratadas com pomada de tacrolímus de 0,1% três vezes por semana usando uma dose de um dedo na vulva e 2g colocadas na vagina usando um aplicador vaginal.(5,6,47) Ao final de dois meses de tratamento as pacientes relataram melhoria nos sintomas vaginais e vulvares, apesar de a vagina ainda tivesse um aspeto erosivo na avaliação. Não foram observados efeitos adversos graves, exceto queimadura local. Também existe a opção de se usar 1 g de clobetasol ou outra pomada de corticosteroide tópico potente que ao ser inserido com um aplicador ajuda a minimizar a formação de cicatriz. (2,6,47)

### **4.8.5 Tratamento cirúrgico das aderências vaginais**

A inflamação do LP genital pode provocar deformação arquitetural significativa da vulva e estenose vaginal. (5,6,47,48) Naqueles casos em que as pacientes apresentam aderências e cicatrizes vaginais ou vulvares sintomáticas, pode ser preciso de uma abordagem cirúrgica para poderem voltar a ter relações sexuais vaginais menos dolorosas. Existem vários métodos para reduzir a estenose vaginal e corrigir aderências labiais. Em qualquer método de tratamento é muito importante garantir o controlo perfeito da doença antes e após a intervenção cirúrgica. (5,6,47) Segundo duas revisões retrospectivas isoladas de mulheres com envolvimento vaginal de LP, procedeu-se à adesiólise vaginal seguida de um regime pós-operatório padronizado de esteroides tópicos e dilatação vaginal que resultou em uma melhoria dos sintomas para a maioria das pacientes e não houve registo de complicações intra ou pós-operatórias importantes. (5,6,47,48) As taxas de recorrência de reestenose

foram observadas em um estudo como sendo de 25% em dois anos. (5) A Universidade de Michigan divulgou a sua técnica cirúrgica própria e os cuidados pós-operatórios para aderências e estenoses vaginais. Também publicou um vídeo a explicar bem os principais pontos do procedimento. (5) Verificou-se que das onze pacientes tratadas, 95% ficaram satisfeitas com os resultados pós-operatórios, 55% conseguiram ter relações sexuais após a cirurgia e 75% melhoraram os sintomas miccionais. (5) Propôs-se a adaptação da técnica operatória da Universidade de Michigan e o protocolo de medicação e dilatação pós-operatória para as pacientes em pós-histerectomia porque estas podem estar em maior risco de deiscência vaginal tanto no intraoperatório quanto no pós-operatório devido à relativa avascularidade do manguito vaginal. (5)

#### **4.8.6 Tratamento sintomático**

Igualmente ao que acontece em qualquer dermatose vulvar e perturbações da dor, é possível aliviar os sintomas retirando todos os potenciais irritantes vulvovaginais. Assim, é aconselhável utilizar detergentes hipoalergênicos para lavar as roupas, lavar em água corrente e aplicar um hidratante. Além disso, deve-se evitar tecidos de roupas íntimas sintéticas, meias e calças justas. Também é recomendado banhos de assento ou imersão em água morna por vários minutos diariamente, com a aplicação posterior de um emoliente como a vaselina, pomada A + D (Bayer, Whippany, NJ) ou óleo de coco na vulva. A hidroxizina 25 mg ajuda a aliviar o prurido à noite se for muito desconfortável. (5)

#### **4.8.7 Terapia de ultrassom focalizado**

O ultrassom focalizado de alta intensidade consiste em usar ondas de ultrassom de alta frequência/alta potência às áreas afetadas enquanto a paciente se encontra sob anestesia geral. (48) Um estudo referiu que quatro de um total de sete pacientes tiveram remissão completa da doença até cinco anos após o tratamento, e todos os sete pacientes apresentaram melhoria clínica e sintomática pelo menos moderada. (48) Todas as pacientes foram acompanhadas por pelo menos doze meses. As pacientes foram submetidas à terapia durante 15 a 30 minutos, até que a pele apresentasse uma textura lisa ou sinais de edema e hipertermia. Após a terapia, as pacientes foram tratadas com uma pomada hidratante para queimaduras durante uma semana e depois foram acompanhadas regularmente. Embora não tenham sido encontradas complicações a longo prazo, várias pacientes sofreram queimaduras de segundo grau que duraram até dez dias. (48)

Além das terapias acima referidas, as Tabelas 4-10 recomendam mais opções de tratamento

para o LP mucoso, LP cutâneo e LP genital.

Tabela 4 – Medicação que é recomendada como primeira linha no tratamento do LP mucoso, adaptado de (2).

<b>Esteróides tópicos</b> (propionate de clobetasol 0,05%, triancinolona, betametasona, fluocinonida, fluticasona, dexametasona e prednisolona). Injeção intralesional de corticoesteróides (hidrocortisona de triancinolona acetona, dexametasona e metilprednisolona) em LPO;
<b>Corticoesteróides sistêmicos</b> (oral) corticoesteróides sistêmicos, metilprednisolona ou prednisona (30-80 mg/dia);
<b>Retinóides sistêmicos</b> , como por exemplo acitretina (25-50 mg/dia) inicialmente, seguida de isotretinoína (0,5-1 mg/dia);
<b>Retinóides tópicos</b> (isotretinoína 0,05-0,1 %) ou outras formas de derivados de vitamina A podem eliminar as lesões brancas;
<b>Ciclosporina oral</b> (3-10 mg/kg/dia).

Tabela 5 - Medicação que é recomendada como segunda linha no tratamento do LP mucoso, adaptado de (2).

Inibidores tópicos de calcineurina, tacrolímus e pimecrolímus;
Sulfazalassina (2,5 g/dia durante 6 semanas);
Azatioprina (50 mg 2 vezes ao dia por via oral ou 1-2 mg/kg/dia, durante um período de 3 a 7 meses);
Sulfato de hidrócloroquina (200-400 mg/dia durante 2 meses);
Metotrexato (15 mg/semana durante 3 meses);
Micofenolato de mofetil (1 a 3 g/dia 2 vezes por dia durante 4 semanas);
Inibidores de TNF-alfa (alefacept, adalimumabe, etanercept) podem ser usados com uma eficácia incerta, pois há falta de amostra com um número significativo.

Tabela 6 – Medicação que é recomendada como terceira linha de tratamento para o LP mucoso, adaptado de (2).

Ciclofosfamida (100 mg/dia);
Talidomida (dose inicial de 50 a 100 mg/dia e depois progressivamente diminuir até à dose mínima eficaz;
Tratamento com antibiótico durante 1-3 meses (metronidazol 250 mg a cada 8h todos os dias, sulfametoxazol e trimetoprima, tetraciclina 500 mg duas vezes por dia, doxiciclina 100 mg diariamente);
Itraconazol, griseofulvina;
Dapsona (dose inicial de 50 mg/dia durante os primeiros 15 dias, e depois a dose é aumentada até 100 mg duas vezes ao dia);
Heparina de baixo peso molecular (enoxaparina 3 mg/semana);
O Interferão foi utilizado como uma opção de terapia nos casos de LP associado à Hepatite C;
Levamisol (50 mg três vezes ao dia ou 150 mg uma vez por dia, durante 3 dias consecutivos por semana durante pelo menos 3 meses);
Licopeno (8 mg/dia durante 8 semanas);
Purslane (235 mg/dia)
Curcuminóides (600 mg/dia em 3 doses divididas);
Aloe vera;
Tocoferol tópico;
Colchicina;
A injeção de 0,5 mL de BCG intralesional (bacilo Calmette-Guerin) foi usada em dias alternados, sendo provado que é igualmente eficaz como usar as injeções de 10 mg de acetona de triamcinolona uma vez a cada 2 semanas;
Fotoquimioterapia extracorporeal;
Psoralen plus UVA (PUVA), UVA, UVB de banda larga e de banda estreita;
Laaser Erbyum YAG (2940 nm), laser diódo (630 nm), laser de dióxido de carbono (CO <sub>2</sub> )

Tabela 7 - Tratamento recomendado para o LP genital, adaptado de (2).

Esteróides tópicos (acetato de hidrocortisona 25 mg em supositórios retais podem ser inseridos na vagina todas as noites, ou 1 g de clobetasol ou outra pomada com corticoesteróide tópico potente);
As seguintes opções de terapia são sugeridos no tratamento do LP genital:
Inibidores da calcineurina, tacrolimus-pimecrolimus;
Gel anestésico local, antihistamínicos sedativos, antidepressivos tricíclicos de baixa dose ou anticonvulsivos.

Tabela 8 - Tratamento recomendado como primeira linha no LP cutâneo, adaptado de (2).

<b>Esteróides tópicos</b> (superpotentes ou potentes como o acetonido de triamcinolona, acetonido de fluocinolona, dipropionato de betametasona e propionato de clobetasol) ou
<b>Injeção intralesional de triamcinolona</b> , especialmente para as lesões hipertróficas e que não respondem à outra medicação. (5-20 mg/mL cada 2-4 semanas).
<b>Corticoesteróides sistêmicos</b> (por via oral ou injeções intramusculares). Se as lesões não respondem ao tratamento tópico, dá-se prednisona oral de 30-80 mg/dia durante 4-6 semanas ou injeções de triamcinolona de 40-80 mg cada 6-8 semanas.
<b>Acitretina</b> 20-35 mg/dia, ou isotretinoína.
<b>Ciclosporina oral</b> (3-5 mg/kg/dia)

Tabela 9 – Tratamento recomendado como segunda linha no LP cutâneo, adaptado de (2).

UVB de banda larga e de banda estreita;
Combinação de UV e acitretina;
Inibidores tópicos de calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus – duas vezes por dia durante 1-2 meses);
Sulfassalazina, dose inicial de 1,5 g/dia que depois aumenta durante 4-16 semanas de 0,5 g/semana até chegar a 3 g/dia.

Tabela 10 – Tratamento recomendado como Terceira linha no LP cutâneo, adaptado de (2) .

Pomada tópica de calcipotriol;
Metronidazol (250 mg a cada 8h durante 12 semanas);
Trimetropima+Sulfametoxazol;
Sulfato de hidroxiclороquina (200-400 mg/dia);
Itraconazol, terbinafina, griseofulvina (ainda não se sabe porque a terapia antifúngica é eficaz no tratamento do LP);
Tetraciclina, doxiciclina;
Micofenolato de mofetil (0,5 g duas vezes por dia durante 4 semanas, e depois 1 g duas vezes ao dia durante pelo menos 20 semanas);
Azatioprina (50 mg duas vezes por dia por via oral ou 1-2 mg/kg/dia, durante um período de 3 a 7 meses);
Metotrexato (15-20 mg/semana durante 4-15 semanas);
Ciclofosfamida (50-100 mg/dia durante 3-6 meses);
Talidomida;
Adalimumabe;
Interferão a2b (especialmente se o LP está associado à hepatite C);
Alitretinoína;
Heparina de baixo peso molecular (enoxaparina 3 mg/semana);
Terapia fotodinâmica;
Fotoquimioterapia extracorporal;
Laser Nd-YAG, laser excimer de baixa dose 308 nm;
Apremilast;
Ustekinumab.

## **4.9 Prognóstico**

O LP vulvar apresenta normalmente uma natureza crónica e pode ser persistente. Contudo, com tempo e tratamento adequados, 75% das doentes terão uma melhoria global dos sintomas e 50% cicatrização das erosões. (50) A doença progressiva pode levar à destruição de relevos da vulva, reabsorção dos pequenos lábios e até encurtamento da vagina que, por sua vez, dificulta a atividade sexual da paciente. Casos prolongados de LP erosivo podem desenvolver CEC, embora a incidência exata não seja conhecida. Devido aos numerosos relatos de carcinomas de células escamosas associados ao LP estas pacientes devem ser alvo de vigilância ginecológica regular e prolongada. (18)

## 5. Conclusão

De modo geral, o LP é uma dermatose menos conhecida, cuja epidemiologia e patogênese são apenas parcialmente compreendidas, a doença tem uma morbidade considerável e as opções terapêuticas atuais eficazes são limitadas. Apresenta normalmente uma natureza crônica e pode ser persistente. O LP vulvar afeta mais as mulheres de meia-idade, particularmente, as que estão na peri-menopausa e sendo pouco habitual nas crianças. Considera-se que a doença tem um caráter inflamatório crônico e recidivante, sendo mediado por células T. Sugere-se que tem uma predisposição genética e, por isso a associação dos alelos HLA e fenómenos SNP constitui uma possível causa do LP vulvar. Verifica-se que vários fármacos conseguem originar reações liquenoides, tornando-os um possível fator para desenvolver a patologia. Além da possibilidade de ter uma causa genética, o LP vulvar também pode ter uma componente infecciosa devido aos vírus da Hepatite C e do HHV-7. Adicionalmente, as vacinas contra Influenza e Vírus da Hepatite B e as doenças de pele Varicela Zóster, Hérpes Simplex, e VPH-16 podem estar relacionadas com o aparecimento da doença. Histologicamente, o LP apresenta-se com um infiltrado linfocítico típico em banda e com uma dermatite de interface. Os doentes que foram diagnosticadas com LP é imperativo ter-se em conta a predisposição para outras doenças e serem avaliados frequentemente, pois verifica-se uma ampla variedade de patologias associadas. Quanto às manifestações clínicas, existem achados vasculares e não vasculares. (51) Um achado muito frequente são as estrias de Wickham. (51) O diagnóstico estabelece-se clinicamente e histologicamente, pois através da histologia é possível excluir prováveis diagnósticos diferenciais. É essencial ser estabelecido um diagnóstico preciso e ser feito um acompanhamento de qualquer lesão vulvar. Pacientes com LP cutânea ou oral devem ser avaliados quanto ao envolvimento genital. Como a doença nesta zona pode ser mais sujeito a alterações malignas, esses pacientes necessitam de vigilância cautelosa. A biópsia de qualquer lesão atípica é essencial para excluir o desenvolvimento de malignidade. Mulheres com doenças vulvares necessitam de cuidados específicos, considerando não apenas os aspetos genitais, mas também as alterações cutâneas. Nesse contexto, o dermatologista é um profissional adequado para participar na avaliação e tratamento desses pacientes. Quanto às complicações, estas parecem ser bastantes, uma delas sendo o carcinoma de células escamosas vulvares. Concluindo, os autores aconselham que o manejo da doença vulvar e vaginal deve começar com corticosteróides tópicos ultrapotentes, principalmente o propionato de clobetasol de 0,5mg/g. O cuidado multidisciplinar é importante quando os locais de doenças não genitais são afetados. Em pacientes que não apresentam boa resposta com corticosteroides tópicos isoladamente, é vantajoso adicionar um inibidor da calcineurina, o tacrolímus por exemplo, ou usá-lo de forma isolada. Também outra opção

para quando o tratamento tópico não faz efeito são as injeções intralesionais de acetato de triamcinolona de 3 a 10 mg/mL. Os medicamentos orais sistêmicos, nomeadamente o metotrexato, mostra-se útil no tratamento da doença vulvovaginal resistente. No caso de as pacientes apresentarem aderências e cicatrizes vaginais ou vulvares sintomáticas, pode ser preciso de uma abordagem cirúrgica. A terapia de ultrassom focalizado e a terapia fotodinâmica tópica são duas alternativas de tratamento que mostram resultados promissores futuros. No entanto, são necessárias investigações adicionais para se avaliar a taxa de sucesso e os efeitos colaterais destas terapias. As pacientes com o LP vulvar apresentam um comprometimento moderado na qualidade de vida que não melhora consideravelmente com o tratamento. (49) O diagnóstico imediato e o tratamento agressivo são importantes para otimizar a função sexual e a qualidade de vida dos pacientes. Mais pesquisas devem ser feitas para se poder estimar a utilidade de diferentes modalidades terapêuticas utilizadas para controlar esta doença.

## 6. Referências bibliográficas

1. Boch K, Langan EA, Kridin K, Zillikens D, Ludwig RJ, Bieber K. Lichen Planus. *Frontiers in Medicine*. 2021 Nov 1;8:2089.
2. Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, Marinovic B, Massone C, Murphy R, et al. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jun 2];34(7):1403–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678513/>
3. Day T, Weigner J, Scurry J. Classic and Hypertrophic Vulvar Lichen Planus. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Jun 2];22(4):387–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29994816/>
4. Day T, Wilkinson E, Rowan D, Scurry J. Clinicopathologic Diagnostic Criteria for Vulvar Lichen Planus. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 May 30];24(3):317–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205763/>
5. Jacques L, Kornik R, Bennett DD, Eschenbach DA. Diagnosis and Management of Vulvovaginal Lichen Planus. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jun 2];75(10):624–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111963/>
6. Khurana A, Tandon S, Marfatia YS, Madhani N. Genital lichen planus: An underrecognized entity. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 2];40(2):105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111963/pmc/articles/PMC6896385/>
7. Rodrigues M, Fornelos G, Paredes E. Líquen plano erosivo genital: revisão da literatura Genital erosive lichen planus: a review of the literature. *Review Article Acta obstet Ginecol Port*. 2010;4(3):137–46.
8. Scully C, El-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* [Internet]. 1985 [cited 2022 Jun 2];14(6):431–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3926971/>
9. Cooper SM, Haefner HK, Abrahams-Gessel S, Margesson LJ. Vulvovaginal lichen planus treatment: a survey of current practices. *Arch Dermatol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2022 Jun 2];144(11):1520–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19015433/>
10. Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2022 Jun 2];2012(2). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008092.pub2/full>
11. Fahy CMR, Torgerson RR, Davis MDP. Lichen planus affecting the female genitalia: A retrospective review of patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Jun 2];77(6):1053–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031660/>
12. Lewis FM, Bogliatto F. Erosive vulval lichen planus--a diagnosis not to be missed: a clinical review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jun 2];171(2):214–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183096/>

13. Job AM, Kaimal S. Lichen planus hypertrophicus of the vulva - a rare entity. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jun 2];28(10):1048–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28205461/>
14. Jain S, Basavaraj V. Direct Immunofluorescence Studies in Lichen Planus. *Turk patoloji dergisi* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 2];35(3):193–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977861/>
15. Li C, Tang X, Zheng X, Ge S, Wen H, Lin X, et al. Global Prevalence and Incidence Estimates of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jun 2];156(2):172–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895418/>
16. Boch K, Langan EA, Zillikens D, Ludwig RJ, Kridin K. Retrospective analysis of the clinical characteristics and patient-reported outcomes in vulval lichen planus: Results from a single-center study. *J Dermatol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 2];48(12):1913–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34668211/>
17. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Io Muzio L, et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jun 2];25(3):693–709. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29738106/>
18. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Cancer risk of Lichen planus: A cohort study of 13,100 women in Finland. *Int J Cancer* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jun 2];142(1):18–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28857160/>
19. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *International Journal of Women’s Dermatology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 Jun 2];1(3):140. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28857160/>
20. Ringel NE, Iglesia C, Health M. Common Benign Chronic Vulvar Disorders [Internet]. Vol. 102, *American Family Physician* [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp). 2020. Available from: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).
21. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Feb 23 [cited 2022 Jun 2];366(8):723–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356325/>
22. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Clinical variants of lichen planus. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 Jun 2];11(4):309–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23320493/>
23. Cheng H, Oakley A, Rowan D, Lamont D. Diagnostic criteria in 72 women with erosive vulvovaginal lichen planus. *Australas J Dermatol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Jun 2];57(4):284–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26010759/>
24. Simpson RC, Thomas KS, Murphy R. Vulval erosive lichen planus: a qualitative investigation of U.K. clinician views and principles of management. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jun 2];169(1):226–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574487/>
25. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 2];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24672362/>

26. Nagao Y, Nishida N, Toyo-oka L, Kawaguchi A, Amoroso A, Carrozzo M, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Risk Variants for Lichen Planus in Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jun 2];15(6):937-944.e5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065765/>
27. Pavlovsky L, Israeli M, Sagy E, Berg AL, David M, Shemer A, et al. Lichen planopilaris is associated with HLA DRB1\*11 and DQB1\*03 alleles. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 2];95(2):177–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24806356/>
28. Liu J, Ye Z, Mayer JG, Hoch BA, Green C, Rolak L, et al. Phenome-wide association study maps new diseases to the human major histocompatibility complex region. *J Med Genet* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Jun 2];53(10):681–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287392/>
29. Liu S, Yao S, Wei W, Tian W, Zhang H, Wang B. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2022 Jun 2];145(9):1040–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770446/>
30. Ma SH, Tai YH, Dai YX, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Association between hepatitis C virus infection and subsequent chronic inflammatory skin disease. *J Dermatol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 2];48(12):1884–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34460962/>
31. Chovatiya R, Silverberg JI. Association of herpes zoster and chronic inflammatory skin disease in US inpatients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 2];85(6):1437–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958523/>
32. Ellebrecht CT, Srinivas G, Bieber K, Banczyk D, Kalies K, Künzel S, et al. Skin microbiota-associated inflammation precedes autoantibody induced tissue damage in experimental epidermolysis bullosa acquisita. *J Autoimmun* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Jun 2];68:14–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341384/>
33. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 2];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24672362/>
34. Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jun 2];122(1):72–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27260276/>
35. Arias-Santiago S, Buenda-Eisman A, Aneiros-Fernndez J, Girn-Prieto MS, Gutierrez-Salmern MT, Mellado VG, et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med* [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Jun 2];124(6):543–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605731/>
36. Association of oral lichen planus with chronic C hepatitis. Review of the data in literature - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25553136/>
37. Remmerbach TW, Liese J, Krause S, Schiefke I, Schiefke F, Maier M, et al. No association of oral lichen planus and hepatitis C virus infection in central Germany.

- Clin Oral Investig [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jun 2];20(1):193–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26411858/>
38. Danielsson K, Olah J, Zohori-Zangeneh R, Nylander E, Ebrahimi M. Increased expression of p16 in both oral and genital lichen planus. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Jun 2];23(4):e449–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924765/>
  39. Day T, Bohl TG, Scurry J. Perianal lichen dermatoses: A review of 60 cases. *Australas J Dermatol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Jun 2];57(3):210–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752318/>
  40. Borghi A, Corazza M, Minghetti S, Bianchini E, Virgili A. Dermoscopic Features of Vulvar Lichen Sclerosus in the Setting of a Prospective Cohort of Patients: New Observations. *Dermatology* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Jun 2];232(1):71–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26574744/>
  41. Cassol-Spanemberg J, Blanco-Carrión A, Rodríguez-De Rivera-Campillo ME, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J. Cutaneous, genital and oral lichen planus: A descriptive study of 274 patients. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Jun 2];24(1):e1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573709/>
  42. Lundqvist EN, Wahlin YB, Bergdahl M, Bergdahl J. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2022 Jun 2];20(6):661–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16836492/>
  43. Hurt MA, Weedon D. *Weedon's Skin Pathology*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2012;2(1).
  44. Day T, Moore S, Bohl TG, Scurry J. Comorbid Vulvar Lichen Planus and Lichen Sclerosus. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Jun 2];21(3):204–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369011/>
  45. Day T, Bowden N, Jaaback K, Otton G, Scurry J. Distinguishing Erosive Lichen Planus From Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Jun 2];20(2):174–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26796658/>
  46. Terlou A, Santegoets LAM, van der Meijden WI, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, et al. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 2];132(3 Pt 1):658–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22113482/>
  47. Mauskar MM, Marathe K, Venkatesan A, Schlosser BJ, Edwards L. Vulvar diseases: Conditions in adults and children. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jun 3];82(6):1287–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712170/>
  48. Dunaway S, Tyler K, Kaffenberger J. Update on treatments for erosive vulvovaginal lichen planus. *Int J Dermatol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Jun 3];59(3):297–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631346/>
  49. Boch K, Langan EA, Zillikens D, Ludwig RJ, Kridin K. Retrospective analysis of the clinical characteristics and patient-reported outcomes in vulvar lichen planus: Results from a single-center study. *J Dermatol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 3];48(12):1913–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34668211/>

50. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. Arch Dermatol [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Jun 3];142(3):289–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16549703/>
51. Borghi A, Virgili A, Corazza M. Dermoscopy of Inflammatory Genital Diseases: Practical Insights. Dermatol Clin [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Jun 3];36(4):451–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30201154/>