

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Liquen escleroso vulvar: estudio descriptivo epidemiológico,
clínico e histológico de las pacientes de una consulta
monográfica de dermatología ginecológica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Lucía Barchino Ortiz

Directores

**Ricardo Suárez Fernández
Jesús Millán Núñez-Cortés
Pablo Lázaro Ochaíta**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Liquen escleroso vulvar: Estudio descriptivo epidemiológico,
clínico e histológico de las pacientes de una consulta
monográfica de dermatología ginecológica.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Lucía Barchino Ortiz

DIRECTORES

Ricardo Suárez Fernández

Jesús Millán Núñez-Cortés

Pablo Lázaro Ochaita

Madrid, 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



LIQUEN ESCLEROSO VULVAR:
ESTUDIO DESCRIPTIVO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E
HISTOLÓGICO DE LAS PACIENTES DE UNA CONSULTA
MONOGRÁFICA DE DERMATOLOGÍA GINECOLÓGICA

TESIS DOCTORAL

LUCÍA BARCHINO ORTIZ

DIRECTORES

Ricardo Suárez Fernández

Jesús Millán Núñez-Cortés

Pablo Lázaro Ochaita

MADRID, 2021

Tesis Doctoral realizada bajo la dirección de los doctores Ricardo Suárez Fernández, Jesús Millán Núñez-Cortés y Pablo Lázaro Ochaita en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, para la obtención del grado de Doctor presentada por D^a Lucía Barchino Ortiz.

**A mis padres y hermano
A Jose
A Martín, Daniel y Alejandro**

Lo sois todo para mí. Lo mejor que me ha dado la vida.

AGRADECIMIENTOS

A Pablo Lázaro, mi maestro en dermatología ginecológica. Gracias por haberme descubierto este apasionante campo de estudio y por transmitirme tu energía, tus ganas de conocer y aprender en todo momento. Gracias por confiar en mí.

A Ricardo Suárez, primero tutor y ahora jefe de servicio, por sus consejos, por haberme apoyado siempre e impulsar esta tesis desde su inicio.

Al profesor Jesús Millán Núñez-Cortés, por su colaboración y su gran labor docente.

A José María Bellón, matemático y estadístico del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por su inestimable ayuda con el análisis estadístico de este trabajo.

A Marta Bergón y Ana Pulido, mis compañeras de “andanzas” en este duro camino de la tesis doctoral, por su apoyo y su amistad. Marta, gracias por tus consejos y tu inestimable ayuda en la revisión del trabajo, por animarme en cada paso.

A Verónica Parra, por su colaboración en el estudio histológico. Gracias, porque siempre he encontrado un “sí” cuando te he pedido ayuda para cualquier proyecto.

A José Antonio Avilés, por su siempre generosa ayuda.

A Minia Campos, por su inestimable colaboración en el análisis de los casos infantiles.

A todos los miembros del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, mi segunda familia. A mis “coerres”, “erres mayores” y “erres pequeños”, por todos los buenos momentos vividos. A mis compañeros actuales, porque es un orgullo pertenecer a este equipo. A “mis resis”, por su actitud y porque hacen que tenga sentido implicarse cada día.

A mis “braditakis”, por estar siempre ahí, desde el primer día que el azar nos reunió en la Facultad de Medicina hasta hoy, siempre juntas. Por demostrarme cada día que el valor humano es el más importante. Por vuestro apoyo y vuestra amistad sin límites. A las “supernenas”, por estar siempre ahí.

A Paloma, Francis, Pepa, Conchi y Visi, por su ayuda. Por sus ánimos, por su interés y apoyo en la consulta de dermatología ginecológica, en las biopsias vulvares y en la recopilación de datos. Por la delicadeza y cariño con que tratáis a las pacientes.

A las pacientes, verdaderas protagonistas de este trabajo, por su colaboración desinteresada y su paciencia infinita respondiendo a mis preguntas. Sin ellas nada tendría sentido.

ABREVIATURAS

CE: Carcinoma Epidermoide

CEV: Carcinoma Epidermoide Vulvar

CV: Calidad de Vida

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

DLQI: *Dermatology Life Questionnaire Index*

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

ISSVD: International Society for the Study of Vulvovaginal Disease

LE: Liquen escleroso

LEV: Liquen Escleroso Vulvar

LP: Liquen plano

N: Tamaño muestral

DS: *Standard Deviation* (Desviación típica)

VIN: Vulvar Intraepithelial Neoplasia (Neoplasia intraepitelial vulvar)

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Diagnóstico diferencial del LEV según el tipo de lesión predominante.

Tabla 2: Diagnóstico diferencial del LEV.

Tabla 3: Preguntas del Skindex-29.

Tabla 4: Puntuación del Skindex-29.

Tabla 5: Interpretación de los valores del Skindex-29 según Prinsen et al.

Tabla 6: Interpretación de los valores del Skindex-29 según Nijsten et al.

Tabla 7: Distribución de edad de las pacientes.

Tabla 8: Distribución de las pacientes por intervalos de edad.

Tabla 9: Distribución de la localización inicial de los síntomas.

Tabla 10: Síntomas asociados a LEV.

Tabla 11: Frecuencia de las lesiones clínicas características de LEV.

Tabla 12: Localizaciones afectadas por el LEV.

Tabla 13: Cambios estructurales en el LEV.

Tabla 14: Clasificación de la gravedad del LEV.

Tabla 15: Pacientes con neoplasia vulvar asociada a LEV.

Tabla 16: Enfermedades autoinmunes asociadas.

Tabla 17: Resultados global y de los dominios del Skindex-29.

Tabla 18: Resultados según cada ítem del Skindex-29.

Tabla 19: Porcentajes de las respuestas de los ítems del dominio sintomático del Skindex-29.

Tabla 20: Porcentajes de las respuestas de los ítems del dominio emocional del Skindex-29.

Tabla 21: Porcentajes de las respuestas de los ítems del dominio funcional del Skindex-29.

Tabla 22: Impacto del LEV según las interpretaciones de Prinsen y Nijsten del Skindex-29.

Tabla 23: Porcentajes de las pacientes en cada grupo de gravedad según el impacto de la enfermedad.

Tabla 24: Características histológicas de las biopsias de las pacientes con LEV.

Tabla 25: Estratificación de parámetros histológicos de las biopsias de LEV.

Tabla 26: Relación entre el estado menstrual y el tiempo de demora diagnóstica.

Tabla 27: Relación entre extensión y la edad al diagnóstico, la edad al inicio de los síntomas y la demora diagnóstica.

Tabla 28: Relación entre cambios estructurales y la edad al diagnóstico, la edad al inicio de los síntomas y la demora diagnóstica.

Tabla 29: Correlaciones significativas y positivas entre edad al diagnóstico, demora diagnóstica y algunos signos estructurales.

Tabla 30: Relación entre gravedad y la edad al diagnóstico, la edad al inicio de los síntomas y la demora diagnóstica.

Tabla 31: Relación entre las lesiones características del LEV y su gravedad.

Tabla 32: Relación entre los cambios estructurales del LEV y su gravedad.

Tabla 33: Relación entre neoplasias asociadas a LEV y la edad al diagnóstico, la edad al inicio de los síntomas y la demora diagnóstica.

Tabla 34: Relación entre sintomatología y neoplasias asociadas a LEV

Tabla 35: Relación entre lesiones características y neoplasias asociadas a LEV.

Tabla 36: Relación entre gravedad y neoplasias asociadas a LEV.

Tabla 37: Relaciones estadísticamente significativas entre hiperplasia del epitelio y algunas características clínicas del LEV.

Tabla 38: Relación entre atrofia del epitelio en la biopsia y signos por rascado.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructuras de la vulva normal.

Figura 2: Liquen escleroso vulvar típico.

Figura 3: Liquen escleroso inicial.

Figura 4: Características morfológicas del LEV.

Figura 5: Otras características morfológicas del LEV.

Figura 6: Liquen escleroso extragenital en región mamaria.

Figura 7: LEV infantil.

Figura 8: Complicaciones estructurales del LEV.

Figura 9: Complicaciones neoplásicas del LEV.

Figura 10: Histología del LEV.

Figura 11: Clasificación de gravedad del LEV.

Figura 12: Esclerosis en LEV (Hematoxilina-Eosina).

Figura 13: Infiltrado inflamatorio en LEV (Hematoxilina-Eosina).

Figura 14: Distribución de los porcentajes de pacientes en los diferentes intervalos de edad según la edad de inicio de los síntomas y la edad al diagnóstico.

Figura 15: Distribución de las pacientes según el estado menstrual.

Figura 16: Distribución de las pacientes según el servicio de procedencia.

Figura 17: Motivos de consulta iniciales más frecuentes.

Figura 18: Distribución de las pacientes según los antecedentes familiares de LEV.

Figura 19: Presencia de síntomas.

Figura 20: Sintomatología asociada al LEV.

Figura 21: Clasificación de la gravedad del LEV.

Figura 22: Media global del Skindex-29 y de cada uno de sus dominios.

Figura 23: Resultados de las preguntas del dominio sintomático.

Figura 24: Resultados de las preguntas del dominio emocional.

Figura 25: Resultados de las preguntas del dominio funcional.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
1.1. RESUMEN EN ESPAÑOL.....	1
1.2. RESUMEN EN INGLÉS.....	5
2. INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.....	9
2.1. CONCEPTO DE LA ENFERMEDAD	9
2.2. LA VULVA: ANATOMÍA DE LA ZONA.....	10
2.3. HISTORIA DEL LIQUEN ESCLEROSO	13
2.4. EPIDEMIOLOGÍA.....	14
2.4.1. Global.....	14
2.4.2. Distribución por sexo, raza y edad	15
2.5. ETIOPATOGENIA DEL LIQUEN ESCLEROSO.....	16
2.5.1. Predisposición genética	16
2.5.2. Autoinmunidad	18
2.5.2.1. Asociación a otras enfermedades autoinmunes	18
2.5.2.2. Autoanticuerpos.....	19
2.5.3. Otros factores locales	21
2.5.4. Influencia hormonal.....	21
2.5.5. Asociación de infecciones.....	22
2.5.6. Otras asociaciones	22
2.6. CLÍNICA	23
2.6.1. Síntomas	23
2.6.2. Signos	24
2.6.3. Liquen escleroso vulvar infantil.....	28
2.6.4. Complicaciones.....	29
2.6.4.1. Estructurales o cicatriciales	29
2.6.4.2. Psicosexuales: Sexuales, funcionales y de calidad de vida	31
2.6.4.3. Riesgo de carcinoma epidermoide.....	31
2.6.5. Asociaciones con otras entidades	34
2.6.5.1. Liquen plano (LP)	34
2.6.5.2. Morfea.....	34
2.6.5.3. Otras enfermedades dermatológicas	35
2.6.6. Estadificación de la enfermedad.....	35
2.7. DIAGNÓSTICO.....	35
2.7.1. Histopatología	36
2.7.1.1. Indicaciones de estudio histológico.....	36
2.7.1.2. Características histológicas del LE.....	36
2.7.2. Dermatoscopia.....	40
2.7.3. Otras pruebas complementarias.....	41
2.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	41
2.9. TRATAMIENTO.....	44

2.9.1. Objetivos del tratamiento	44
2.9.2. Medidas generales.....	44
2.9.3. Opciones de tratamiento	44
2.9.3.1. Tratamientos tópicos	45
2.9.3.2. Tratamientos sistémicos	49
2.9.3.3. Tratamientos físicos	49
2.9.4. Regímenes de tratamiento.....	53
2.10. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO.....	54
2.11. CONCLUSIÓN.....	55
3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
4. MATERIAL Y MÉTODOS	61
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	61
4.2. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	61
4.2.1. Criterios de inclusión.....	61
4.2.2. Criterios de exclusión.....	61
4.3. OBTENCIÓN DE DATOS	62
4.4. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES.....	62
4.4.1. Datos epidemiológicos.....	62
4.4.2. Datos clínicos.....	64
4.4.2.1. Síntomas.....	64
4.4.2.2. Signos clínicos.....	64
4.4.2.3. Tratamiento.....	67
4.4.2.4. Neoplasias vulvares asociadas a LEV	67
4.4.2.5. Enfermedades asociadas	67
4.4.2.6. Estudio de la calidad de vida	68
4.4.3. Datos histológicos	71
4.5. CORRELACIONES ENTRE VARIABLES	72
4.5.1. Datos epidemiológicos (Edad al inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, duración de síntomas previa al diagnóstico y estado menstrual) y otras variables	72
4.5.2. Antecedentes familiares y variables clínicas	73
4.5.3. Sintomatología y otras variables.....	73
4.5.4. Lesiones clínicas características de LEV y otras variables	73
4.5.5. Calidad de vida y gravedad	73
4.5.6. Neoplasias y otras variables	73
4.5.7. Características histológicas y otras variables	73
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73
4.7. BIBLIOGRAFÍA.....	74
4.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	74
5. RESULTADOS.....	77
5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN MUESTRAL.....	77
5.1.1. Características epidemiológicas de la población de estudio	77

5.1.1.1. Edad al diagnóstico, edad al inicio de los síntomas y tiempo de demora diagnóstica.....	77
5.1.1.2. Estado menstrual de las pacientes al inicio de los síntomas.....	79
5.1.1.3. Procedencia de las pacientes.....	79
5.1.1.4. Motivo de consulta inicial.....	80
5.1.1.5. Diagnóstico previo realizado.....	80
5.1.1.6. Antecedentes familiares de liquen escleroso.....	81
5.1.1.7. Tratamientos realizados previamente a la consulta.....	81
5.1.2. Características clínicas de la población de estudio.....	81
5.1.2.1. Síntomas.....	81
5.1.2.2. Signos clínicos.....	83
5.1.2.3. Tratamiento y evolución de las pacientes con LEV.....	87
5.1.2.4. Estudio de las neoplasias vulvares.....	87
5.1.2.5. Estudio de otras enfermedades asociadas a LEV.....	89
5.1.2.6. Estudio de la calidad de vida de las mujeres con LEV.....	91
5.1.3. Características histológicas de las biopsias.....	99
5.2. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES.....	101
5.2.1. Antecedentes familiares de LE y otras variables.....	101
5.2.2. Estado menstrual y demora diagnóstica.....	101
5.2.3. Presencia de síntomas y edad al diagnóstico.....	102
5.2.4. Extensión del LE y edad al diagnóstico, edad al inicio de los síntomas y tiempo de evolución previo al diagnóstico.....	103
5.2.5. Cambios estructurales y edad al diagnóstico.....	103
5.2.6. Gravedad, edad al diagnóstico y tiempo de demora diagnóstica.....	105
5.2.7. Sintomatología y extensión.....	106
5.2.8. Sintomatología y signos clínicos.....	107
5.2.9. Lesiones clínicas características y gravedad.....	107
5.2.10. Cambios estructurales y gravedad.....	109
5.2.11. Neoplasias asociadas y edad al diagnóstico, edad al inicio de los síntomas y demora diagnóstica.....	110
5.2.12. Sintomatología y neoplasias asociadas.....	111
5.2.13. Lesiones clínicas características y neoplasias asociadas.....	111
5.2.14. Neoplasias y gravedad.....	112
5.2.15. Enfermedades asociadas y síntomas, gravedad y neoplasias asociadas.....	112
5.2.16. Gravedad y calidad de vida.....	112
5.2.17. Parámetros histológicos y otras variables.....	112
6. DISCUSIÓN.....	115
6.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.....	116
6.1.1. Tiempos de inicio, diagnóstico y demora diagnóstica.....	116
6.1.2. Motivo de consulta.....	118
6.1.3. Procedencia de las pacientes y diagnóstico de sospecha.....	119
6.1.4. Antecedentes familiares.....	121
6.1.5. Seguimiento y tratamiento inicial.....	122
6.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	124
6.2.1. Descripción de los síntomas en las mujeres con LEV.....	124
6.2.2. Descripción de las lesiones objetivadas en las mujeres con LEV.....	127
6.2.2.1. Localización, extensión y distribución de las lesiones.....	127
6.2.2.2. Lesiones características del LEV.....	128
6.2.2.3. Cambios estructurales.....	129
6.2.2.4. Afectación extragenital.....	131
6.2.3. Aproximación a la valoración de la gravedad.....	132
6.2.4. Relaciones entre los síntomas del LEV y otras variables.....	134
6.2.5. Relaciones entre los signos del LEV y diferentes parámetros clínicos.....	136
6.3. ASOCIACIÓN A NEOPLASIAS.....	138

6.4. ASOCIACIÓN A OTRAS ENFERMEDADES	147
6.4.1. Asociación a otras enfermedades autoinmunes.....	147
6.4.2. Asociación a otras enfermedades cutáneas.....	151
6.5. ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA	155
6.6. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	164
6.6.1. Estudio descriptivo histológico.....	164
6.6.2. Relaciones entre histología y otros parámetros	168
6.7. APLICACIÓN PRÁCTICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	169
7. CONCLUSIONES	175
8. BIBLIOGRAFÍA	177

1. RESUMEN

1.1. RESUMEN EN ESPAÑOL

Liquen escleroso vulvar: Estudio descriptivo epidemiológico, clínico e histológico de las pacientes de una consulta monográfica de dermatología ginecológica.

Introducción

El liquen escleroso vulvar (LEV) es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta de forma predominante a la vulva. Se ha descrito en todos los grupos de edad, pero es más frecuente en mujeres postmenopáusicas. Su etiología es desconocida y probablemente sea multifactorial. En la actualidad se considera una enfermedad autoinmune en pacientes genéticamente predispuestos. El LEV se caracteriza por ser una entidad habitualmente sintomática, progresiva y que cursa con brotes y remisiones. El síntoma predominante es el prurito, aunque puede acompañarse de escozor, dolor y/o dispareunia. Si no es tratado adecuadamente, pueden aparecer complicaciones importantes, como la pérdida de la estructura anatómica normal por las alteraciones estructurales irreversibles y un aumento del riesgo de carcinoma epidermoide vulvar (CEV). Puede afectar a la calidad de vida y producir disfunción sexual. Existe una gran variabilidad clínica. Se caracteriza por la presencia de pápulas y placas bien definidas de color blanco nacarado junto con un característico cambio de textura cutánea. El diagnóstico de LEV suele ser clínico, aunque se aconseja la realización de una biopsia de confirmación en casos dudosos. El tratamiento de elección son los corticoides tópicos ultrapotentes. Los objetivos del tratamiento son la reducción de los síntomas y de las lesiones, evitar la aparición de cambios irreversibles y la progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y prevenir el desarrollo de CEV. Para ello son básicos un diagnóstico y un tratamiento adecuados y precoces, así como un seguimiento de por vida de estas pacientes.

Objetivos

El objetivo principal del presente estudio es describir y analizar las principales características epidemiológicas, clínicas e histológicas de las pacientes con LEV confirmado histológicamente atendidas en una consulta monográfica de dermatología ginecológica. Los objetivos específicos son:

- Determinar el número de pacientes con LEV confirmado histológicamente atendidas en una unidad especializada y describir sus principales características epidemiológicas.
- Analizar las principales características clínicas de la enfermedad incluyendo síntomas, tipo de lesiones, distribución, extensión, cambios estructurales y gravedad.
- Cuantificar los casos de neoplasias vulvares asociadas a LEV en nuestras pacientes, describir sus características y analizar las posibles asociaciones a otras variables.
- Analizar la presencia de comorbilidades asociadas al LEV.
- Describir la afectación de la calidad de vida de estas pacientes, incluyendo la posible alteración de la vida sexual.
- Identificar los principales hallazgos histopatológicos de las biopsias de las pacientes con LEV.
- Establecer posibles asociaciones y correlaciones entre las diferentes variables estudiadas

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo de las pacientes con diagnóstico histológico confirmado de LEV valoradas en la consulta de dermatología ginecológica del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) desde el 1 de enero de 2006 hasta el 30 de junio de 2015. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos e histológicos de los casos. Se consultaron las bases de datos de los servicios

de Dermatología y Anatomía Patológica del HGUGM y las historias clínicas de las pacientes. Se analizaron las imágenes y las biopsias realizadas.

Resultados

Se incluyeron un total de 227 mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 59,95 años y la edad media al inicio de los síntomas de 53,72 años, con un tiempo de demora media en el diagnóstico de aproximadamente 5,62 años. La mayoría de las pacientes eran postmenopáusicas. Un 9,7% presentaban antecedentes familiares de LEV. La mayoría de las pacientes (94,7%) presentaron síntomas, siendo el prurito vulvar el más frecuentemente asociado (85,9%). Un 54,6% de los casos presentaba dispareunia. La localización inicial más frecuente fue la zona anterior periclitórida. La localización más afectada fueron los labios menores seguidos de la región anterior y los surcos interlabiales. Las lesiones más frecuentemente observadas fueron las placas blanco-nacaradas (93,9%). Se encontraron cambios estructurales cicatriciales en el 92,51% de las pacientes. Aproximadamente la mitad padecía un LEV grave (50,3%). El 5,3% de las pacientes desarrollaron una neoplasia vulvar asociada a LEV. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la aparición de la neoplasia fue de 4,6 años. El 23,3% padecía una enfermedad autoinmune documentada siendo la más prevalente la enfermedad tiroidea. Se observó una afectación global leve de la calidad de vida. Sin embargo, la disfunción sexual fue considerada importante para estas pacientes. En la totalidad de las biopsias se observó esclerosis de la dermis superficial e infiltrado inflamatorio en banda subyacente. El resto de los parámetros histológicos fueron variables.

Se valoró la relación entre diferentes variables epidemiológicas, clínicas e histológicas de las pacientes obteniendo significación estadística ($p < 0,05$) en algunas de ellas: La presencia de cambios estructurales vulvares se asoció con una edad media al diagnóstico, al inicio de los síntomas y una demora en el diagnóstico superiores. La gravedad del LEV fue mayor en los casos con mayor edad y demora en el diagnóstico. Existe asociación entre cambios estructurales y gravedad. Se ha observado asociación entre hiperqueratosis clínica y la aparición de neoplasia vulvar. Las neoplasias vulvares fueron más frecuentes en los casos más graves de LEV.

Conclusiones

1. Se incluyeron en el estudio un total de 227 mujeres con LEV confirmado histológicamente. El motivo de consulta más frecuente lo constituyó el prurito vulvar. La mayoría eran mujeres postmenopáusicas. El 9,7% de las pacientes presentaba antecedentes familiares de LEV. El tiempo medio de demora en el diagnóstico fue de 5,62 años.
2. La mayoría de las pacientes (94,7%) presentaba síntomas, siendo el prurito vulvar el más frecuentemente asociado. Un 54,6% de los casos presentaba dispareunia. La localización inicial de los síntomas más habitual fue la zona anterior periclitoridea. Las lesiones más observadas fueron las placas blanco-nacaradas. Se encontraron cambios estructurales cicatriciales en el 92,51% de las pacientes. Aproximadamente la mitad padecía un LEV grave (50,3%).
3. El 5,3% de las pacientes desarrollaron una neoplasia vulvar asociada a LEV. El tiempo medio de aparición de la neoplasia desde el diagnóstico fue de 4,6 años. Las neoplasias vulvares fueron más frecuentes en los casos más graves de LEV. Se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre hiperqueratosis clínica y neoplasia vulvar.
4. El 23,3% de los casos presentaron alguna enfermedad autoinmune, siendo la enfermedad tiroidea la más prevalente.
5. La afectación global de la calidad de vida producida por el LEV fue leve. El impacto en la función sexual fue importante en nuestra serie.
6. En la totalidad de las biopsias se observaron esclerosis de la dermis superficial e infiltrado inflamatorio en banda subyacente. El resto de los parámetros histológicos fueron más variables.
7. Se han establecido una serie de correlaciones estadísticamente significativas entre diferentes variables ($p < 0,05$): La presencia de cambios estructurales vulvares se asoció con una edad media al diagnóstico, al inicio de los síntomas y una demora en el diagnóstico superiores. La gravedad del LEV fue mayor en mujeres con mayor edad al diagnóstico y demora en el mismo.

1.2. RESUMEN EN INGLÉS

Vulvar lichen sclerosus: Descriptive epidemiological, clinical and histological study of patients attending a gynecologic dermatology unit

Introduction

Vulvar lichen sclerosus (VLS) is a chronic inflammatory dermatosis that predominantly involves the vulva. The incidence of VLS is unknown and probably underestimated. It has been described in all age groups, but it is more common in postmenopausal women. Its etiology remains unknown and probably multifactorial, being suggested to be an autoimmune disorder in genetically predisposed patients. Pruritus is the most common presenting symptom. Other symptoms include burning, pain, soreness or dyspareunia. Rarely, VLS may be asymptomatic and is an incidental finding during a routine gynecological examination. VLS is usually a chronic condition, with a progressive or relapsing and remitting course. The clinical appearance is variable. The typical lesions are white, well-defined sclerotic plaques with a thinned wrinkled surface. The labia minora, interlabial sulci, inner aspects of labia majora and clitoris are the most frequently affected sites. The diagnosis is usually clinical but in some atypical cases a biopsy is required. VLS can be complicated by scarring and loss of the normal vulvar architecture. VLS may affect quality of life and cause sexual dysfunction. If not treated, it is associated with an increased risk of vulvar squamous carcinoma, including vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). Ultra-potent topical corticosteroids are the treatment of choice. Long term maintenance treatment and follow-up for life are important in order to stop scarring and loss of normal anatomy and avoided long-term complications by reducing the risk of cancer.

Objectives

The aim of this study is to describe and analyze the epidemiological, clinical and histological features of patients with histologically confirmed VLS attending in the specific Gynecologic Dermatology Unit of Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). The specific objectives are:

- To describe the main demographic features of patients with VLS.
- To assess the clinical features (symptoms, distribution, signs, prevalence of each clinical parameter, architectural changes and severity) of a large cohort of patients affected by VLS.
- To quantify cases of VLS-associated vulvar neoplasms (squamous cell carcinoma or vulvar intraepithelial neoplasia) in our patients and to identify possible associations with other variables.
- To analyze the presence of associated comorbidities in VLS.
- To evaluate the impact of VLS in the health-related quality of life and sexual dysfunction.
- To describe the main histopathological features of biopsies of VLS patients.
- To establish possible associations between the variables studied.

Patients and Methods

A descriptive retrospective observational study of 227 women with VLS biopsy-confirmed visited in the Gynecological Dermatology Unit at Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) from January 1st 2006 to June 30rd 2015 was performed. Epidemiological, clinical and histological data were recorded by consultation of the database of the dermatology and pathological services of the Hospital as well as the medical records of all the patients. Photographs of patients and most biopsies were reviewed.

Results

A total of 227 patients were included in the study. The mean age of the patients at diagnosis was 59.95 years and the mean age of the patients at the beginning of symptoms was 53.72 years. The mean delay in diagnosis is reported to be around 5.62 years. Most patients were postmenopausal. 9.7% had a family history of VLS. Most patients were symptomatic (94.7%), and itching was the most frequent symptom reported (85.9%). 54.6% of patients complained of dyspareunia. The most common initial location of symptoms was the periclitoral

area. White plaques (93.9%) were the most frequent findings. In our patients VLS affected labia minora followed by periclitoral area and labial furrow. Structural changes of the vulvar architecture were found in 92.51% of patients. Approximately half the patients had severe VLS (50.3%). 5.3% of patients developed malignant vulvar neoplasms. The average time between the diagnosis of VLS and the onset of vulvar cancer was 4.6 years. 23.3% of patients had an autoimmune disorder, mostly thyroid disease. This study showed a mild overall impact on health-related quality of life although sexual dysfunction was important in our study population. All biopsies revealed a band of dermal sclerosis with an underlying lymphocytic infiltrate. Other histopathological findings identified were more variable.

The relationship between epidemiological, clinical and histopathologic variables were analyzed. The following associations reached statistical significance ($p < 0.05$) among others: Vulvar architectural changes were associated with an older average age at diagnosis, at the onset of symptoms and a longer delay in diagnosis. The severity of VLS was greater as age at onset and delay in diagnosis increased. There was an association between structural changes and severity so that the most severe patients had a higher proportion of architectural changes. Association between clinical hyperkeratosis and vulvar neoplasm has been observed. Vulvar neoplasms were more common in the more severe cases of VLS.

Conclusions

1. A total of 227 women with histologically confirmed VLS were included in the study. The most frequent presenting complaint was pruritus (85.9%). Most patients were postmenopausal. 9.7% of patients had a family history of VLS. The mean delay in diagnosis was reported to be around 5.62 years.
2. Most patients were symptomatic (94.7%), and itching was the most frequent symptom reported. 54.6% of patients complained of dyspareunia. The most common initial location of symptoms was the periclitoral area. White plaques (93.9%) were the most frequent findings. Structural changes of the vulvar architecture were found in 92.51% of patients. Approximately half the patients had severe VLS (50.3%).

3. 5.3% of patients developed a malignant vulvar neoplasm associated with VLS. The average time of onset of vulvar neoplasm since diagnosis of VLS was 4.6 years. Vulvar neoplasms were more common in the more severe cases of VLS. A statistically significant association between clinical hyperkeratosis and vulvar neoplasm has been observed.
4. 23.3% of patients had autoimmune disorder, with thyroid disease being the most prevalent.
5. This study showed a mild overall impact of VLS on health-related quality of life. The impact on sexual dysfunction was important in our patients.
6. All biopsies revealed a band of dermal sclerosis with an underlying lymphocytic infiltrate. Other histopathological findings identified were variable.
7. Several statistically significant correlations have been established between different variables ($p < 0.05$). Vulvar architectural changes were associated with an older average age at diagnosis, at the onset of symptoms and a longer delay in diagnosis. The severity of VLS was higher as age at onset and delay in diagnosis increased.

2. INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

2.1. CONCEPTO DE LA ENFERMEDAD

El liquen escleroso (LE) es una dermatosis inflamatoria crónica de piel y semimucosas que afecta de forma predominante a la región anogenital (1). Se ha descrito en todos los grupos de edad, razas y en ambos sexos, pero es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, en las que el área más afectada es la vulva (2).

Su etiología es desconocida y probablemente sea multifactorial, siendo considerada en la actualidad, una enfermedad autoinmune en pacientes genéticamente predispuestos.

El liquen escleroso vulvar (LEV) se caracteriza por ser una entidad habitualmente sintomática, progresiva y que cursa con brotes y remisiones. El síntoma predominante es el prurito, aunque en ocasiones se acompaña de escozor, dolor y/o dispareunia. En casos evolucionados pueden aparecer complicaciones importantes como atrofia, diferentes grados de esclerosis, cicatrices y hasta desaparición de la estructura anatómica vulvar normal debido a la formación de sinequias, estenosis y a la reabsorción de diferentes áreas vulvares. Esto conlleva alteraciones funcionales y disfunción sexual y tiene por tanto un alto impacto sobre la calidad de vida de las mujeres que lo padecen (3). Por último, otro punto de vital importancia es que el LEV puede asociar un aumento del riesgo de padecer carcinoma epidermoide vulvar (4).

Existe una gran variabilidad clínica. Se caracteriza por la presencia de pápulas y placas de color blanco nacaradas bien definidas junto con un característico cambio de textura cutánea que hace que la piel sea muy fina y frágil, dando lugar a la aparición de lesiones purpúricas, erosiones y fisuras. Pueden observarse lesiones por rascado y liquenificación. Suele iniciarse en la zona de alrededor del clítoris y en casos avanzados puede llegar a disponerse en un patrón típico en forma de «8», rodeando la zona vulvar y perianal. Puede existir afectación extragenital (1, 5, 6).

El diagnóstico de LEV suele ser clínico aunque se aconseja la realización de una biopsia de confirmación, sobre todo en los casos incipientes donde el diagnóstico puede ser un reto tanto para el dermatólogo como para el patólogo (7). El objetivo del tratamiento es la reducción de los síntomas y de las lesiones cutáneas, evitar la progresión de la enfermedad y la aparición de cambios irreversibles, mejorar la calidad de vida y evitar la posible aparición de un carcinoma epidermoide (CE) asociado (8).

2.2. LA VULVA: ANATOMÍA DE LA ZONA

La vulva es el conjunto de los genitales externos de la mujer, es decir, su parte visible. La palabra deriva de la palabra latina *vulva*, que significa envoltura, y se utilizaba para denominar al útero (9). Según el Diccionario de la Real Academia Española (10): «(Del lat. *Vulva*). f. Conjunto de las partes que rodean la abertura externa de la vagina».

Su aspecto es muy variable y depende de factores como edad, raza e influencia hormonal. Pueden existir diferentes grados de pigmentación, tamaño de los labios mayores o menores y del clítoris (11). El conocimiento de la anatomía e histología de la vulva es básico para el diagnóstico de las enfermedades cutáneas vulvares y, específicamente, del LE.

La vulva está localizada en el periné, en concreto en el triángulo perineal anterior, y se encuentra delimitada por el Monte de Venus anteriormente, el cuerpo perineal posteriormente, los pliegues inguinales lateralmente y el anillo himeneal medialmente (12). Comprende varias estructuras anatómicas que se diferencian en origen embriológico, estructura y morfología (13-15):

- Monte de Venus o monte púbico (*mons Veneris*): Eminencia redondeada localizada en la zona anterior a la sínfisis del pubis.
- Labios mayores (*labia majora pudendi*): Repliegues cutáneos longitudinales bilaterales de tejido fibroadiposo que se unen en las comisuras anterior y posterior. Entre los labios mayores y menores se encuentran los surcos interlabiales. La unión posterior con los labios menores es la horquilla vulvar. Cada labio mayor tiene una cara externa

pigmentada, rugosa, pilosa y con glándulas sebáceas y una cara interna lisa, con glándulas sebáceas pero sin folículos. El espacio entre los labios mayores se denomina hendidura vulvar (*rima pudenda*).

- Labios menores o ninfas (*labia minora pudendi*): Pequeños repliegues cutáneos entre los labios mayores y el vestíbulo. En su zona anterior se dividen en dos partes que envuelven al clítoris. El segmento superior se une al contralateral dando lugar al capuchón o prepucio del clítoris mientras que el segmento inferior pasa por debajo del mismo y se une al del lado opuesto para formar el frenillo del clítoris. La unión de los labios menores en la zona posterior se denomina horquilla.
- Clítoris: Estructura eréctil, de tamaño variable, localizada debajo de la unión anterior de los labios menores. Habitualmente está cubierto por el capuchón o prepucio del clítoris viéndose exclusivamente una pequeña punta que corresponde al glande del clítoris.
- Vestíbulo o introito vaginal: Parte más interna de la vulva que se extiende desde la línea de *Hart* hasta el anillo himeneal. Anteriormente está delimitada por el prepucio del clítoris y posteriormente por la comisura posterior de los labios menores. La línea de *Hart* se encuentra en la cara medial de los labios menores y es la demarcación que separa el epitelio escamoso queratinizado de la superficie interna de los labios menores de la mucosa del vestíbulo vaginal. En su interior se encuentran el orificio uretral, las glándulas vestibulares mayores (o de Bartholino) y las menores (o de Skene) a ambos lados del meato uretral. El himen es una capa fina de membrana mucosa localizada a la entrada de la vagina. La zona entre la comisura posterior de los labios menores y el himen se denomina fosa navicular (16).

La vascularización de la vulva proviene de las arterias pudendas internas y externas. Las regiones anterior y superior están inervadas por el nervio ilioinguinal y genitofemoral (ramas del plexo lumbar) y el resto por el nervio pudendo.

Embriológicamente la vulva deriva de las tres hojas embrionarias. Las estructuras revestidas por piel tienen un origen ectodérmico y son el monte de venus, los labios mayores, menores (cara externa), clítoris y periné. Estas áreas están recubiertas por un epitelio escamoso queratinizado con folículos, glándulas sebáceas y sudoríparas. El grosor y el grado de queratinización va disminuyendo progresivamente hacia la cara interna de los labios menores que poseen un epitelio escamoso no queratinizado y sin anejos. El himen y la pared uretral posterior derivan del mesodermo. Por último, el vestíbulo vulvar, que es de origen endodérmico, es un epitelio no queratinizado similar a la mucosa de la vagina y no presenta ni glándulas ni pigmento (15, 16).



Figura 1: Estructuras de la vulva normal

2.3. HISTORIA DEL LIQUEN ESCLEROSO

Los autores que han estudiado en profundidad la historia de la enfermedad han atribuido clásicamente la primera descripción clínica de LE a Hallopeau (17), que en 1887 estudió el caso de una paciente con lesiones papulosas coalescentes en tronco y antebrazos con prurito y liquenificación vulvar, y que consideró el cuadro como una variante atrófica de liquen plano (18). Sin embargo, estos mismos autores refieren que en realidad, ya existían publicaciones previas, y señalan que fue probablemente Weir quien en 1875 realizó la primera descripción clínica del LE. Comunicó el caso de una paciente con lo que denominó ictiosis vulvar y oral, siendo este el primer caso publicado de la enfermedad (18).

Del mismo modo, señalan que Darier llevó a cabo el estudio histológico del primer caso de Hallopeau y comentó el caso original, pero que no fue hasta 1892 cuando describió las características histopatológicas típicas del LE. Intentó aunar la imagen observada en esta entidad con la del liquen plano considerando que el infiltrado inicial característico del mismo había desaparecido dejando esclerosis y atrofia y sugirió que los términos “escleroso” y “atrófico” debían añadirse al nombre de la entidad. Fue el primer autor que introdujo el nombre completo de liquen escleroatrófico bajo el que se conocería esta enfermedad en la mayoría de la literatura dermatológica (19). Después, otros autores lo incluyeron dentro del grupo de las esclerosis cutáneas dando así lugar a dos corrientes, una de acuerdo con Hallopeau y Darier que lo incluían dentro del grupo del liquen plano atrófico y otra que lo incluía en las esclerodermias circunscritas (19).

Investigadores pertenecientes a otras especialidades publicaron de forma independiente casos de la enfermedad bajo otros nombres que posteriormente se han identificado como LE. El estudio del cuadro por diferentes especialistas dio lugar a la existencia de una nomenclatura muy extensa y confusa (18). El LE ha recibido múltiples nombres diferentes como craurosis vulvar, distrofia vulvar, esclerodermia guttata, liquen albus, liquen plano atrófico, liquen plano escleroso y atrófico, “kartenblattförmige skerodermie” (esclerodermia tipo

papel), “Weissflecken dermatose” (dermatosis de las manchas blancas”) o distrofia hipoplásica (18).

Finalmente, desde 1976, la International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD) recomienda que se utilice la denominación de liquen escleroso (20) con el objetivo de llegar a un mejor conocimiento y entendimiento entre especialistas y lo incluye dentro de la clasificación histológica en las enfermedades con un patrón liquenoide y de esclerosis dérmica (21) y de las enfermedades que cursan con lesiones dermatológicas blancas en forma de manchas y placas (22).

2.4. EPIDEMIOLOGÍA

2.4.1. Global

La prevalencia exacta del LE es desconocida y difícil de determinar. Mientras que algunos autores consideran que se trata de una enfermedad poco frecuente (23, 24), varios expertos consideran que está infraestimada y que en realidad es relativamente común (1, 5, 6). Este hecho podría deberse a varios motivos como son: El seguimiento del cuadro por diferentes especialidades (dermatología, ginecología, urología, pediatría o geriatría), la existencia de casos asintomáticos, los miedos y tabúes de algunas mujeres que provocan la demora o ausencia de consulta y, por último, la falta de experiencia en algunos ámbitos sanitarios que pueden retrasar el diagnóstico (1, 2, 4).

La prevalencia del LE en la población general se estima en un rango entre 1 de cada 300 (0,3%) a 1 de cada 1000 individuos (0,1%) según un estudio basado en todos los pacientes remitidos a un servicio de dermatología general (23). Posteriormente se han llevado a cabo otros trabajos epidemiológicos. En uno de ellos, realizado en una residencia de ancianos, se determinó que la prevalencia de LE era de aproximadamente un 3% (25). Algunos autores estiman que, dado el envejecimiento global de la población, los casos se doblarán en los próximos 20 años (26). En un estudio reciente realizado en Holanda se ha estimado una incidencia de 14,6 por 100.000 mujeres al año (27).

En 2005 Goldstein intentó determinar la tasa de LEV entre las mujeres que acudían a una clínica ginecológica y se observó en un 1,7% de los casos (1 de cada 60 mujeres) (28). Por otra parte, existen varios centros de referencia de enfermedades vulvovaginales que describen la incidencia de LE entre las pacientes remitidas a sus unidades. Esta incidencia es variable y oscila entre el 7 y el 26% (29-33).

2.4.2. Distribución por sexo, raza y edad

El LE se puede encontrar en cualquier grupo de edad, sexo y raza, pero predomina en mujeres caucásicas en la peri o postmenopausia.

Clásicamente el ratio por sexo descrito (mujeres: hombres) es de 10:1 (23) pero varía según los estudios habiéndose encontrado ratios de 6:1 e incluso de 1:1 (1, 18, 34). En un estudio realizado en nuestro medio sobre 111 pacientes se encontró una distribución de 44,1% de hombres y 55,9% de mujeres (35). Se considera más frecuente en mujeres caucásicas, aunque podría existir un sesgo de publicación. Se han descrito casos en pacientes asiáticas, africanas y orientales (1).

El inicio del LEV se ha descrito en todas las edades aunque es infrecuente en menores de dos años (1). Existe una distribución de presentación bimodal, con un pico en niñas prepúberes y otro en mujeres peri y postmenopáusicas (23, 36, 37). Sin embargo, existe un número importante de mujeres (entre el 17% y el 40%) en las que aparece durante la edad reproductiva (36, 38, 39).

Entre el 5-15% de los casos de LE tienen lugar en niñas prepúberes (40-43). En niñas premenárquicas se estima una prevalencia de 1 de cada 900, con una edad media de inicio de 5 años y una edad media al diagnóstico de 6,7 años (44). Es causa de síntomas crónicos vulvares en niñas y se considera una de las enfermedades vulvares infantiles más frecuentes (24, 45, 46).

2.5. ETIOPATOGENIA DEL LIQUEN ESCLEROSO

Su etiología exacta es desconocida, compleja y probablemente sea multifactorial (47, 48). En la actualidad se considera una enfermedad autoinmune en pacientes genéticamente predispuestos (49, 50). También se han implicado otros factores (hormonales, infecciosos y locales) en su patogénesis. Ningún agente infeccioso parece estar ligado de forma consistente al LE (4, 47, 51).

2.5.1. Predisposición genética

La contribución genética en el LE es difícil de determinar. Sin embargo, existen dos factores que demostrarían la existencia de una posible susceptibilidad genética en esta enfermedad. Por un lado, los antecedentes familiares existentes en algunos casos, y por otro lado la asociación del cuadro con ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad humano (HLA). Del mismo modo, existe evidencia de que los mecanismos epigenéticos son relevantes en la patogenia del LE ya que se asocia a alteraciones epigenéticas en la expresión de los enzimas isocitrato deshidrogenasa y de la hidroximetilación (52).

Aunque previamente se habían descrito casos familiares con afectación de varias generaciones, de gemelos idénticos y no idénticos, de hermanas y de madres e hijas, que hacían pensar en este factor como agente etiológico, no se conocía un patrón de herencia definido (53-55). En el año 2010 un estudio de cohortes observacional retrospectivo de 1052 pacientes con LEV, encontró al menos un 11% de casos con antecedentes familiares de LE. Se demostró que probablemente hasta entonces se había infraestimado la influencia familiar en la enfermedad y que existe una susceptibilidad genética al LE con un posible patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. Además, encontraron que las pacientes con LEV familiar tenían una mayor predisposición a padecer otras enfermedades autoinmunes asociadas (de forma no estadísticamente significativa) y una mayor incidencia de cáncer de vulva (de forma estadísticamente significativa) (49). En un estudio realizado en

niñas con LE, se encontró una historia familiar de LE en un mínimo del 17% de los casos, sugiriendo del mismo modo una susceptibilidad genética (44).

Los estudios inmunogenéticos en el LE se han centrado en el estudio del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) (56). Uno de los primeros grupos en examinar las asociaciones específicas del LE con los tipos de HLA encontró una asociación significativa entre el LE y los HLA-A29 y -B44 (57). Sin embargo, posteriormente no se han demostrado asociaciones significativas con los antígenos del HLA tipo 1 (58). Por otra parte, varios estudios han demostrado una asociación significativa del LE con algunos antígenos del HLA de clase 2, en concreto con el HLA DQ7, y en menor medida con el DQ8 y DQ9 (59, 60). Se halló un aumento significativo del antígeno DQ7 en las pacientes (50%) comparado con los controles (25%). Asimismo, el 78% de los pacientes con LE tenían DQ7, DQ8, DQ9 o una combinación de estos comparados con el 40% de controles (59, 60). Esta asociación es aún mayor si la enfermedad se inicia en la infancia y se ha sugerido que el HLA DQ7 puede asociarse con un inicio precoz de la enfermedad (61). Su significado patofisiológico es incierto (50). Por otra parte, dada la asociación del LE con otras enfermedades autoinmunes, sorprende que el clásico perfil de enfermedad autoinmune con el haplotipo HLA A1,B8, DR3, DQ2 no se expresa en sujetos con LE (61). Otros estudios han demostrado asociaciones entre el LE y los HLA – B*08_B*18 (62), HLA-B*15, -B*57, -CW*03, -CW*07, -CW*18, -DRB1*04, -DRB4*, -DRB1*07 (63), HLA –DRB1*12 y su haplotipo DRB1*12/DQB1*0301/04/09/010 (64) que confieren susceptibilidad al LEV. Por el contrario, el haplotipo HLA DRB1*0301/04 y su haplotipo asociado DRB1*0301/04/DQB1*0201/02/03 parecen ofrecer protección para el LEV (36).

Los antígenos HLA DR y DQ no parecen influir en la edad de inicio, la gravedad de la enfermedad o la respuesta al tratamiento (36). Otros trabajos sugirieron que el haplotipo DR4/DQ8 era menos frecuente en el LEV con cambios estructurales por lo que podría tener un papel en el desarrollo de la enfermedad (59). Además, la presencia de uno de los alelos de los genes que codifican para el antagonista del receptor de la IL-1 estaría relacionado con la gravedad de la enfermedad (65).

2.5.2. Autoinmunidad

Existe evidencia clínica e histológica de la presencia de mecanismos patogénicos autoinmunes tanto humorales como mediados por células en el LEV (66-71). Los datos por los que se ha considerado una enfermedad autoinmune incluyen: La demostración de la asociación del LE con otras enfermedades autoinmunes (15-34%), la alta incidencia de auto-anticuerpos órgano-específicos (anticuerpos antitiroideos, antimicrosomales, anticélulas parietales y antinucleares, entre otros) y la historia familiar de enfermedades autoinmunes (21-65%) (8). Además, al igual que otras enfermedades autoinmunes, el LE es más prevalente en mujeres (4). Esta asociación no parece existir en hombres, sugiriendo otro mecanismo patogénico en estos casos (6).

2.5.2.1. Asociación a otras enfermedades autoinmunes

La enfermedad tiroidea parece ser el hallazgo más frecuente en estas pacientes (12-30%) (39, 72, 73). Otras enfermedades autoinmunes que se han descrito asociadas al LE incluyen: alopecia areata, anemia perniciosa, morfea, vitíligo, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca y psoriasis (39, 72, 74). García-Bravo et al. encontraron que casi el 45% de los casos podía tener una alteración en el metabolismo de la glucosa (34).

En 1974 se publicó el primer artículo que sugirió la relación existente del LE con procesos autoinmunes y resaltó la frecuente asociación con la enfermedad tiroidea autoinmune (75). Goolamali estudió 25 mujeres con LE y observó que el 40% de las mismas presentaban anticuerpos anticitoplasma tiroideo y el 44% anticuerpos anticélulas parietales gástricas. Posteriormente, son varios los estudios que demuestran la asociación entre LE y enfermedad autoinmune. Sugieren que los mecanismos autoinmunitarios tienen un papel en la patogenia y que debe considerarse la posibilidad de este tipo de enfermedad en las pacientes con LE (39, 58, 72, 76).

En 1988 Meyrick Thomas estudió 350 mujeres con LE y observó que un 21,5% tenían una o más enfermedades autoinmunes relacionadas, el 21% tenía historia familiar de enfermedades autoinmunes y un 42% presentaban

anticuerpos autoinmunes (25% anticuerpos antitiroideos y un 9,5% anticélulas gástricas). Las enfermedades autoinmunes más comunes en este grupo fueron la tiroiditis autoinmune, la alopecia areata, el vitiligo y la anemia perniciosa (39). El primer estudio controlado fue realizado en 2008 por Cooper et al. (72). Se observó que el 28% tenían una o más enfermedades autoinmunes asociadas y de nuevo la enfermedad tiroidea fue la alteración autoinmune más prevalente con un 16,3% de las pacientes con LEV. Por último, el estudio más amplio disponible fue realizado de forma retrospectiva en 532 pacientes, predominantemente adultos y mujeres valorados en un hospital alemán durante 12 años. Encontraron 1 o más enfermedades autoinmunes en un 15,4% de pacientes, con diferencias significativas entre mujeres y hombres. La enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves) fue la entidad más frecuentemente asociada (12,2% de pacientes). Este estudio, al igual que otros previos (60, 77), demuestra diferencias entre hombres y mujeres y sugiere que sólo estas deberían ser estudiadas en búsqueda de otras enfermedades autoinmunes.

En cuanto a la enfermedad tiroidea, son múltiples los estudios en los que se señala como la patología más frecuentemente asociada al LE llegando incluso a considerarse, de forma exagerada, como una manifestación cutánea de la enfermedad tiroidea (78). En una revisión sistemática actual de la relación entre los diferentes tipos de liquen y la enfermedad tiroidea autoinmune (79) se sugiere que un mecanismo patogénico común podría ser la causa de la coexistencia de las dos entidades y que un mecanismo de mimetismo molecular podría explicar en parte la asociación (79).

2.5.2.2. Autoanticuerpos

Pueden encontrarse autoanticuerpos hasta en un 74% de mujeres con LE (6). Existe evidencia de la presencia de autoanticuerpos circulantes IgG contra la proteína 1 de la matriz extracelular (ECM-1) en el 67% de las mujeres con LE anogenital en comparación con el 7% de los controles (71). Además, en mujeres con LE extenso y de duración superior al año existe una autoreactividad para ECM-1 mayor por lo que sugieren una mayor relación de los anticuerpos con la progresión de la enfermedad que con su inicio (80).

La glicoproteína ECM-1 tiene varias funciones biológicas importantes. Dentro de la epidermis juega un papel en el control de la diferenciación de los queratinocitos. En la dermis participa en la organización estructural, ayuda a regular la membrana basal (MB), el ensamblaje de las fibras de colágeno intersticial y la unión del factor de crecimiento (81). Oyama et al. consideraron que la proteína ECM-1 era un posible antígeno diana en el LE, que su alteración podría explicar algunas características de la enfermedad y sugirieron una participación de la autoinmunidad humoral en el LE (71). Sin embargo, existe cierta controversia acerca de si estos anticuerpos son patogénicos o un epifenómeno. Edmonds et al. sugieren que los autoanticuerpos pueden generarse en respuesta a traumatismos, inflamación o irritaciones crónicas del epitelio genital que harían que se manifestaran epítomos cutáneos que previamente habían estado ocultos de modo que, los pacientes predispuestos desarrollarían secundariamente anticuerpos. Creen que este mecanismo tiene más importancia en el desarrollo de las manifestaciones clínicas o en la progresión de la enfermedad, que en su origen (80). Sin embargo, el hecho de que estos anticuerpos no aparezcan en otras enfermedades autoinmunes con afectación de la MB o en enfermedades esclerosantes son evidencia de que la asociación con estos anticuerpos es más que un epifenómeno.

También se ha descrito la existencia de anticuerpos contra regiones de la MB (principalmente BP180 y BP230) en un 30% de las mujeres con LE (82). Un estudio ha demostrado que en el 43% de las pacientes con LEV el dominio NC16A de la proteína BP180 es la diana para las células T circulantes y que existen autoanticuerpos anti BP180 (69). Sin embargo, comparando a los pacientes con LE con los pacientes de penfigoide ampoloso sólo el 3,4% tenían anticuerpos elevados anti-MB (vs 94,7% de los pacientes de penfigoide) por lo que el papel patogénico de los anticuerpos anti-MB es desconocido (83).

La detección de autoanticuerpos contra la ECM-1 y los componentes de la MB sugieren que la autoinmunidad puede contribuir a la patogenia de esta enfermedad. Sin embargo, estos anticuerpos más que ser causales o influir en el inicio de la enfermedad, pueden resultar del daño a la MB y contribuir a la progresión de la enfermedad (4).

2.5.3. Otros factores locales

La inflamación crónica y los traumatismos son precipitantes del LE (1, 84). El LE puede aparecer sobre cicatrices quirúrgicas, áreas traumatizadas sometidas a fricción, después de radioterapia o de quemaduras (85, 86). Sin embargo, no se ha demostrado asociación con el número y tipo de partos vaginales, las episiotomías y la radioterapia pélvica (31). Se cree que puede relacionarse con un fenómeno de Koebner por la exposición crónica e intermitente a la orina de un epitelio susceptible, aunque este factor parece más relacionado con el LE en varones (87, 88).

2.5.4. Influencia hormonal

El predominio de la enfermedad en mujeres y su distribución en periodos donde los niveles de estrógenos son bajos (mujeres postmenopáusicas y niñas) sugiere una posible etiología hormonal (8, 58). El riesgo aumentado en mujeres con Síndrome de Turner (89), la mejoría durante el embarazo en algunos casos y la aparición de LE en pacientes con tratamiento de inhibidores de la aromatasa (90) apoyan este hecho. Sin embargo es un factor controvertido ya que no existen variaciones significativas durante el ciclo hormonal, el tratamiento con estrógenos o la terapia hormonal sustitutiva (91).

En cuanto a papel de los andrógenos, el hallazgo de niveles significativamente bajos de dihidrotestosterona en pacientes con LE sugiere que la actividad baja de la 5-alfa-reductasa podría ser un factor etiológico (92). Además, se ha demostrado pérdida de los receptores androgénicos en el LE genital y extragenital (93). Esto podría explicar por qué el tratamiento con testosterona es ineficaz (5, 94). Por último, en un estudio sobre posibles factores asociados a inicio precoz del LE en mujeres premenopáusicas, se sugiere que los anticonceptivos orales (ACOS) con actividad antiandrogénica pueden provocar el inicio precoz de la enfermedad en mujeres susceptibles (95).

2.5.5. Asociación de infecciones

La etiología infecciosa se ha propuesto en varios estudios, pero nunca ha podido ser confirmada. Destacan los estudios realizados con la *Borrelia burgdorferi* (96), el virus del papiloma humano (VPH) (97), el virus hepatitis C (98) y el virus *Epstein-Barr* (99)

***Borrelia burgdorferi*:** El papel de *Borrelia burgdorferi* es controvertido ya que aunque algunos estudios han demostrado una posible asociación (96), otros no lo han evidenciado (100-102). Los estudios difieren en las técnicas de detección utilizadas y los resultados son muy heterogéneos debido a la complejidad de la detección de la *Borrelia* de forma fiable en tejido (4, 100).

Virus del papiloma humano: El VPH se ha descrito como factor desencadenante del LE. Se han comunicado casos de pacientes con LE y positividad para VPH (103), casos con positividad para VPH que mejoraban después de añadir imiquimod al tratamiento (104), casos de LE y reactivación de VPH tras tratamiento prolongado con corticoides tópicos (105) o tacrolimus (106). Todo esto llevó a la sospecha de que el VPH podría estar relacionado con el desarrollo del LE y se postuló que la vacuna contra este virus podría prevenirlo. Sin embargo, otros autores consideran que el VPH puede ser un contaminante o un hallazgo incidental y no causal dado la alta prevalencia actual de la infección. Una revisión reciente de todos los artículos publicados entre 1991 y 2016 de la asociación entre VPH y LE muestra unos resultados muy variables, con una prevalencia de VPH que oscila entre el 0-80%. El hecho de que el 75% de la población no desarrolle un LE ni lo hagan las parejas sexuales de los individuos con LE, indica que existen otros factores y que se precisan más estudios para determinar si la asociación es casual o si el VPH tiene un papel en el desarrollo del LE (103).

2.5.6. Otras asociaciones

Se han descrito casos anecdóticos de LE asociados a fármacos (8) como la carbamazepina (107), el imatinib mesilato (108) o los inhibidores de la aromatasa (90). Se ha hallado una relación inversa entre el LEV y el uso de betabloqueantes e inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (109).

2.6. CLÍNICA

Existe una gran variabilidad clínica según la localización, la gravedad y el tiempo de evolución de la enfermedad. Suele iniciarse de forma insidiosa, generalmente con prurito, en la zona de alrededor del clítoris y/o horquilla posterior, o cuerpo perineal. Evoluciona lentamente con un progresivo cambio de color y textura. La piel se vuelve fina y atrófica, aparece esclerosis y en casos avanzados se observa el desarrollo de alteraciones arquitecturales cicatriciales. La gravedad de la enfermedad no siempre se correlaciona con la gravedad de los síntomas. Es difícil de establecer una correlación entre el tipo de lesión observada y la gravedad de la enfermedad (110).

2.6.1. Síntomas

El síntoma más frecuente, aunque no específico, es el prurito (93%). Suele empeorar por las noches y puede llegar a provocar lesiones por rascado crónico (84). También puede manifestarse como dolor (relacionado con la excoiación o la aparición de fisuras), escozor, dispareunia, disuria o estreñimiento (sobre todo en niñas) (44, 111). Puede asociarse con incontinencia y síntomas urinarios (112-114). En ocasiones el LE es completamente asintomático y puede ser un hallazgo casual en una exploración ginecológica rutinaria o diagnosticarse cuando aparecen complicaciones (4). La proporción de casos asintomáticos es desconocida con cifras muy variables que oscilan entre el 1% y el 7-10% (36, 115).

2.6.2. Signos

El aspecto clínico clásico del LEV corresponde a la presencia de placas blanco-nacaradas bilaterales, esclerosas, que se distribuyen a lo largo de los labios mayores, menores y zona perianal adoptando un patrón típico en forma de “reloj de arena”, “8” o “en ojo de cerradura” (116). Figura 2.



Figura 2: Liquen escleroso vulvar típico: Afectación vulvar y perianal adoptando disposición en forma de “8”.

La afectación puede ser focal o generalizada. El LEV suele iniciarse con una zona eritematosa inespecífica bien delimitada alrededor del clítoris y posteriormente progresar a otras áreas vulvares como labios menores, vestíbulo y región perineal. Figura 3. Las localizaciones características son los surcos interlabiales, labios menores y mayores, clítoris y capuchón del clítoris, horquilla posterior y cuerpo perineal. En casos extensos puede afectar tanto a la región vulvar como a la perianal (30%-60%) (5, 36) y en ocasiones puede extenderse a los pliegues genitocrurales, nalgas y muslos. Aunque hay casos descritos, no suele afectar a la mucosa vaginal y el cérvix está siempre respetado con la excepción de casos donde existe prolapso de la pared vaginal (117). Puede presentar fenómeno de *Koebner* e iniciarse en la zona de la

cicatriz de la episiotomía, así como localizarse en áreas de fricción y/o traumatismos (5, 118). Esto también podría explicar el motivo por el que la enfermedad es más persistente en el periné y superficies internas de labios menores, así como la falta de respuesta al tratamiento en casos de incontinencia urinaria (111, 118).



Figura 3: Liquen escleroso inicial: Placas blancas en el clítoris como lesiones iniciales.

Las lesiones elementales típicas son pápulas esclerosas de color blanco nacarado o marfil, bien definidas y generalmente simétricas, que pueden coalescer en placas de mayor tamaño. También son características la atrofia, el taponamiento folicular y la fragilidad cutánea. Esta fragilidad se puede manifestar, por una parte, en forma de erosiones, fisuras, ulceraciones y por otra en forma de púrpura, equimosis o sufusiones hemorrágicas (5, 115). Las fisuras son frecuentes entre el clítoris y la uretra, en los surcos interlabiales y en la horquilla posterior donde pueden ser de repetición, dolorosas y frecuentes tras relaciones sexuales o la exploración de la zona. Existe un representativo cambio de textura cutánea como resultado de la atrofia y de la esclerosis que hacen que la piel se vuelva fina, lisa y brillante (5) y en ocasiones adquiera un aspecto arrugado, tipo “papel celofán” que para algunos autores es patognomónico (4). Figura 4.

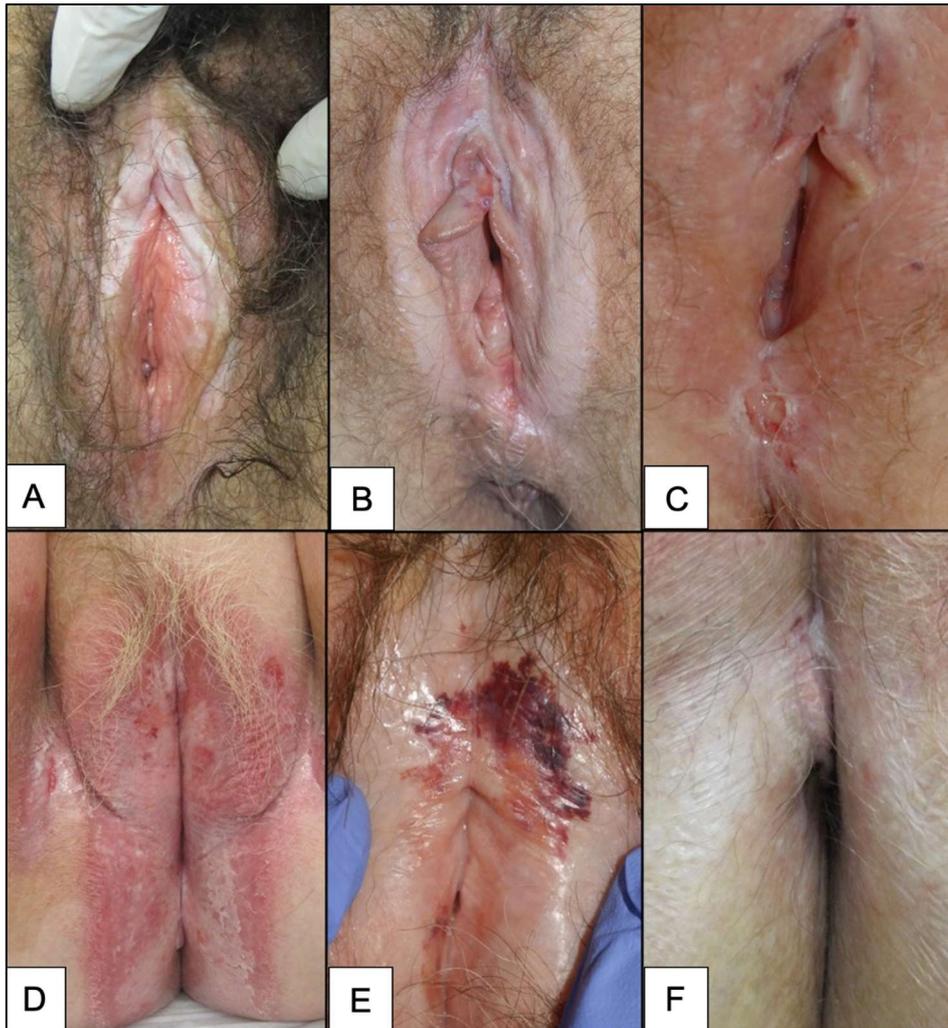


Figura 4: Características morfológicas del LEV. A. Placas blancas nacaradas en región anterior vulvar. B. Placas blancas nacaradas bilaterales con ampolla hemorrágica en frenillo del clítoris. C. Fisura en horquilla posterior. D. Placas eritematosas y blancas con erosiones superficiales en vulva. E. Sufusión hemorrágica en la zona anterior de la vulva con reabsorción de capuchón del clítoris y de labios menores. F. Piel arrugada tipo "celofán o papel de fumar".

El rascado crónico puede producir una liquenificación secundaria y una presentación inicial como liquen simple crónico que puede dificultar el diagnóstico. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen: Lesiones engrosadas hiperqueratósicas, distribución moteada de pápulas blanquecinas, edema, angioqueratomas sobre áreas pálidas cutáneas, ampollas hemorrágicas e incluso hiperpigmentación postinflamatoria (47, 111). Figura 5.

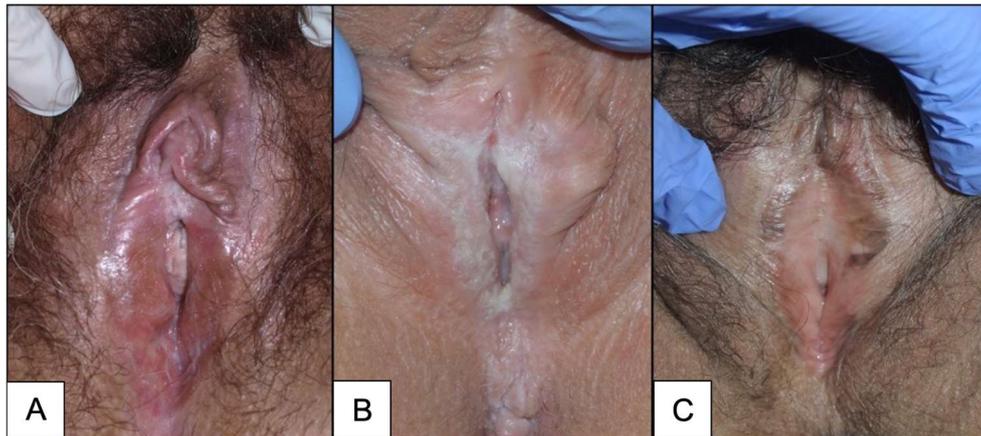


Figura 5: Otras características morfológicas del LEV. A. Hiperqueratosis localizada en región subclitoridiana. B. Hiperqueratosis difusa en vestibulo vulvar. C. Hiperpigmentación en labios menores.

El LE puede asociar melanosis o lentiginosis vulvar como resultado de la inflamación crónica (119). Se suele presentar en forma de máculas marronáceas o negras irregulares, generalmente simétricas, que afectan de forma parcheada a la mucosa y a los labios menores. También pueden aparecer *nevi* genitales con similares características. Aunque son excepcionales, se han descrito casos aislados de melanoma vulvar en el LE. Es importante descartarlo y se recomienda biopsiar todas las lesiones clínicamente sospechosas. En un estudio realizado sobre 10 lesiones sospechosas de melanoma o nevus displásico sobre LEV se observó que histológicamente 5 casos correspondían a *nevi* melanocíticos junturales, 3 a *nevi* melanocíticos intradérmicos y 1 caso a melanoma (119).

El LE es un proceso cicatricial que puede producir reabsorción de las estructuras anatómicas e incluso estenosis del introito vaginal en casos graves no tratados. Así, en casos evolucionados podemos encontrar diferentes cambios estructurales o arquitecturales.

La afectación extragenital es poco frecuente, con cifras que oscilan entre el 6 y el 20% de todos los pacientes con LE (1, 36, 120, 121). La afectación extragenital exclusiva es rara y se ha descrito en aproximadamente el 6% de todas las mujeres con LE (23). Las mujeres con afectación vulvar deben ser exploradas para descartar lesiones en otras localizaciones. Estas lesiones suelen ser asintomáticas y no tienen riesgo asociado de malignidad. Se inician

como pápulas poligonales blanco-azuladas que confluyen dando lugar a las típicas placas blanco-nacaradas, atróficas, con “depresiones” foliculares, superficie con aspecto “arrugado”, telangiectasias e incluso áreas de equimosis o ampollas. Figura 6. Debe realizarse diagnóstico diferencial con las placas de morfea, pudiendo ser muy difíciles de distinguir. Las localizaciones más frecuentes son la región superior del tronco, axilas, nalgas, muslos, mamas y área submamaria, cuello, hombros y muñecas. Es frecuente el fenómeno de *Koebner*. Más raramente pueden aparecer en cara, labios, cuero cabelludo, manos, pies y uñas (5, 122-124).



Figura 6: Liquen escleroso extragenital en región mamaria.

2.6.3. Liquen escleroso vulvar infantil

La presentación clínica del LEV en niñas es similar al cuadro en adultas, pero existen algunas diferencias. En primer lugar, aunque el síntoma más frecuente también es el prurito, son más habituales síntomas atípicos como el estreñimiento, la disuria, el sangrado local y alteraciones del comportamiento (36). Además, puede observarse afectación perianal con fisuras dolorosas. En una minoría de pacientes el LE puede asociarse a protrusión perineal infantil, entidad caracterizada por la aparición de una lesión exofítica blanda con forma piramidal en la línea media anterior al ano (125-129). Histológicamente tiene signos compatibles con LE. En segundo lugar, tienden a presentar más frecuentemente púrpura y equimosis vulvar (41). Figura 7.



Figura 7: LEV infantil: Placas blanco-nacaradas junto con sufusiones hemorrágicas.

Para algunos autores, estas lesiones equimóticas son casi patognomónicas de LEV pero en ocasiones pueden llevar a diagnósticos incorrectos de abuso sexual (47). Es importante un abordaje multidisciplinar de los casos donde exista sospecha ya que la confirmación del diagnóstico de LE no excluye un abuso coincidente donde además el LE podría inducirse o agravarse por el fenómeno de Koebner (130, 131).

Por último, en cuanto a la evolución del cuadro con la llegada de la pubertad, los últimos estudios han demostrado que, aunque la enfermedad puede mejorar sintomáticamente, no se resuelve de forma definitiva. Un primer estudio retrospectivo determinó que los signos clínicos persisten en un 76% de los casos (132). Otro estudio prospectivo señaló que el 75% de las niñas tenía activo el LE en la pubertad, que un 50% tenía alteraciones estructurales vulvares y que requirieron tratamiento de mantenimiento (133).

2.6.4. Complicaciones

2.6.4.1. Estructurales o cicatriciales

El carácter cicatricial del LE se manifiesta en casos avanzados por el desarrollo de diversas alteraciones arquitecturales en la vulva. La evolución prolongada e intensa del cuadro puede dar lugar a una atrofia progresiva con aplanamiento

de la vulva, borramiento y desaparición completa de las estructuras. Se pueden producir adhesiones o sinequias de los labios menores con los mayores, sinequias o fimosis del capuchón del clítoris, enterramiento del clítoris, reabsorción o desaparición de los labios menores (parcial o completa) e incluso estenosis del introito vaginal en diferentes grados (47). Figura 8.

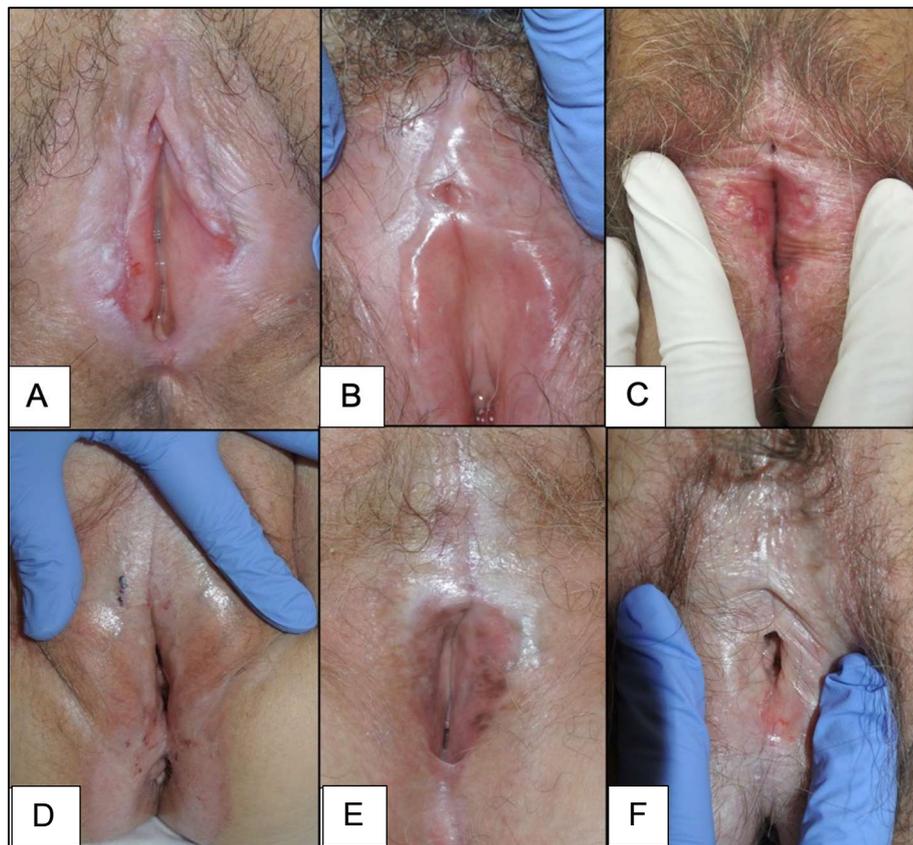


Figura 8: Complicaciones estructurales del LEV. A. Sinequias entre labios menores y mayores junto con erosiones aisladas. B. Sinequias, reabsorción del capuchón y enterramiento parcial del clítoris. C. Sinequia anterior, reabsorción total de labios menores y capuchón del clítoris con enterramiento total del mismo. D. Reabsorción de estructuras. E. Reabsorción de estructuras con enterramiento del clítoris e hiperpigmentación en vestíbulo. F. Estenosis parcial.

En algunos casos se puede formar un pseudoquiste esmegmático clitorideo como resultado de las adhesiones del capuchón del clítoris y la acumulación de esmegma entre el clítoris y el prepucio del mismo. En ocasiones puede aumentar de tamaño, hacerse doloroso e infectarse (8). Sin embargo, es raro que produzca disminución de la sensibilidad y anorgasmia secundaria (84).

2.6.4.2. Psicosexuales: Sexuales, funcionales y de calidad de vida

Estas alteraciones arquitecturales pueden llevar a la aparición de síntomas urinarios (alteraciones del flujo de orina y/o infecciones de orina recurrentes) si se forman sinequias sobre el meato urinario o si existe fusión o desaparición de los labios menores. En casos muy graves pueden llegar a producirse retenciones agudas de orina.

Las mujeres con LEV pueden sufrir dispareunia y disfunción sexual, así como cuadros de vulvodinia (8, 134). La relación entre LE, dispareunia y disfunción sexual no es bien conocida (135).

Con respecto al impacto psicológico del LE, diferentes estudios señalan una disminución significativa de la calidad de vida, afectando sobre todo a la sexualidad de las mujeres que lo padecen (3, 134, 136). La patología vulvar se asocia con una importante morbilidad psicosocial. Esta afectación limita sus actividades de la vida diaria, su actividad física, el descanso nocturno, su vida social y puede desencadenar trastornos de ansiedad y depresión (137, 138).

2.6.4.3. Riesgo de carcinoma epidermoide

El LE es un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas escamosas vulvares, que incluyen tanto al carcinoma epidermoide de vulva (CEV) como a la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN). Las neoplasias malignas vulvares representan aproximadamente el 4% de los cánceres ginecológicos, y dentro de éstos, aproximadamente el 90% corresponden al carcinoma epidermoide (CE) (139).

La asociación entre LEV y CE está ampliamente documentada en la literatura y se acepta que el riesgo estimado es de aproximadamente un 5% con oscilaciones entre un 2-6%. Mucha de la evidencia de la relación entre LEV y CEV se basa en estudios históricos y series de casos retrospectivas (4, 5, 27, 36, 111, 140-144). Por el contrario, este riesgo no está demostrado ni en niñas ni en el LE extragenital (145).

La lesión precursora de CEV recibe el nombre de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN, "vulvar intraepithelial neoplasia"). Este término engloba a todas las lesiones displásicas vulvares de naturaleza escamosa que tienen potencial

para evolucionar a CE invasivo vulvar, es decir, a todas las lesiones escamosas premalignas de la vulva (146). De forma análoga al CE, los VIN se clasifican en dos grupos según sus diferentes características (146-150). Por un lado, se encontrarían los HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesion*) o lesiones de alto grado, que incluirían al anteriormente denominado VIN tipo usual o común y que representarían a las lesiones premalignas vía VPH-dependiente. Suele aparecer en mujeres jóvenes con una infección por VPH de alto riesgo. Se caracteriza por un periodo de desarrollo intraepitelial largo (139, 146, 151) y se asocia con aproximadamente un 20% de los CEV. Por otro lado, el VIN tipo “diferenciado” (VINd), que incluye aquellos casos no VPH-dependientes y que típicamente aparece en mujeres de mayor edad (152) con antecedentes de dermatosis inflamatoria crónica, sobre todo LEV (151, 153, 154). Este último es el que se considera la verdadera lesión premaligna en el caso del LE (151, 153, 154). Clínicamente las lesiones suelen ser unifocales y unicéntricas. Se manifiestan como una zona eritematosa plana o ulcerada o como una lesión blanquecina hiperqueratósica sobre lesiones de dermatosis inflamatoria previa (142, 155-157). El VINd puede ser asintomático o acompañarse de prurito o dolor. Es frecuente que las pacientes refieran esta sintomatología de años de evolución, coincidiendo con el inicio del LEV, por lo que la fase intraepitelial podría pasar desapercibida. Deben ser controladas estrechamente (139). Se ha demostrado asociación entre LE, VINd y CEV en múltiples estudios (158-160). Dada la asociación entre las tres entidades, se recomienda una evaluación cuidadosa de pacientes con LE tanto clínica como histológicamente (161). La posibilidad de progresión a carcinoma invasivo a partir del VINd es considerada alta (146), con un corto periodo de fase intraepitelial y una rápida progresión (2,3) (152, 159, 160, 162). No existen marcadores que permitan distinguir a las pacientes de mayor riesgo (162). Según algunos estudios hasta un 33% de los VINd evolucionan a CE, en contraposición con las cifras ya citadas de un 3-7% de los LE (163).

El mecanismo exacto de la carcinogénesis es desconocido. Existe una hipótesis que propone una ineffectividad de la vigilancia inmune local que crearía un ambiente permisivo permitiendo el “escape” inmunitario de los tumores malignos (68). Muchos estudios han relacionado el gen supresor de

tumores p53 con la evolución de los VINd a CE, pero el mecanismo exacto no es bien conocido (164, 165). La aneuploidía de alto grado del cromosoma 17 (que contiene p53) también se ha asociado al LE alrededor del tumor (166). Se han encontrado mutaciones en CDKN2A (14,8%), HRAS (11,2%), PIK3CA (7,9%), PPP2R1A (3,3%) y EGFR en los CEV, pero no han sido confirmadas en el VINd (167, 168). Se postula que la metilación del promotor del gen IRF6 (factor regulador del interferón 6) puede tener un papel en el desarrollo del CE en el LEV (169). También se ha relacionado con la disregulación del gen del receptor β del ácido retinoico (RAR β) (170).

El CEV puede manifestarse en forma de nódulos eritematosos, fisuras persistentes, placas hiperqueratósicas, úlceras que no curan y tumores excrecentes. Figura 9. El objetivo del seguimiento de las pacientes con LEV sería conseguir una identificación y diagnóstico precoces de las neoplasias, en fase de VINd o incluso antes, con la finalidad de iniciar el tratamiento más precozmente y así mejorar el pronóstico. Cualquier área de LE sobre la que se produce un cambio o que no responde al tratamiento es susceptible de biopsia.

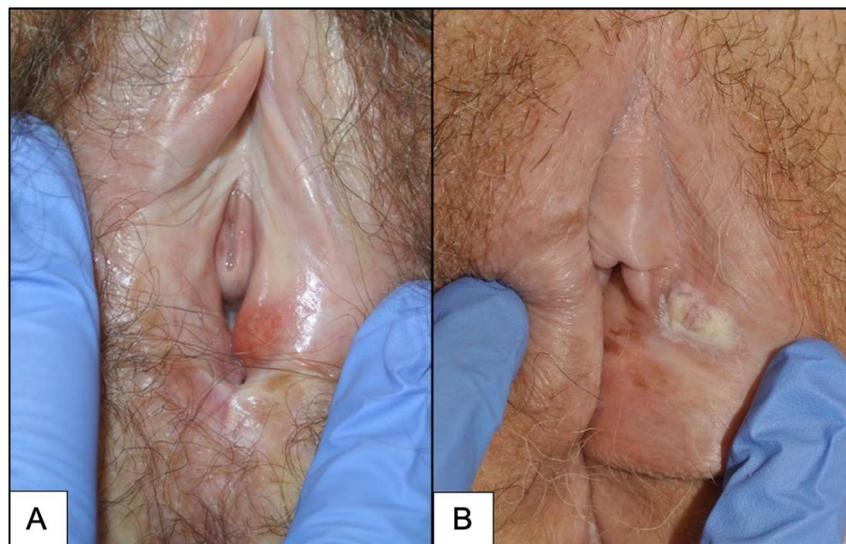


Figura 9: Complicaciones neoplásicas del LEV. A. Placa eritematosa persistente correspondiente a VIN diferenciado. B. Placa hiperqueratósica indurada correspondiente a CE vulvar.

Determinar los casos de LE con alto riesgo de evolución a CEV es un área de investigación activa (171). En 2015 Lee et al. realizaron un estudio prospectivo de 507 mujeres adultas con LEV y demostraron que durante el tiempo de seguimiento ninguna de las mujeres que cumplía el tratamiento (0/357) desarrolló ninguna neoplasia vulvar mientras que 7 de las 150 pacientes parcialmente cumplidoras (4,7%) sí la desarrollaron ($p < 0.001$). Este hallazgo es muy importante ya que, apoyando estudios previos (172), demuestra que el cumplimiento del tratamiento preventivo a largo plazo reduce el riesgo de desarrollar CE, además de mejorar sintomatología, funcionalidad y detener la progresión de las alteraciones cicatriciales. Por tanto, recomiendan un tratamiento de mantenimiento incluso si el LEV es asintomático (173).

Existen casos publicados de carcinoma verrugoso, carcinoma basocelular y melanoma en LE pero la relación del LEV y estos cánceres no ha sido establecida (37).

2.6.5. Asociaciones con otras entidades

2.6.5.1. Liquen plano (LP)

El LEV y el LP son dos dermatosis inflamatorias que presentan semejanzas clínicas, histológicas y patogénicas. Cuando sólo se manifiestan en mucosas, y en concreto en la mucosa vulvar, el diagnóstico diferencial es complejo. Ambas pueden cursar con prurito (aunque en el LP vulvar (LPV) predomina el escozor), provocar alteraciones estructurales anatómicas en fases avanzadas y producir afectación de la calidad de vida. El LPV puede asociar lesiones orales, predomina en el vestíbulo y puede afectar a la vagina mientras que la existencia de lesiones de LE en estas localizaciones es excepcional. Los hallazgos histopatológicos pueden ser similares en algunas ocasiones. Se han descrito casos de coexistencia de ambas entidades a nivel vulvar (174, 175).

2.6.5.2. Morfea

Del mismo modo, la coexistencia de LE y morfea ha sido descrita por varios autores, incluso en la misma lesión (176). Inicialmente la mayoría de las asociaciones se observaron en casos de LE extragenital, pero posteriormente también se han descrito casos de LEV asociado a morfea y a esclerosis

sistémica (177, 178). Estudios recientes han demostrado una prevalencia aumentada de LE en mujeres con morfea en comparación con la población general, por lo que se recomienda una exploración física completa que incluya la región anogenital en todas las mujeres con morfea (179, 180). Se han propuesto diferentes hipótesis patogénicas autoinmunes y genéticas (49), pero la relación entre ellas continúa siendo controvertida (177, 181).

2.6.5.3. Otras enfermedades dermatológicas

El LE puede relacionarse con otras enfermedades cutáneas incluyendo psoriasis (182), vitiligo, alopecia areata o penfigoide de mucosas (5, 34, 39).

2.6.6. Estadificación de la enfermedad

No existe ninguna escala de gravedad universalmente aceptada para el LEV (111). Esto supone un problema a la hora de comparar diferentes estudios, de valorar la respuesta a los distintos tratamientos y de establecer protocolos de tratamiento estandarizados. La mayoría de las clasificaciones o escalas de gravedad existentes no están extendidas ni estandarizadas y suelen estar desarrolladas por los diferentes autores en el seno de sus estudios. Los parámetros escogidos por cada autor son diferentes. Algunas clasificaciones reúnen varias características (7, 183-186) mientras que otras se basan en un solo parámetro. El grado de hiperqueratosis es considerado por algunos autores como útil ya que es un factor que puede revertirse con el tratamiento mientras que los cambios estructurales cicatriciales, al ser irreversibles no serían adecuados en estudios comparativos de tratamientos (173, 187).

2.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del LE es considerado por la mayoría de las guías un diagnóstico clínico basado en la presencia de unas manifestaciones clínicas características. Sólo consideran necesaria la realización de una biopsia para el estudio histológico si existen dudas diagnósticas, en casos atípicos o cuando existe sospecha de malignidad, pero no de forma rutinaria (8, 21, 22, 48, 188).

2.7.1. Histopatología

2.7.1.1. Indicaciones de estudio histológico

Las indicaciones para la realización de una biopsia confirmatoria serían las siguientes (5, 84): 1. Sospecha de malignidad: Siempre que existan hiperqueratosis persistente, erosiones, ulceraciones, equimosis o nuevas lesiones verrugosas o papulosas, particularmente cuando son resistentes a un tratamiento adecuado de primera línea. 2. El cuadro no responde al tratamiento adecuado habitual. 3. En caso de lesiones extragenitales. 4. Si presenta zonas pigmentadas. 5. En caso de lesiones cicatriciales con pérdida de estructuras vulvares (47).

Por otro lado, algunos autores recomiendan la realización de una biopsia siempre que sea posible antes de iniciar el tratamiento. Se basan en que proporciona un diagnóstico histológico de confirmación, excluye diagnósticos alternativos (VINd, CEV o enfermedad de Paget extramamaria) y es útil para aconsejar a las pacientes de la importancia del seguimiento y tratamiento de por vida (173, 189, 190). Hay que tener en cuenta que en ocasiones los datos histológicos característicos pueden estar ausentes o ser inespecíficos en las etapas iniciales y tras el tratamiento con corticoides tópicos (191, 192). En niñas, se considera suficiente un diagnóstico clínico (111, 193, 194).

Suele realizarse bajo anestesia local mediante un punch de 4 mm. La localización más adecuada para su realización sería la zona más blanquecina o esclerótica activa o la zona de transición entre piel normal y afecta. En ocasiones es necesaria la realización de un mapeo en diferentes puntos.

2.7.1.2. Características histológicas del LE

Los hallazgos histopatológicos pueden variar según el tiempo de evolución de las lesiones, de la localización de la biopsia y de su tratamiento (195). Sin embargo, para algunos autores, el LE es un proceso dinámico y continuo y no depende de la duración estimada de la enfermedad (196, 197).

Las características del LE establecido son bien conocidas y constituyen un patrón histológico específico. La imagen clásica del LE completamente desarrollado incluye como criterio específico, y único para algunos autores, una

banda de hialinización o esclerosis acelular, de espesor y extensión variable, inmediatamente subyacente al epitelio escamoso en la dermis papilar (198). Comienza con un edema marcado en dermis papilar con posterior homogeneización y hialinización del colágeno (56, 191, 199). Pueden observarse telangiectasias superficiales salpicando la dermis hialinizada y un infiltrado inflamatorio linfocitario en banda por debajo de la esclerosis (200). El infiltrado inflamatorio y la esclerosis son muy variables (15). El infiltrado inflamatorio linfo-histocitario en banda subyacente a la dermis homogeneizada es una de las características del LE incipiente o precoz. Sin embargo, en lesiones de mayor evolución sólo se observa un infiltrado escaso, focal, con pequeñas islas de células mononucleares dispersas en la dermis hialinizada (201, 202).

Al igual que en dermis, también existen cambios en la epidermis, pero son más inespecíficos y extremadamente variables, sobre todo en lo referente al grosor epitelial (198). Casi siempre existe degeneración vacuolar de la basal (dermatitis de la interfase) y algún queratinocito necrótico que se dispone en estratos basales. Es frecuente observar tapones hiperqueratósicos en los infundíbulos foliculares y los acrosiringios (200). El espesor del epitelio puede encontrarse preservado en algunos casos mientras que en otros puede existir paraqueratosis, hiperqueratosis, acantosis o hiperplasia relacionadas con el rascado crónico. Pueden existir cambios añadidos de liquen simple crónico, sobre todo en la variante hipertrófica (201, 203). Ocasionalmente puede mostrar atrofia y aplanamiento de las crestas interpapilares (15). Este aplanamiento junto con la degeneración vacuolar de la unión dermoepidérmica y el edema predisponen al desarrollo de ampollas que pueden hacerse hemorrágicas (204). Figura 10.

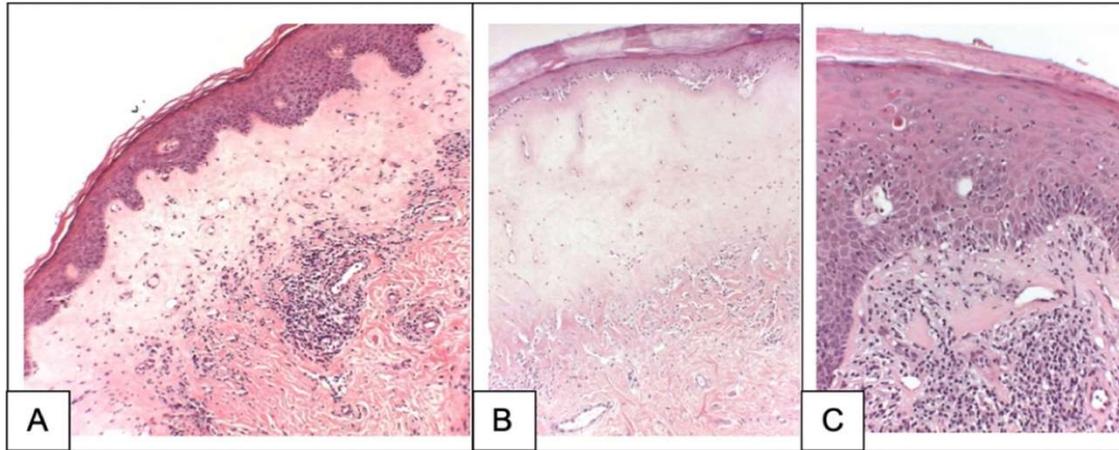


Figura 10: Histología del LEV (Hematoxilina-Eosina). A. Esclerosis del corion formando una banda e infiltrado inflamatorio linfoide en banda subyacente. B. Atrofia del epitelio escamoso. Esclerosis importante de la dermis papilar con degeneración vacuolar de la basal del epitelio escamoso. C. Queratinocitos necróticos con degeneración de la basal, infiltrado inflamatorio y esclerosis leve.

El verdadero reto se encuentra en la identificación de las lesiones de LE en etapas precoces, donde además de la observación de ciertas características histológicas, es básica una adecuada correlación entre el clínico y el patólogo (191, 196). Los hallazgos histológicos precoces del LE pueden ser muy sutiles, inespecíficos y pasar desapercibidos de tal manera que una histología inespecífica no descarta el diagnóstico de LE y puede preceder al diagnóstico definitivo de LE incluso en años (23). Algunos autores apoyan el estudio de múltiples secciones, el uso de tinciones especiales como el ácido peryódico de Schiff (PAS) o incluso la microscopia electrónica para valorar estas biopsias de fases precoces (191, 204, 205). Otros autores refieren que si sólo se utilizaran los criterios patognomónicos de LE establecido (hialinización de la dermis bajo una epidermis atrófica con pérdida de las crestas epidérmicas) (198, 199) habría muchos falsos negativos y proponen como criterio histológico mínimo para el diagnóstico de LE la presencia de un patrón inflamatorio vacuolar de la interfase unido a una banda de esclerosis dérmica de cualquier grosor entre el infiltrado inflamatorio y el epitelio y/o paredes de los vasos sanguíneos (196).

Los hallazgos en las formas iniciales pueden ser más evidentes en las estructuras anexiales (acantosis hiperqueratósica intraluminal e hipergranulosis con o sin pelo distrófico y engrosamiento de la membrana

basal) que en la piel interfolicular (191, 204). Los hallazgos más precoces son la alteración de la basal de la epidermis con ocasionales queratinocitos necróticos y el edema superficial acompañado de un infiltrado linfocitario en banda en la dermis superficial, dato común a otras dermatosis como el liquen plano (LP) o la vulvitis de Zoon y que hace que el LE precoz sea un reto diagnóstico histológico (195). Así, antes de que se desarrolle la homogeneización del colágeno, el infiltrado linfocitario interacciona directamente con la epidermis y la característica histológica más precoz del LE puede ser una dermatitis liquenoide de la interfase, que puede diagnosticarse erróneamente como LP (191, 206). De hecho, el diagnóstico de lesiones incipientes de LEV sin el dato de esclerosis es complicado y puede existir solapamiento entre ambas entidades. Fung y Leboit (199) establecieron que los datos para establecer el diagnóstico de LE precoz sin esclerosis consistían en un patrón liquenoide psoriasiforme, epidermotropismo (exocitosis de linfocitos), pérdida de las fibras elásticas, engrosamiento de la MB y atrofia junto con ausencia de hipergranulosis, crestas epidérmicas marcadas, descamación basal y cuerpos citoides. Aun así, en su estudio identificaron casos de “overlap” entre ambas entidades.

Se han estudiado otros datos que puedan orientar el diagnóstico de LE en estas fases iniciales como son el engrosamiento de la MB (191, 205, 206), la acantosis epitelial irregular, la hiperqueratosis e hipergranulosis de los anejos, la dilatación de los vasos sanguíneos subyacentes a la MB, el infiltrado inflamatorio con epidermotropismo (linfocitos localizados a lo largo de la MB epidérmica con tendencia a la confluencia) junto con la hialinización de la dermis papilar y los capilares superficiales. Esta hialinización es considerada otro dato precoz y además, si existe, puede considerarse el único criterio significativo de LE (aunque puede observarse en otras entidades como la radiodermatitis) (198). Sin embargo, el problema radica en que puede ser invisible en algunas zonas y las biopsias resultar falsos negativos. En ocasiones sólo una banda fina de colágeno hialinizado entre la capa basal y el infiltrado puede sugerir el diagnóstico y diferenciarlo del LP y el eczema o el liquen simple crónico (198). Otros autores han identificado una nueva característica histopatológica, la “fibrosis con atrapamiento de linfocitos” que

se observa frecuentemente en la periferia de las zonas esclerosas subepiteliales y creen que es un dato previo a la formación de la zona esclerosa y la proponen como indicador del LE inicial (207).

Por último, existen otras características que pueden observarse en el LE. En algunos casos de LE, cuando se llevan a cabo tinciones para las fibras elásticas, se ha observado un aumento de las fibras elásticas en la dermis media-profunda (208) en contraste con una disminución o desaparición de las mismas en la dermis superficial hialinizada. La desaparición de estas fibras en las capas más superficiales de la dermis se ha considerado relacionada con la activación de las proteasas tipo “elastasa” segregadas por los fibroblastos dérmicos o los macrófagos que destruirían las fibras elásticas (209). Por otro lado, el significado del aumento de las fibras elásticas en la dermis más profunda no se conoce completamente pero puede representar un proceso de reparación en respuesta a la desaparición de las mismas en capas superiores y podría estar relacionada con la patogénesis de la enfermedad (208). El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos policlonales para el colágeno I y III y un anticuerpo monoclonal para elastina demuestra una distribución anómala que contribuye a la fragilidad y atrofia clínicamente evidentes (209).

Otro dato interesante es la presencia de eosinófilos en casi la mitad de los casos de LE. De hecho, es frecuente el hallazgo de LE con dermatosis espongiforme subaguda que puede sugerir un componente de hipersensibilidad e incluso algunos autores recomiendan pruebas para descartar una dermatitis de contacto alérgica asociada (142, 210). Si esto predispone al LE o es un hallazgo coincidente aún debe ser estudiado (207).

2.7.2. Dermatoscopia

Las características dermatoscópicas del LEV han sido recientemente descritas y pueden ayudar en el diagnóstico clínico. Se han observado áreas blanquecinas parcheadas sin estructuras, puntos azul-grisáceo en “pimienta” (corresponden a los melanófagos dérmicos), aberturas “tipo comedón”, escamas, vasos finos y escasos sin disposición específica y vasos puntiformes en las etapas más precoces. Del mismo modo se pueden ver unas estructuras

peculiares no identificadas en la histología en forma de “esquirlas de hielo” (211).

2.7.3. Otras pruebas complementarias

Se recomienda el estudio de enfermedades autoinmunes en función de los síntomas y no de forma rutinaria salvo el estudio de la función tiroidea (T4, TSH y anticuerpos antitiroideos) que debería realizarse de forma habitual (8, 48, 84). Del mismo modo, no está indicada la toma de muestras para cultivo microbiológico de rutina, pero sí en casos que presenten erosiones o falta de respuesta al tratamiento corticoideo con el objetivo de descartar infección sobreañadida por *Herpes simplex* o *Candida* (84).

2.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen entidades con características clínicas comunes que cursan en la región vulvar. Destacan el LP, el vitíligo, la psoriasis (con los que a veces se asocia), el liquen simple crónico (LSC), los VIN y el penfigoide de mucosas. También puede incluirse la hipopigmentación postinflamatoria, la morfea, la atrofia postmenopáusica, la vulvitis candidósica atrófica, las leucoplasias y el herpes simple genital (47, 51).

En las fases iniciales el diagnóstico es un verdadero reto y reconocer las principales dermatosis vulvares es muy importante ya que la histología puede ser inespecífica y la correlación clínico-histológica es fundamental (212). Por el contrario, un dato importante para reconocer el LEV en fases tardías es observar la forma y estructura vulvar que en muchas ocasiones está alterada. La reabsorción de los labios menores y el enterramiento del clítoris son muy sugestivos de LE aunque también pueden producirlo el LP, la enfermedad injerto contra huésped y el penfigoide de mucosas (111).

Si tenemos en cuenta los diferentes tipos de lesiones clínicas que nos podemos encontrar en el LE podemos hacer una aproximación diagnóstica según la siguiente tabla (Tabla 1) (115):

Tipo de lesión predominante	Diagnóstico diferencial
Lesiones blancas	Vitíligo, LSC, atrofia postmenopáusica
Erosiones y fisuras	LP erosivo, LSC, herpes simple, penfigoide de mucosas, VIN, CEV
Hiperpigmentación multifocal	Pigmentación postinflamatoria (LP, cicatrices...), melanoma, idiopática
Alteraciones estructurales o cicatriciales	LP, penfigoide de mucosas
Equimosis	Traumatismo

Tabla 1: Diagnóstico diferencial del LEV según el tipo de lesión predominante.

En la siguiente tabla (Tabla 2) se destacan los datos que permiten hacer una aproximación al diagnóstico diferencial del LE con las entidades más frecuentes en la práctica clínica habitual:

Diagnóstico diferencial del LE			
Entidad	Clínica	Síntomas	Diagnóstico
Liquen plano	Eritema intenso o erosiones bien definidas Collarete blanquecino periférico Vestíbulo y cara interna de labios menores	Dolor > prurito	Biopsia Otras localizaciones (mucosa oral)
Vitíligo	Áreas despigmentadas bien definidas No alteraciones de la textura cutánea	Asintomático	Otras localizaciones Biopsia Pueden coexistir
Liquen crónico simple	Placas eritematosas mal definidas Liquenificación y descamación, pelos partidos, labios mayores	Prurito	Otras localizaciones
Psoriasis	Placas eritematosas bien definidas +/- descamación En zonas pilosas o pliegues (forma invertida)	Asintomática. Prurito ocasional	Otras localizaciones Historia familiar o personal Biopsia
Penfigoide de mucosas	Erosiones o ampollas +/- vaginitis descamativa	Dolor	Biopsia con IFD Otras localizaciones
Atrofia postmenopáusica	Xerosis vulvar y vaginal, fisuras	Sequedad vaginal, dispareunia, escozor y síntomas urinarios	Respuesta al tratamiento Biopsia
Candidosis vulvar	Eritema intenso +/- secreción vaginal anómala	Prurito y escozor	Examen microbiológico
Enfermedad de Paget extramamaria	Lesiones de aspecto eczematoso bien definidas y áreas blanquecinas superficiales	Prurito	Biopsia

Tabla 2: Diagnóstico diferencial del LEV.

2.9. TRATAMIENTO

2.9.1. Objetivos del tratamiento

El tratamiento del LE constituye un reto terapéutico importante ya que no existe ninguna terapia curativa definitiva. Los pacientes deben ser informados de que el LE es una enfermedad crónica y no curable pero sí tratable y que este tratamiento debe instaurarse lo antes posible y mantenerse a largo plazo para mantener el LE en remisión (8). Además, estudios recientes han demostrado que la terapia adecuada puede modificar el curso de la enfermedad ya que mejoran y revierten los cambios histopatológicos, evitan complicaciones irreversibles y minimizan el riesgo de malignización (111, 172).

Los objetivos del tratamiento son: 1. Aliviar o controlar los síntomas, 2. Eliminar la inflamación, 3. Detener el proceso de cicatrización y los cambios estructurales anatómicos, 4. Evitar o reducir el riesgo de malignidad que puede aparecer sobre esta enfermedad (51) y 5. Mejorar la calidad de vida general y sexual de estas mujeres (8).

2.9.2. Medidas generales

Al igual que en otras enfermedades vulvares, deben recomendarse una serie de medidas básicas. En primer lugar, es fundamental romper el ciclo de prurito-rascado para evitar lesiones añadidas resultado de una liquenificación secundaria o de una sobreinfección. Además, es importante explicar a las pacientes que deben evitar agentes irritantes, así como un lavado excesivo, recomendarles el uso de jabones, lubricantes y emolientes sin fragancias, así como de ropa interior de algodón o seda (8, 213, 214).

2.9.3. Opciones de tratamiento

Los tratamientos utilizados en esta enfermedad han sido múltiples y muy variados a lo largo del tiempo e incluyen tratamientos tópicos, sistémicos y físicos. Sin embargo, los resultados no son completamente satisfactorios y sólo en una quinta parte de los casos se puede observar una total remisión de la enfermedad (36).

A pesar de las diferentes opciones terapéuticas existentes, ningún tratamiento ha demostrado ser más eficaz que los corticoides tópicos de muy alta potencia (propionato de clobetasol al 0,05%), por lo que constituyen la primera línea terapéutica (5, 188, 215). En pacientes no respondedores, o para evitar posibles efectos adversos, también se ha demostrado la utilidad de los inhibidores de la calcineurina tópicos (pimecrolimus y tacrolimus) (5, 216). Sin embargo, la falta de estudios a largo plazo, la posible irritación y la controversia de su uso en una entidad con potencial de malignización, hace que se mantengan como terapia de segunda línea. La testosterona y otros tratamientos hormonales no se usan en la actualidad (5). La fototerapia, la terapia fotodinámica y el láser también han sido empleados en el LEV, pero la evidencia es débil, se precisan más estudios a largo plazo, y suelen postponerse y utilizarse como tratamiento de segunda o tercera línea en los casos resistentes a los tratamientos mencionados anteriormente (111). La cirugía está indicada en casos de corrección de deformidades anatómicas o de lesiones malignas o premalignas (5).

2.9.3.1. Tratamientos tópicos

2.9.3.1.1. Corticoides

Los corticoides tópicos de alta o muy alta potencia constituyen el tratamiento de elección en el LE. Han demostrado eficacia y seguridad tanto en la remisión de la enfermedad como en el mantenimiento a largo plazo (4, 5, 84, 111, 215, 217-219). Además, se ha demostrado que las mujeres con una buena adherencia a la terapia son incluso menos propensas a sufrir CEV (172, 173).

El uso del propionato de clobetasol al 0,05% en el LE fue publicado por primera vez en 1991 (192). Hasta entonces se consideraba poco apropiada la aplicación de un corticoide superpotente en la región genital por sus posibles efectos secundarios y se utilizaban otros corticoides de menor potencia, testosterona y progesterona tópica sin buenos resultados (111). Actualmente se conoce que los posibles efectos secundarios a largo plazo, entre los que se encuentran la atrofia, las estrías, el efecto rebote, las infecciones fúngicas, la reactivación del VPH, la infección por VHS o la absorción sistémica, son poco frecuentes (4, 172).

Se estima que los corticoides tópicos ultrapotentes producen mejoría en casi la totalidad de las pacientes, con desaparición de los síntomas en un 70% y de los cambios cutáneos en 1/5 de los casos (36, 47). Bradford et al. demostraron que el 98% de las mujeres con adherencia terapéutica al tratamiento de mantenimiento alcanzaron la remisión sintomática y no mostraron progresión de la cicatrización (187). Existen trabajos que demuestran una remisión completa global de un 60% (172, 220), mientras que en otros se describe una remisión parcial o completa hasta en un 95% de las mujeres que lo usan a diario tres meses (221). También se ha demostrado eficacia del furoato de mometasona al 0,1% (con una eficacia y tolerancia similar al clobetasol) (217, 218) y la triamcinolona tópicas (222).

Sin embargo, existe una gran variabilidad con respecto a cuál es el régimen de tratamiento óptimo, su duración y su frecuencia y hasta hace relativamente poco tiempo no existían casi ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evaluaran las diferentes pautas de tratamiento empleadas. En una revisión sistemática realizada por la *Cochrane* en 2012 (184) se demostró la eficacia del propionato de clobetasol, el furoato de mometasona y el pimecrolimus en el LE genital. Sin embargo, ante la ausencia de ensayos que determinaran la potencia y régimen óptimos de los corticoides tópicos, que evaluaran otros principios activos, que valoraran la duración de las remisiones o la prevención de brotes, sugirieron la realización de estudios controlados y aleatorizados a largo plazo. Aunque se han llevado a cabo algunos estudios importantes, siguen siendo escasos y la mayoría de las recomendaciones y las guías de manejo del LEV se basan en la opinión de expertos (36, 84, 111, 221).

Actualmente, con respecto a la frecuencia y modo de administración, se recomienda que, durante la fase de tratamiento activo, de unas 12 semanas de duración, los corticoides se utilicen 1 o 2 veces al día, con descenso gradual para evitar la taquifilaxia y reducir el riesgo de efectos secundarios dosis-dependientes. Sin embargo, no existen ensayos que demuestren que un régimen es superior a otro (5). El primer estudio aleatorizado que estudió el uso de furoato de mometasona en 2 regímenes diferentes en el LEV (continuo vs descenso gradual) demostró que ambos tienen una eficacia y tolerancia similares (223). Con respecto a la duración del tratamiento, los datos existentes

apoyan el tratamiento crónico del LEV, que debe considerarse incluso en casos asintomáticos (sobre todo si hay atrofia progresiva, fisuras, hiperqueratosis y equimosis). La mayoría de los expertos recomiendan el tratamiento a largo plazo (5, 8, 187, 222, 223).

El tratamiento es habitualmente tan eficaz que la falta de respuesta a los corticoides tópicos potentes debe llevar a investigar la posible causa de la misma (84) y considerar si la paciente se está aplicando el tratamiento, si lo está haciendo correctamente, si el diagnóstico es correcto, si pueden coexistir varias entidades (dermatitis de contacto alérgica, infecciones secundarias, aparición de una lesión maligna o incontinencia urinaria...) y plantear la necesidad de biopsia si no había sido realizada previamente (84).

2.9.3.1.2. Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus y pimecrolimus) son inmunomoduladores que bloquean la liberación de citoquinas inflamatorias de los linfocitos T. Ambos se han descrito potencialmente eficaces en el LEV, pero no son superiores a los corticoides tópicos, suelen producir escozor y quemazón al aplicarse y algunos autores han señalado la posibilidad de que aumente el riesgo de malignización debido a la inmunosupresión local. Por tanto, actualmente se consideran un tratamiento de segunda línea en el LEV en pacientes que no toleran o responden a los corticoides tópicos (5, 111, 224, 225). Además, el propionato de clobetasol tiene un efecto más rápido y se asocia a una mayor probabilidad de conseguir la remisión completa (8, 226, 227). La revisión sistemática de la Cochrane demostró eficacia del pimecrolimus al 0,1%. No se encontraron diferencias significativas con el propionato de clobetasol en el control de los síntomas, pero sí una menor eficacia del pimecrolimus en la mejoría de la inflamación y la textura cutáneas (184, 228). También existen trabajos que avalan el uso del tacrolimus al 0,1% en el tratamiento del LE (202, 216, 229).

2.9.3.1.3. Retinoides

La tretinoína tópica se ha utilizado en monoterapia para el tratamiento del LEV. Algunas series de casos han demostrado que los retinoides tópicos y

sistémicos pueden ser eficaces en el LE mejorando los parámetros subjetivos, objetivos, clínicos e histológicos con un perfil de seguridad aceptable (230-232). Sin embargo, se trata de trabajos con un escaso número de pacientes y en su mayoría retrospectivos, por lo que la falta de evidencia sólida de su eficacia junto con los efectos secundarios que producen (irritación vulvar en 1/3 de las mujeres tratadas), hace que no sean ampliamente empleados.

Se cree que ejercen su acción a través de la normalización del proceso de queratinización. Se ha demostrado que la tretinoína al 0,025% en crema aplicada a días alternos logra controlar síntomas y signos en un 70,6% de las pacientes, siendo especialmente eficaz en la mejoría de la palidez y la hiperqueratosis. Aproximadamente el 35% de las mujeres tiene como efectos secundarios eritema y sensación de quemazón (233). Comparando estos resultados con los de un ensayo clínico aleatorizado con propionato de clobetasol y furoato de mometasona realizado por estos mismos autores y con los mismos parámetros, deducen que la tretinoína tópica es menos eficaz y más lenta que los corticoides tópicos ultrapotentes (217). Su perfil de seguridad también sería inferior (234). La combinación de un corticoide potente con un retinoide tópico tampoco se ha demostrado más eficaz que el corticoide en monoterapia (235). Por tanto, el uso de tretinoína tópica podría plantearse como opción alternativa en formas hiperqueratósicas del LEV (233).

2.9.3.1.4. Tratamientos hormonales

Actualmente no existe evidencia que apoye el uso de andrógenos tópicos y se han abandonado por falta de eficacia (184). Hace años se utilizó el propionato de testosterona del 1 al 2 % en el LE pero los ensayos clínicos realizados no han demostrado superioridad con respecto al placebo (236, 237) ni al propionato de clobetasol (236) en el alivio de los síntomas. Además, tampoco ha demostrado ser eficaz como tratamiento de mantenimiento tras el uso de corticoides, e incluso algunos pacientes pueden empeorar con su uso (238).

Los estrógenos tópicos tampoco se utilizan en la actualidad. Sólo tienen utilidad para mejorar la atrofia postmenopáusica que puede acompañar al LE (111, 202).

2.9.3.2. Tratamientos sistémicos

Los tratamientos sistémicos son raramente necesarios en el LEV. En pacientes resistentes al tratamiento tópico o en formas muy graves (sobre todo en formas hiperqueratóticas) se ha descrito la utilidad de los retinoides (acitretino, isotretinoína o etetrinato), ciclosporina, metotrexato y otros inmunosupresores (188). Existe un ensayo clínico que confirma los buenos resultados del tratamiento con acitretino en mujeres con LE grave (232). Asimismo, existe evidencia de la eficacia del metotrexato en dosis bajas junto con corticoides en altas dosis en pulsos en casos graves generalizados, pero no de corticoides sistémicos de forma aislada (239).

2.9.3.3. Tratamientos físicos

2.9.3.3.1. Cirugía

Las primeras descripciones del tratamiento quirúrgico del LE se remontan al siglo XIX (240). Actualmente la cirugía está contraindicada para el tratamiento de las lesiones de LEV (111) debido, por una parte, a que la enfermedad tiende a aparecer sobre cicatrices y por otra, a que recidiva después de la extirpación del tejido en el 40-50% de los casos (241, 242). Además, las vulvectomías producen mutilaciones y secuelas importantes (18, 243).

Las indicaciones de cirugía vulvar en las mujeres con LEV se centran en sus complicaciones. Se suelen limitar al tratamiento de lesiones malignas o premalignas y a la corrección de las alteraciones estructurales cicatriciales que pueden comprometer la funcionalidad o producir dispareunia (estenosis del introito vaginal, adherencias o sinequias de los labios, fisuras recurrentes del epitelio vulvar en la horquilla posterior, fimosis del clítoris, pseudoquistes esmegmático, estenosis uretral o infecciones de orina recurrentes) (4, 47, 243). Otra posible indicación son los cuadros de estrés emocional grave causados por la alteración de la arquitectura vulvar que sufren algunas mujeres, que ven comprometidas su autoestima y calidad de vida.

La reconstrucción vulvar puede ser realizada mediante diferentes técnicas quirúrgicas. Existen pocos artículos acerca de la cirugía reconstructiva en mujeres con LEV por lo que los resultados no son totalmente concluyentes

(240). Sin embargo, las pacientes con LE intervenidas tienen en general un alto índice de satisfacción con los procedimientos (136, 244, 245), y los resultados funcionales a corto plazo son favorables, aunque en ocasiones no sean definitivos debido a la cronicidad de la enfermedad (246).

Una de las intervenciones realizada con más frecuencia es la vestibuloplastia posterior (perineoplastia) (242) que consiste en la extirpación de las fisuras de la horquilla posterior (granuloma *fissuratum* vulvar) y del periné anterior con cierre de la herida mediante avance de la pared posterior de la vagina. Algunos autores creen que podría ser beneficiosa para el alivio de la dispareunia que no responde al tratamiento médico (247, 248). Otras intervenciones realizadas son la perinectomía (lisis de las adherencias vulvares con disección roma) (111, 249) y la corrección de la fimosis del clítoris (244).

El problema fundamental del tratamiento quirúrgico es el fenómeno de *Koebner* del LE. Se recomienda diferir las intervenciones hasta que la enfermedad esté bien controlada (4, 250). Por otro lado, es vital un adecuado tratamiento postoperatorio para evitar la recidiva y la nueva formación de adherencias (245, 249). Está indicado el uso precoz de corticoides tópicos de alta potencia y de dilatadores si es preciso. Su uso no aumenta el riesgo de infección ni retrasa la cicatrización (244, 249-251).

Por último, los hallazgos sugieren que aproximadamente el 75% de las mujeres con LE padecen dispareunia e incapacidad para mantener relaciones sexuales con penetración debido a la formación de erosiones, fisuras o estenosis del introito vaginal (252). El tratamiento médico logra disminuir los síntomas pero no reduce de forma significativa los problemas sexuales (253). Esto puede deberse a que mejora la inflamación, pero no las alteraciones cicatriciales. La cirugía puede ser una opción efectiva en las candidatas apropiadas.

2.9.3.3.2. Corticoides intralesionales

La inyección intralesional de triamcinolona (máximo 20-40 mg/semana o 10 mg/cm²/semana) es una alternativa en lesiones hiperqueratósicas (8).

2.9.3.3.3. Fototerapia

La fototerapia es un tratamiento utilizado frecuentemente para el LE extragenital. Sin embargo, es muy poco utilizada en la zona genital debido fundamentalmente a la dificultad técnica en la aplicación. No hay ensayos clínicos amplios que hayan demostrado su eficacia en LE vulvar aislado (111). En un ensayo clínico realizado por Terras et al. (185) donde se comparaba la eficacia de la fototerapia UV-A1 con el propionato de clobetasol, se demostró que la fototerapia producía una mejoría clínica significativa en el LEV, aunque inferior a los corticoides tópicos. Por ello, la fototerapia UV-A1 podría ser un tratamiento de segunda línea válido en el LEV (185).

2.9.3.3.4. Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD) se ha descrito como alternativa terapéutica en el LEV, sobre todo en los casos refractarios a otras terapias. Aunque no se conoce su mecanismo exacto de acción en el LE, se cree que lo hace a través de su efecto inmunomodulador (254), mediante la estimulación de la producción y organización del colágeno (255).

El efecto de la TFD en el LEV fue descrito por primera vez por Hillemans et al. en 1999 (256). Posteriormente, diversas series de casos han estudiado el papel de este tratamiento (255, 257-263). Los resultados encontrados son muy heterogéneos, los tamaños muestrales son bajos y los protocolos no son comparables. Existe una revisión sistemática en la que se concluye que la TFD produce una mejoría significativa de los síntomas relacionados con el LEV, pero que el impacto sobre las lesiones clínicas e histológicas es controvertido (264). La mayoría de los estudios describen eritema, edema, sensación de quemazón o dolor durante el tratamiento, pero no se describen efectos secundarios graves. Sin embargo, en algunos de los estudios la TFD se realiza con anestésicos intralesionales (255), sedación e incluso anestesia general (261).

La TFD puede considerarse como alternativa en algunas pacientes, sobre todo en casos refractarios y en fases iniciales, pero se requieren más estudios a

largo plazo, estandarizando las pautas de tratamiento, para valorar su utilidad y eficacia real en el LEV.

2.9.3.3.5. Láser

Se ha descrito la eficacia del láser fraccionado de dióxido de carbono en casos recalcitrantes de LEV de forma complementaria al tratamiento con corticoides tópicos potentes. El tratamiento tópico debe ser continuado para mantener la respuesta clínica (265, 266). Recientemente se han descrito también dos casos de LE hiperqueratósico tratado eficazmente con láser ablativo fraccionado de Er:YAG (267). Debe tenerse en cuenta el riesgo de koebnerización (8).

2.9.3.3.6. PRP y lipoinjertos

Algunos autores han propuesto el uso de otras técnicas, como la utilización de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo (ADSC) o la inyección de plasma rico en plaquetas (PRP), como nuevas opciones de tratamiento seguras y eficaces en el LEV. En el caso de las ADSC se postula que el mecanismo de acción en el LEV se basaría en la capacidad de las células madre de proliferar y regenerar el tejido dañado así como en sus propiedades anti-inflamatorias e inmunomoduladoras (268). Por otra parte, el PRP autólogo contiene plaquetas que liberarían factores de crecimiento que reducen la inflamación y son importantes en la modulación de procesos celulares como la proliferación mesenquimal y la síntesis de la matriz extracelular (269, 270).

Casabona et al. (271) describieron por primera vez que el uso combinado de PRP y ADSC en el LEV mejoraba los síntomas, la atrofia y la esclerosis en 15 mujeres que previamente habían seguido tratamiento con corticoide sin mejoría. Desde entonces, se han sucedido múltiples trabajos. La mayoría de ellos, bien realizados con PRP (272-274) o con ADSC (268, 275), abogan por su utilidad y eficacia y demuestran que se trata de un tratamiento que mejora la sintomatología y calidad de vida de mujeres con LEV. Sin embargo, los estudios son observacionales, carecen de grupo control, tienen un pequeño tamaño muestral, se utilizan técnicas diferentes no estandarizadas, y existen factores de confusión como el uso concomitante de diferentes tratamientos.

Una revisión bibliográfica de reciente publicación (269) analiza los resultados de 7 estudios observacionales (3 con PRP, 3 con ADSC y 1 con ambos), que suman un total de 98 mujeres con LEV, para concluir que existen múltiples factores que limitan el estudio sistemático comparativo entre los estudios y que la evidencia actual para recomendar el tratamiento de ADSC o PRP como terapias alternativas efectivas para el LEV es débil. Además, con respecto al PRP, como las plaquetas proporcionan factores de crecimiento, existe la posibilidad teórica de que el PRP pueda causar hiperplasia y crecimiento tumoral (270), aspecto que debe ser investigado.

Goldstein et al. (276) han llevado a cabo el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad del PRP autólogo en el tratamiento del LEV. En 30 pacientes con LEV confirmado histológicamente, se han analizado como variables validadas tanto la eficacia (infiltración inflamatoria pre y post-tratamiento) como los cambios en el "*Clinical Scoring System for Vulvar Lichen Sclerosus (CSS)*" obteniéndose resultados negativos que sugieren que el PRP no trata de forma adecuada el LEV (276).

Se precisan más ensayos clínicos y estudios a largo plazo que evalúen la eficacia y seguridad de ambas técnicas en el LEV, así como la estandarización de la técnica y de las medidas de valoración de los resultados.

2.9.4. Regímenes de tratamiento

Tal y como se ha señalado previamente, actualmente se pueden considerar dos fases en el tratamiento del LE: 1. Inducción de la remisión y 2. Mantenimiento. El primero debe instaurarse aproximadamente durante 1 año y el segundo de por vida (111).

- Remisión: Los regímenes utilizados son variables y algunos estudios aconsejan uno u otro en función de la gravedad del cuadro, pero en todos se recomienda el uso de un corticoide tópico de alta potencia (173). El objetivo no es controlar los síntomas sino conseguir y mantener una piel con una textura y color normal o casi normal. Es importante individualizarlo y revisar a la paciente a las 6 semanas para evaluar la eficacia y tolerancia. Uno de las pautas más utilizadas consiste en el

uso de propionato de clobetasol al 0,05% durante 3 meses bajando la frecuencia de aplicación gradualmente: 1 vez al día durante 1 mes, a días alternos durante otro mes y finalmente 2 veces en semana durante el tercer mes (84).

- **Mantenimiento:** Los estudios realizados a largo plazo han demostrado la necesidad de tratamiento continuado tras la fase de remisión ya que es precisamente el control de la enfermedad lo que logra modificar su curso y reducir el riesgo de cáncer y cicatrización (173). Sin embargo, no existe consenso específico sobre la duración y la pauta a seguir (2, 47, 215). La mayoría de los autores recomiendan un régimen intermitente de propionato de clobetasol al 0,05% 2 veces en semana (36, 172). Otros, utilizan un corticoide de potencia intermedia o baja según la necesidad de la paciente (36, 187). La finalidad es instaurar el tratamiento mínimo eficaz para continuar en remisión. Es importante la educación de estas pacientes para que prosigan con el tratamiento a pesar de estar asintomáticas.

2.10. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Dado que el LE es una enfermedad crónica, no curable, con posibles recidivas (que pueden ser asintomáticas e incluso muy tardías) y que además es una entidad sobre la que pueden aparecer lesiones malignas, se aconseja seguimiento a largo plazo por un especialista, con revisiones de forma indefinida al menos dos veces al año (cada 6-12 meses) (2, 4, 111, 202).

El objetivo es supervisar el tratamiento, que debe mantenerse de por vida (172), y detectar posibles complicaciones (111). Se aconseja la realización de esquemas o fotografías para monitorizar la evolución (8). Es muy importante la educación de estas mujeres y recordar en cada visita la importancia de la autoexploración y de mantener el tratamiento mínimo eficaz pese a que se encuentren asintomáticas. Algunos autores han señalado que este tipo de seguimiento sólo es necesario en los casos graves (casos atípicos, resistentes a los corticoides tópicos, con antecedentes de VIN o CEV) y que los casos leves pueden seguirse por los médicos de Atención Primaria (5, 37, 84, 277)

pero se ha visto que el desconocimiento de esta enfermedad a nivel general, hace que no se realice correctamente (278).

Aunque no existe un consenso total sobre cuál es el mejor modelo de seguimiento para las mujeres con LE (8, 189), se aconseja que las dos primeras revisiones después del diagnóstico no se demoren más de 3 y 6 meses respectivamente. Posteriormente, se recomiendan revisiones semestrales hasta que alcancen 2 años de remisión estable. Después, se pueden realizar anualmente con una revisión intermedia por su médico de Atención Primaria y con la opción de volver antes en caso de necesidad (111). En niñas con LE ha quedado demostrado que la enfermedad no desaparece al llegar a la pubertad, y de igual manera, precisan un seguimiento de por vida (279), siendo en este caso muy importante la concienciación de los padres.

2.11. CONCLUSIÓN

El LEV es una enfermedad inflamatoria crónica, progresiva, que cursa en brotes, y predomina en mujeres postmenopáusicas, si bien puede aparecer a cualquier edad. Su etiología es desconocida, aunque existe evidencia de que es una enfermedad autoinmune con base genética. Es un cuadro infradiagnosticado, que causa gran sintomatología, siendo el síntoma más frecuentemente referido el prurito. Si no es tratado adecuadamente puede llegar a causar alteraciones estructurales y funcionales irreversibles con desfiguración del área vulvar así como aumentar el riesgo de carcinoma epidermoide. Para evitar estas complicaciones son básicos un diagnóstico y tratamiento adecuados y precoces, así como un seguimiento a largo plazo, siendo para ello fundamental el conocimiento en profundidad de este cuadro.

3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El liquen escleroso vulvar (LEV) es una dermatosis inflamatoria crónica de la vulva que se caracteriza por ser una entidad sintomática, poco conocida o consultada y probablemente infraestimada, que puede causar cambios arquitecturales que lleven a la desaparición de las estructuras anatómicas normales y a la aparición de complicaciones funcionales. Además, aumenta el riesgo de carcinoma epidermoide vulvar, que puede aparecer sobre las lesiones, y produce un alto impacto sobre la calidad de vida de las mujeres que lo padecen.

Actualmente existe un cierto retraso diagnóstico, tanto por la demora en realizar la primera consulta por parte de las pacientes, como por la dificultad en su identificación por parte de profesionales de la salud. Esto implica la existencia de casos muy evolucionados, graves, y en ocasiones irreversibles, que tienen un peor pronóstico. Los últimos estudios han demostrado que tanto un tratamiento precoz como un tratamiento de mantenimiento a largo plazo disminuyen la sintomatología, el riesgo de malignización y además mejoran la calidad de vida de estas mujeres. Por tanto, es de vital importancia conocer en profundidad esta enfermedad y realizar un seguimiento estrecho y específico en unidades especializadas.

Aunque sí en otros países, existen pocos estudios en nuestro medio sobre este cuadro, por lo que decidimos realizar un estudio descriptivo observacional de las pacientes con diagnóstico histológico confirmado de LEV valoradas en las consultas de dermatología ginecológica del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) desde la creación de esta consulta monográfica en 2006 hasta el 30 de junio de 2015. Aunque la experiencia en un solo centro tiene ciertas limitaciones, con este estudio se pretende aumentar el conocimiento de esta enfermedad y de este modo, lograr un mejor abordaje clínico y terapéutico, así como establecer las bases para futuras investigaciones y estudios.

En esta tesis partimos de una primera pregunta global en la investigación que fue: ¿Cuántas pacientes con LEV han sido valoradas en nuestra consulta?, ¿Cuáles son las principales características epidemiológicas, clínicas e histológicas de las pacientes con LEV confirmado histológicamente valoradas en

la consulta de dermatología ginecológica del HGUGM en el periodo del 1 de enero de 2006 al 30 de junio de 2015? De esta pregunta y de la práctica clínica diaria surgieron otros múltiples interrogantes más específicos y que se referían a diferentes áreas de la enfermedad: ¿Cómo podemos valorar la gravedad de nuestras pacientes?, ¿los casos asintomáticos tienen peor pronóstico al asociar mayor retraso diagnóstico?, ¿el mayor retraso diagnóstico asocia mayor número de complicaciones estructurales o neoplásicas o mayor gravedad?, ¿cuántas de nuestras pacientes han desarrollado complicaciones neoplásicas?, ¿existe algún factor clínico o histológico más frecuente en estos casos?, ¿cuál es la prevalencia de enfermedades autoinmunes en nuestra cohorte?, ¿y de otras enfermedades dermatológicas como el liquen plano o la morfea?, ¿existe una afectación grave de la calidad de vida, y en concreto de la vida sexual?, ¿existe alguna correlación entre diferentes variables clínicas?, ¿y entre diferentes variables clínicas e histológicas?.

HIPÓTESIS:

Las hipótesis que plantea este estudio son:

- El conocimiento de las características epidemiológicas, clínicas e histológicas de las pacientes con LEV confirmado histológicamente valoradas en la consulta de dermatología ginecológica del HGUGM en el periodo del 1 de enero de 2006 al 30 de junio de 2015, permite caracterizar de forma más adecuada el perfil global de las pacientes con LEV.
- Las pacientes que desarrollan complicaciones neoplásicas sobre LEV tienen asociadas otras variables (mayor gravedad y mayor retraso diagnóstico).
- La demora diagnóstica es un factor importante en la evolución de la enfermedad.
- La calidad de vida, incluida la sexual, está afectada en mujeres con LEV.

OBJETIVOS:

Basándonos en todas las premisas anteriores, los objetivos planteados en este trabajo son los siguientes:

- Objetivo general:

Describir y analizar las principales características epidemiológicas, clínicas e histológicas de las pacientes con LEV confirmado histológicamente valoradas en la consulta de dermatología ginecológica del HGUGM en el periodo del 1 de enero de 2006 al 30 de junio de 2015.

- Objetivos específicos:

1. Determinar el número de pacientes con LEV confirmado histológicamente atendidas en nuestra consulta monográfica de dermatología ginecológica y describir sus principales características epidemiológicas.
2. Analizar las principales características clínicas de la enfermedad, incluyendo síntomas, tipo de lesiones, distribución, extensión, cambios estructurales y gravedad.
3. Cuantificar los casos de neoplasias vulvares asociadas a LEV en nuestras pacientes, describir sus características y analizar las posibles asociaciones a otras variables.
4. Analizar la presencia de comorbilidades asociadas al LEV en nuestra serie.
5. Describir la afectación de la calidad de vida de estas pacientes, incluyendo la posible alteración de la vida sexual.
6. Identificar los principales hallazgos histopatológicos de las biopsias de las pacientes con LEV valoradas en el estudio.
7. Establecer posibles asociaciones y correlaciones entre las diferentes variables estudiadas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio descriptivo observacional retrospectivo de las pacientes con diagnóstico histológico confirmado de LEV valoradas en la consulta de Dermatología Ginecológica del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) desde el 1 de enero de 2006 hasta el 30 de junio de 2015. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos (síntomas, lesiones características, complicaciones estructurales, gravedad, neoplasias asociadas y calidad de vida) e histológicos de los casos.

4.2. SELECCIÓN DE PACIENTES

4.2.1. Criterios de inclusión

En este estudio se han incluido todas las pacientes con LEV confirmado histológicamente valoradas en la consulta de Dermatología Ginecológica de nuestro servicio en el periodo de tiempo antes referido y a las niñas valoradas en la consulta de dermatología pediátrica, con la que se colabora estrechamente, en el mismo periodo de tiempo.

Se obtuvo el consentimiento de las pacientes para la biopsia y estudio de los datos obtenidos. El diagnóstico se realizó basándose en las características clínicas del cuadro junto con el estudio histológico de confirmación. Se analizaron las imágenes clínicas de todas las pacientes.

4.2.2. Criterios de exclusión

En este estudio se excluyeron:

- Pacientes con sospecha clínica de LEV sin confirmación histológica.
- Pacientes con diagnóstico histológico de LEV no valoradas en nuestra unidad.
- Pacientes de las que no se dispone de datos suficientes respecto a sus características epidemiológicas, clínicas o histológicas.

4.3. OBTENCIÓN DE DATOS

Los datos se obtuvieron de forma retrospectiva a partir de las siguientes fuentes:

- Base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), utilizando como filtro las palabras “liquen” y “vulva” y revisando posteriormente y de forma minuciosa los informes histológicos para verificar que se trataba exclusivamente de casos de liquen escleroso vulvar. Se ha obtenido el listado de todos los casos diagnosticados histológicamente entre el 1 de enero de 2006 y el 30 de junio de 2015.
- Base de datos de la consulta de Dermatología Ginecológica del Servicio de Dermatología del HGUGM de los casos de LEV con confirmación histológica y en seguimiento, incluidos los biopsiados en otros centros.
- Historias Clínicas del Registro del HGUGM: Revisión de todas las historias de las pacientes, en papel o electrónica, según el año de estudio.
- Archivo fotográfico de imágenes clínicas del Servicio de Dermatología del HGUGM: Revisión de las principales características clínicas observadas en las fotografías.
- Todas las variables del estudio se han recopilado en una base de datos creada con el programa Excel versión office 2010 (Microsoft©) manteniendo la confidencialidad de las pacientes registradas.

4.4. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES

4.4.1. Datos epidemiológicos

- Edad al inicio de los síntomas y edad al diagnóstico: La edad de inicio se consideró como la edad a la que las mujeres experimentaron por primera vez síntomas relacionados con LE en el área anogenital o en niñas, cuando los padres notaron los síntomas. La edad al diagnóstico se definió como la edad de confirmación histológica del diagnóstico.

- Tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico: El retraso o tiempo de demora diagnóstico (en meses) se consideró el tiempo entre el inicio de los síntomas referido por la paciente y el diagnóstico definitivo.
- Tiempo de seguimiento de las pacientes: Desde el diagnóstico hasta el momento de cierre del estudio (en meses).
- Estado menstrual de las pacientes al inicio de los síntomas: 1 = Niña, 2 = Edad fértil, 3 = Menopáusica, 4 = Desconocido.
- Procedencia de las pacientes: 1 = Ginecología, 2 = Dermatología, 3 = Urgencias, 4 = Otros/desconocido
- Motivo de consulta inicial: 1 = Hallazgo casual, 2 = Prurito vulvar, 3 = escozor vulvar, 4 = Dolor vulvar, 5 = Sangrado/sufusión hemorrágica/hematoma, 6 = Masa, 7 = Estudio, control o seguimiento, 8 = Desconocido/otras causas, 9 = Dispareunia, 10 = Sequedad o grietas de repetición, 11 = Múltiples síntomas coexistentes (prurito, escozor, dolor y dispareunia en sus combinaciones), 12 = Ulceración vulvar.
- Diagnóstico previo realizado: 0 = No, 1 = Sí, 2 = Sospechado/orientado
- Antecedentes familiares de liquen escleroso: Esta variable se determinó mediante anamnesis (“¿Hay alguien en su familia con los mismos síntomas o con esta enfermedad?”): 0 = No, 1 = No sabe, 2 = Sí madre, 3 = Sí hermanas, 4 = Sí otras, 5 = Sí ambas.
- Tratamientos realizados previamente a la consulta: 0 = No, 1 = Sí, 2 = No sabe. De ellos se valoró el tipo de ellos utilizados: Antifúngicos (0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe), hidratantes (0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe), corticoides tópicos (0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe), testosterona (0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe), inmunomoduladores (0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe), estrógenos (0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe) y otros.

4.4.2. Datos clínicos

4.4.2.1. Síntomas

- Localización inicial de los síntomas referidos por las pacientes: Para ello se les pedía que se señalaran o señalaran en un dibujo-esquema la localización donde se habían iniciado los síntomas.
 - 1 = Zona anterior de la vulva (entre comisura anterior y frenillo)
 - 2 = Clítoris
 - 3 = Horquilla anterior/clítoris
 - 4 = Horquilla posterior/periné
 - 5 = Perianal
 - 6 = Vestíbulo/cara interna de labios menores/labios menores
 - 7 = Generalizada
 - 8 = Episiotomía
 - 9 = Otros/no recuerda
 - 10 = Surcos interlabiales
- Existencia o no de síntomas asociados al cuadro (sintomática vs asintomática): 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sé/Desconocido
- Existencia o no de cada uno de los síntomas más frecuentes:
 - Prurito: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sé/desconocido/no recogido
 - Escozor: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sé/desconocido/no recogido
 - Dolor vulvar: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sé/desconocido/no recogido
 - Dispareunia: 0 = No; 1 = Si; 2 = no tiene relaciones sexuales por molestias; 3 = No valorable; 4 = Desconocido.
 - Fisuras de repetición: 0 = No, 1 = Sí; 2 = No sabe

4.4.2.2. Signos clínicos

Para su estudio se reevaluaron las fotografías de todas las pacientes valoradas.

- Localización de las lesiones en la vulva:
 - Zona anterior (Periclítoris/zona anterior): 0 = No; 1 = Sí
 - Clítoris: 0 = No; 1 = Sí
 - Horquilla posterior: 0 = No; 1 = Sí
 - Labios mayores: 0 = No; 1 = Sí

- Labios menores: 0 = No; 1 = Sí
- Vestíbulo: 0 = No; 1 = Sí
- Surcos interlabiales: 0 = No; 1 = Sí
- Monte de Venus: 0 = No; 1 = Sí
- Cuerpo perineal: 0 = No; 1 = Sí
- Región perianal: 0 = No; 1 = Sí
- Si existe afectación extragenital: 0 = No; 1 = Sí desconocido 2 = si antes; 3 = si después. Localización de la afectación extragenital:
 - 1 = Tronco anterior (tórax y abdomen)
 - 2 = Tronco posterior (espalda)
 - 3 = MMSS
 - 4 = MMII
 - 5 = Generalizado
 - 6 = Varias zonas
- Extensión y distribución de las lesiones en la vulva:
 - 1 = Vulva
 - 2 = Anogenital
 - 3 = Otras
- Tipos de lesiones clínicas características de liquen existentes:
 - Eritema/inflamación: 0 = No; 1 = Sí
 - Placas blancas nacaradas escleróticas: 0 = No; 1 = Sí
 - Atrofia (Piel atrófica fina “en papel de fumar”): 0 = No; 1 = Sí
 - Hiperqueratosis: 0 = No; 1 = Sí localizada; 2 = Sí difusa
 - Sufusión hemorrágica/equimosis/púrpura: 0 = No; 1 = Sí
 - Erosiones: 0 = No; 1 = Sí
 - Fisuras: 0 = No; 1 = Sí
 - Ulceración: 0 = No; 1 = Sí
 - Masa: 0 = No; 1 = Sí
 - Liquenificación por rascado: 0 = No; 1 = Sí
 - Melanosis vulvar/hiperpigmentación parcheada: 0 = No; 1 = Sí

- Cambios estructurales o involutivos vulvares asociados al LEV:
 - Reabsorción del capuchón del clítoris: 0 = No; 1 = Si parcial; 2 = casi total/total
 - Reabsorción de labios menores: 0 = No; 1 = Sí parcial; 2 = Sí avanzada/casi total/total
 - Sinequias/adherencias: 0 = No; 1 = Sí.
 - Sinequia entre labios mayores y menores: 0 = No; 1 = Sí
 - Sinequia anterior: 0 = No; 1 = Sí
 - Sinequia posterior: 0 = No; 1 = Sí
 - Estenosis del introito: 0 = No; 1 = Sí, parcial (<2/3); 2 = Sí, grave (≥2/3)
 - Enterramiento del clítoris: 0 = No; 1 = Sí, parcial; 2 = Casi total/total

- Gravedad clínica objetiva: Se realizó una escala según la presencia de cambios estructurales, su gravedad y la extensión de las lesiones. Figura 11. La clasificación aplicada es la siguiente:
 - 1 = Leve: Características clínicas típicas de LE localizadas y sin cambios estructurales.
 - 2 = Moderado: Características clínicas típicas de LE con afectación de más de un área vulvar o con cambios estructurales moderados (reabsorción parcial de estructuras: labios menores y/o del capuchón del clítoris, sinequias leves, enterramiento parcial del capuchón del clítoris, sin estenosis)
 - 3 = Grave: Afectación vulvar extensa y cambios estructurales avanzados (reabsorción completa de estructuras, enterramiento del clítoris y/o estenosis parcial o total)
 - 4 = Muy grave/extremo



Figura 11: Clasificación de la gravedad del LEV. Ejemplos representativos:
A. Leve. B: Moderado. C. Grave. D: Muy grave/extremo.

4.4.2.3. Tratamiento

- Tratamiento inicial en nuestra unidad: 1 = clobetasol, 2 = mometasona, 3 = prednicarbato, 4 = metilprednisolona, 5 = fluticasona, 6 = otros corticoides tópicos, 7 = pimecrolimus, 8 = tacrolimus, 9 = corticoide oral, 10 = cirugía, 11 = nada, 12 = hidratante
- Tratamiento de mantenimiento posterior: 0 = No; 1 = Sí
- Tratamientos quirúrgicos: 0 = No; 1 = Sí
- Tolerancia del inmunomodulador: 0 = No; 1 = Sí; 2 = Sí, aunque molesta

4.4.2.4. Neoplasias vulvares asociadas a LEV

0 = No, 1 = VIN, 2 = CEV. Fecha y tiempo desde el diagnóstico

4.4.2.5. Enfermedades asociadas

- Antecedentes de enfermedades autoinmunes: 0 = No; 1 = Sí; 2= No sabe.
 - Diabetes tipo 1: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe
 - Enfermedad tiroidea: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe
 - Vitíligo: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe
 - Morfea: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe
 - Psoriasis: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe
 - Alopecia areata: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe
 - Artritis reumatoide: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe
 - Anemia perniciosa: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe

- Enfermedad inflamatoria intestinal: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe
- Estudio de analítica de perfil autoinmune:
 - Estudio analítico autoinmune realizado: 0 = No; 1 = Sí
 - Anticuerpos antiroideos: 0 = negativos; 1 = Anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) positivo; 2 = Anti-tiroglobulina (anti-TG) positiva; 3 = Ambos; 4 = Desconocido/no
 - Anticuerpos antinucleares (ANAS): 0 = negativos; 1 = positivos; 2 = desconocido/no realizado
 - Anticuerpos asociados a conectivopatías: 0 = Negativos; 1 = positivos; 2 = desconocido/no realizado
- Otras comorbilidades/asociación con otras enfermedades:
 - Liquen plano oral o genital: 0 = No; 1 = Sí; 2 = No sabe
 - Síntomas urinarios: 0 = No, 1 = Si, infecciones de orina de repetición, 2 = Sí, incontinencia; 3 = Si, ambos; 4 = Otros

4.4.2.6. Estudio de la calidad de vida

Para la valoración de la calidad de vida en las mujeres con LEV y en los casos en que fue posible su realización, se utilizó el cuestionario autoadministrado de calidad de vida específico en dermatología denominado Skindex-29, que fue creado por Chren et al. (280) y que tiene una versión española adaptada y validada (281, 282). Consta de 29 ítems o preguntas numerados del 1 al 30 con ausencia del ítem 18. Durante su espera previa a la consulta, se indicó a las pacientes que hicieran referencia al peor momento de la enfermedad previo al diagnóstico y tratamiento.

Las 29 preguntas del Skindex-29 se detallan en la Tabla 3. Evalúan tres dominios o dimensiones de la calidad de vida: Sintomático (7 ítems: 1,7,10,16,19,24 y 27), emocional (10 ítems: 3,6,9, 12,13,15,21,23,26,28) y funcional (12 ítems:2,4,5,8,11,14,17,20,22,25,29 y 30).

ITEM	Preguntas Skindex-29
1	La piel me duele
2	Mi enfermedad de la piel afecta a mi sueño.
3	Me preocupa que mi enfermedad de la piel pueda ser algo grave.
4	Mi enfermedad de la piel dificulta mi trabajo o aficiones.
5	Mi enfermedad de la piel afecta a mi vida social.
6	Mi enfermedad de la piel me deprime.
7	Mi enfermedad de la piel quema o escuece.
8	Tiendo a quedarme en casa debido a mi enfermedad de la piel.
9	Me preocupa que me queden cicatrices por mi enfermedad de la piel.
10	La piel me pica.
11	Mi enfermedad de la piel afecta a mi relación con las personas queridas.
12	Me avergüenzo de mi enfermedad de la piel.
13	Me preocupa que mi enfermedad de la piel empeore.
14	Tiendo a hacer cosas en solitario por culpa de mi enfermedad de la piel.
15	Estoy enfadado por mi enfermedad de la piel.
16	El agua empeora mi enfermedad de la piel (baño, lavado de manos).
17	Mi enfermedad de la piel me dificulta mostrar mi afecto.
19	Mi piel está irritada.
20	Mi enfermedad de la piel afecta mi relación con los demás.
21	Mi enfermedad de la piel me produce situaciones embarazosas.
22	Mi enfermedad de la piel es un problema para las personas que quiero.
23	Estoy frustrado por mi enfermedad de la piel.
24	Mi piel está sensible.
25	Mi enfermedad de la piel afecta a mi deseo de estar con gente.
26	Encuentro humillante mi enfermedad de la piel.
27	Mi enfermedad de la piel sangra.
28	Me enoja mi enfermedad de la piel.
29	Mi enfermedad de la piel interfiere con mi vida sexual.
30	Mi enfermedad de la piel me produce cansancio.

Tabla 3: Preguntas del Skindex-29.

Cada pregunta tiene una escala de respuesta tipo Likert con 5 posibles opciones: “Nunca” (0 puntos), “raramente” (1 punto), “a veces” (2 puntos), “a menudo” (3 puntos) y “todo el tiempo” (4 puntos). Tabla 4. Las puntuaciones de las escalas emocional, funcional y sintomática, así como la puntuación global, se expresan en una escala lineal, de 0 (ausencia de impacto en la calidad de vida) hasta 100 (máximo impacto en la calidad de vida) (282, 283).

Respuesta	Puntuación
Nunca	0
Raramente	1
A veces	2
A menudo	3
Todo el tiempo	4

Tabla 4: Puntuación del Skindex-29.

Se analizaron los porcentajes medios de cada pregunta y las sumas ponderadas tanto globales como de cada dominio. Los resultados se analizaron según los puntos de corte definidos por Prinsen et al. (284-286) en otras enfermedades dermatológicas, incluido un estudio de LE (3), que clasifica los resultados globales en: “Leve” (25-31), “Moderado” (32-43) y “grave” (44-100). Tabla 5. También se utilizó la interpretación de los valores de Nijsten et al. (287). Tabla 6.

Impacto de la enfermedad	Global	Sintomático	Emocional	Funcional
No impacto	< 25	< 39	< 24	< 21
Leve	≥ 25	≥ 39	≥ 24	≥ 21
Moderado	≥ 32	≥ 42	≥ 35	≥ 32
Grave	≥ 44	≥ 52	≥ 39	≥ 37

Tabla 5: Interpretación de los valores del Skindex-29 según Prinsen et al. (288)

Impacto de la enfermedad	Global	Sintomático	Emocional	Funcional
Muy leve	< 5	< 3	< 5	< 3
Leve	6-17	4-10	6-24	4-10
Moderado	18-36	11-25	25-49	11-32
Grave	> 37	26-49	> 50	> 33
Muy grave		> 50		

Tabla 6: Interpretación de los valores del Skindex-29 según Nijsten et al. (287)

4.4.3. Datos histológicos

Siguiendo los criterios definidos por una patóloga experta en patología vulvar se valoraron las siguientes características histopatológicas en las biopsias:

- Atrofia del epitelio: 0 = No; 1 = Sí
- Hiperplasia del epitelio: 0 = No; 1 = Sí
- Hiperqueratosis: 0 = No, ausencia; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo.
- Esclerosis/homogenización: 0 = ausencia; 1 = leve (<0,10 mm); 2 = moderada (0,10 - 0,40 mm); 3 = grave (>0,40 mm). Figura 12.

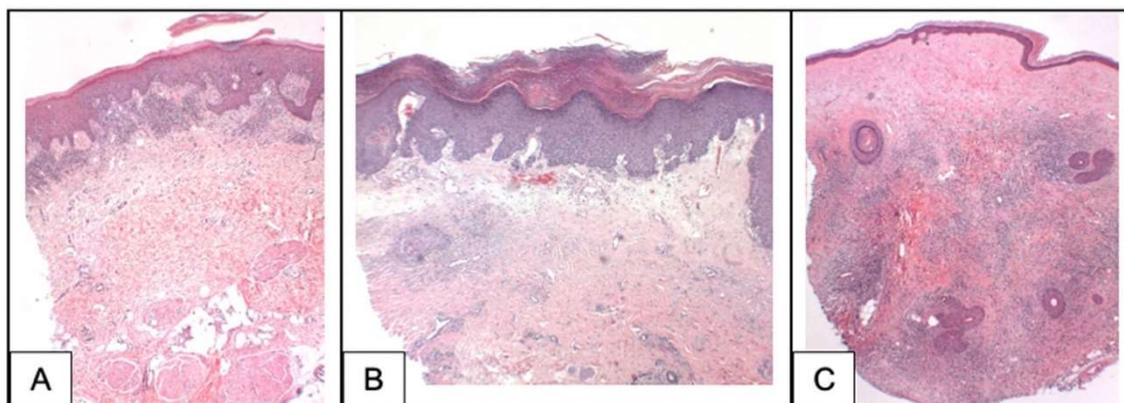


Figura 12: Esclerosis en LEV (Hematoxilina-Eosina). A. Leve. B. Moderada. Se aprecia hiperplasia e hiperqueratosis epitelial. C. Grave. Atrofia epidérmica asociada.

- Infiltrado inflamatorio en banda: 0 = ausencia; 1 = leve (linfocitos dispersos, banda < 0,10 mm) ;2 = moderado (banda de 0,10 - 0,50 mm); 3 = grave (banda > 0,50 mm). Figura 13.

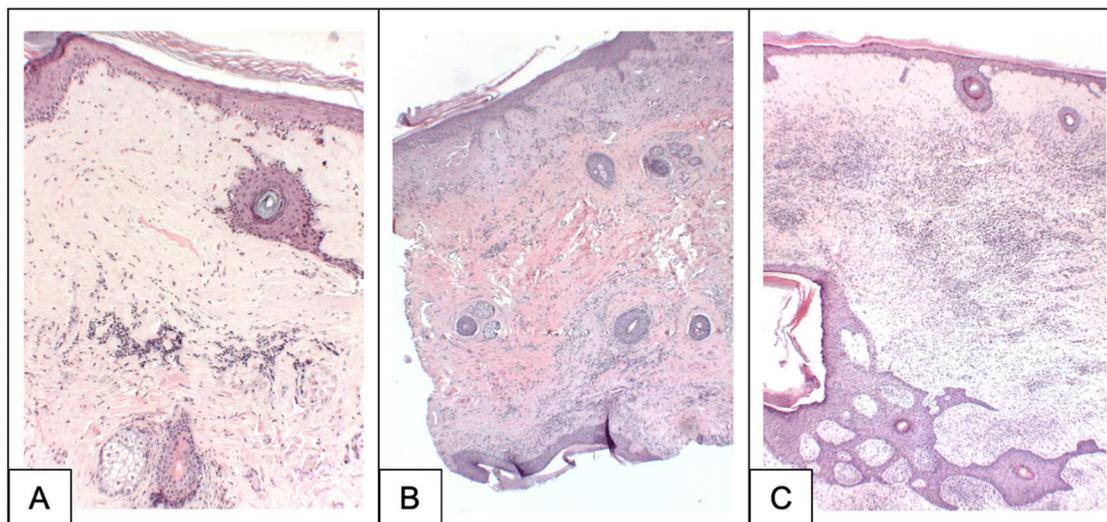


Figura 13: Infiltrado inflamatorio en LEV (Hematoxilina-Eosina). A. Leve. B. Moderado C. Grave.

- Edema: 0=No; 1= Sí
- Degeneración vacuolar de la basal: 0=No; 1= Sí
- Queratinocitos necróticos: 0 = No; 1 = leve (<3); 2 = moderado (3 - 6); 3 = grave (>6).
- Presencia de eosinófilos: 0=No; 1= Sí

4.5. CORRELACIONES ENTRE VARIABLES

4.5.1. Datos epidemiológicos (Edad al inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, duración de síntomas previa al diagnóstico y estado menstrual) y otras variables

- Antecedentes familiares
- Existencia de síntomas globales y específicos (prurito, escozor, dolor y dispareunia)
- Signos predominantes: Extensión, cambios estructurales y gravedad
- Enfermedades autoinmunes asociadas

4.5.2. Antecedentes familiares y variables clínicas

4.5.3. Sintomatología y otras variables

- Signos predominantes: Extensión, lesiones clínicas características, cambios estructurales y gravedad
- Enfermedades autoinmunes asociadas

4.5.4. Lesiones clínicas características de LEV y otras variables

- Signos predominantes: Extensión, cambios estructurales y gravedad

4.5.5. Calidad de vida y gravedad

4.5.6. Neoplasias y otras variables

- Datos epidemiológicos
- Sintomatología
- Lesiones clínicas características
- Gravedad

4.5.7. Características histológicas y otras variables

- Datos epidemiológicos
- Sintomatología
- Lesiones clínicas características
- Gravedad
- Complicaciones neoplásicas

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables de estudio se recopilieron y procesaron en una base de datos en formato Microsoft Excel®. El análisis estadístico de los datos ha sido realizado con la colaboración y apoyo del Departamento de estadística, Unidad SAI de Apoyo a diseños de proyectos y análisis estadístico del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón y con la ayuda de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón, mediante el programa estadístico IBM SPSS versión 24.0.

En el análisis descriptivo de la muestra se han empleado frecuencias absolutas, frecuencias relativas y porcentajes para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas continuas con distribución normal se han expresado como media y desviación estándar (DS). Las variables cuantitativas de distribución no paramétrica se representan como mediana, percentil 25 (P25) y percentil 75 (P75). El análisis comparativo de las variables cuantitativas se llevó a cabo mediante pruebas paramétricas (t de Student o ANOVA) si la distribución era normal o no paramétricas (U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis) en caso de distribuciones no normales. La correlación entre variables cuantitativas se evaluó mediante el test Rho de Spearman. Las comparaciones entre variables cualitativas se realizaron mediante el test de Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Se aplicó la corrección de Bonferroni en casos de comparaciones múltiples. La significación estadística ha sido definida como valores de $p < 0,05$, como es habitual en la mayoría de los estudios científicos.

4.7. BIBLIOGRAFÍA

Las referencias bibliográficas recopiladas en este trabajo siguen los Requisitos de Uniformidad para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas adaptado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Para la gestión de las citas bibliográficas se utilizó el programa Endnote versión 8 (Thomson Researchsoft®).

4.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio tiene una serie de limitaciones inherentes a un estudio retrospectivo. Se describe la frecuencia de determinadas características, pero no se trata de un estudio comparativo. El hecho de conocer el diagnóstico puede influir en la objetividad de la interpretación de los datos clínicos recogidos y observados en la consulta y de los valorados en las fotografías de nuestras pacientes posteriormente. Puede existir sesgo de memoria por parte de las pacientes a la hora de referir la existencia de diferentes síntomas, su intensidad y el tiempo de evolución del cuadro. Del mismo modo, la valoración de los casos asintomáticos

es compleja, al ser difícil determinar tanto los parámetros clínicos en sí como el inicio y el tiempo de evolución.

Por otra parte, las pacientes pertenecen a una consulta de dermatología especializada en patología vulvar dentro de un solo hospital terciario. Las pacientes remitidas pueden ser precisamente las más complicadas de diagnosticar y/o tratar, así como las más evolucionadas, y podrían representar una cohorte de pacientes con las formas más graves de la enfermedad. Del mismo modo, sólo se incluyen aquellas mujeres con diagnóstico histológico de confirmación valoradas en nuestra unidad. Este es un hecho que, si bien aporta rigor a los datos obtenidos, puede haber limitado la inclusión de datos leves o incipientes. Por todo esto, quizá los resultados podrían no ser representativos de la población general con LEV al existir un posible sesgo de selección.

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN MUESTRAL

El total de pacientes incluidas en el estudio es de 227 mujeres. A continuación, se describen las diferentes características observadas.

5.1.1. Características epidemiológicas de la población de estudio

5.1.1.1. Edad al diagnóstico, edad al inicio de los síntomas y tiempo de demora diagnóstica

La edad media de las pacientes al diagnóstico fue de 59,95 años. Los rangos de edad oscilaron entre los 3,83 años de la paciente más joven y los 89,83 de la de mayor edad. La edad media referida por las pacientes al inicio de los síntomas fue de 53,72 años con un rango que osciló de los 3,33 a los 85,58 años. El tiempo medio de demora desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 67,43 meses (5,61 años) con una mediana (P50) de 24 meses. Tabla 7. El máximo retraso diagnóstico referido fue de 40 años. La duración media de la enfermedad (desde el inicio de los síntomas hasta el momento del estudio) osciló entre los 0,58 y los 57,58 años con una media de 10,69 años. El tiempo medio de seguimiento nuestra consulta fue de 43,79 meses.

		Edad al diagnóstico (años)	Edad al inicio de síntomas (años)	Demora diagnóstica (meses)
Media		59,95	53,72	67,43
Desviación típica (DS)		16,04	16,95	97,44
Mínimo		3,83	3,33	1
Máximo		89,83	85,58	480
Percentiles	25	51,58	43,50	12,00
	50	63,58	55,50	24,00
	75	71,33	65,46	72,00

Tabla 7: Distribución de edad de las pacientes.

Si dividimos a las pacientes por intervalos de edad con respecto a la edad de inicio de los síntomas y a la edad al diagnóstico nos encontramos con los siguientes datos: Tabla 8

Intervalos de edad (años)	Edad al inicio de síntomas (n y %)	Edad al diagnóstico (n y %)
0<10	6 (2,6%)	5 (2,2)
10-19	2 (0,9)	1 (0,4)
20-29	11 (4,8)	6 (2,6)
30-39	19 (8,4)	11 (4,8)
40-49	36 (15,9)	27 (11,9)
+50-59	44 (19,4)	47 (20,7)
60-69	54 (23,8)	65 (28,6)
>70	33 (14,5)	65 (28,6)

Tabla 8: Distribución de las pacientes por intervalos de edad.

En mujeres más jóvenes, el porcentaje que inicia los síntomas es mayor que el de mujeres que se diagnostican a esa edad. A partir del intervalo de 50-59 años, se invierte la relación y en edades más avanzadas, el porcentaje de mujeres que se diagnostican es mayor. Figura 14.

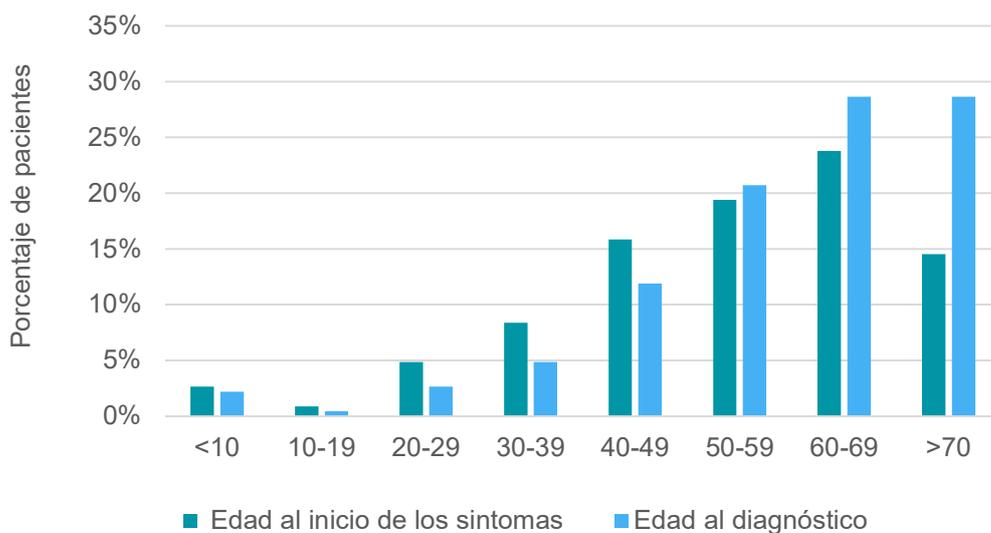


Figura 14: Distribución de los porcentajes de pacientes en los diferentes intervalos de edad según el inicio de los síntomas y la edad al diagnóstico.

5.1.1.2. Estado menstrual de las pacientes al inicio de los síntomas

De las mujeres estudiadas, el 71,8% (n=163) eran mujeres postmenopáusicas, el 24,3% (n=55) eran mujeres en edad fértil y el 2,6% (n=6) eran niñas que no habían alcanzado la menarquia. En 3 casos se desconocía el dato. Figura 15.

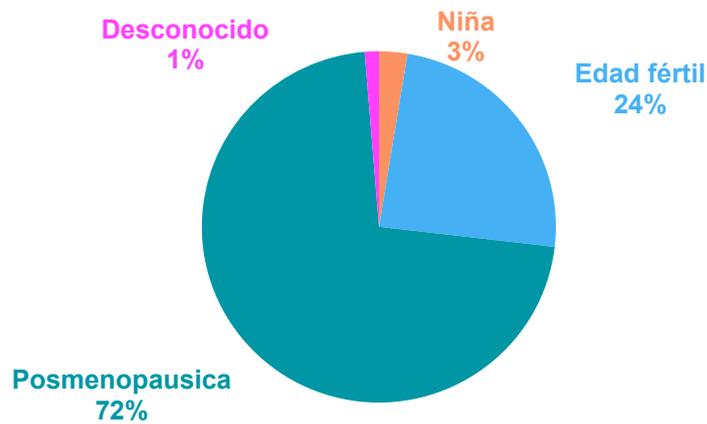


Figura 15: Distribución de las pacientes según el estado menstrual.

5.1.1.3. Procedencia de las pacientes

Las pacientes fueron derivadas a la consulta desde diferentes especialidades. Un 55,5% (n=126) fueron remitidas desde ginecología, un 21,1% (n=48) desde dermatología, un 15% (n=34) desde urgencias y el restante 8,4% (n=19) desde otras especialidades. Figura 16.

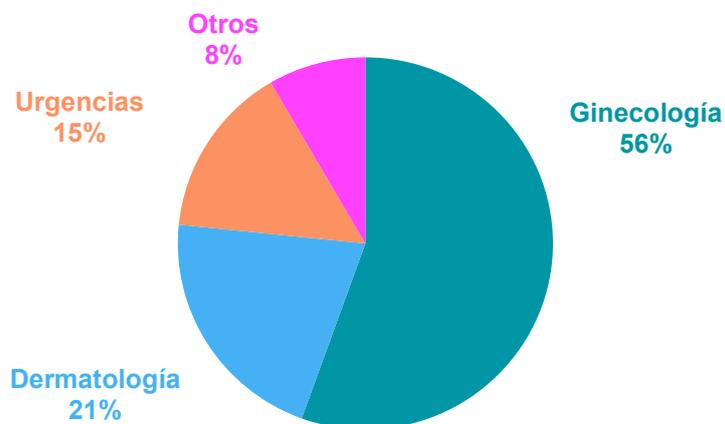


Figura 16: Distribución de las pacientes según el servicio de procedencia.

5.1.1.4. Motivo de consulta inicial

El motivo de consulta inicial más frecuente lo constituyó el prurito vulvar con un 56,8% de los casos (n=129), seguido del hallazgo casual del cuadro en una exploración rutinaria en un 12,3% (n=28). Otros motivos encontrados fueron la derivación para el seguimiento del cuadro y la plurisintomatología (prurito, escozor, dolor, dispareunia en todas las combinaciones posibles) ambos con un 9,3% (n=21), el escozor en un 3,5% (n=8) de los casos, la dispareunia en un 2,2% (n=5), sequedad o grietas de repetición en un 1,8% (n=4), sangrado en un 1,5 % (n=3), y otras en 5 casos. Figura 17.

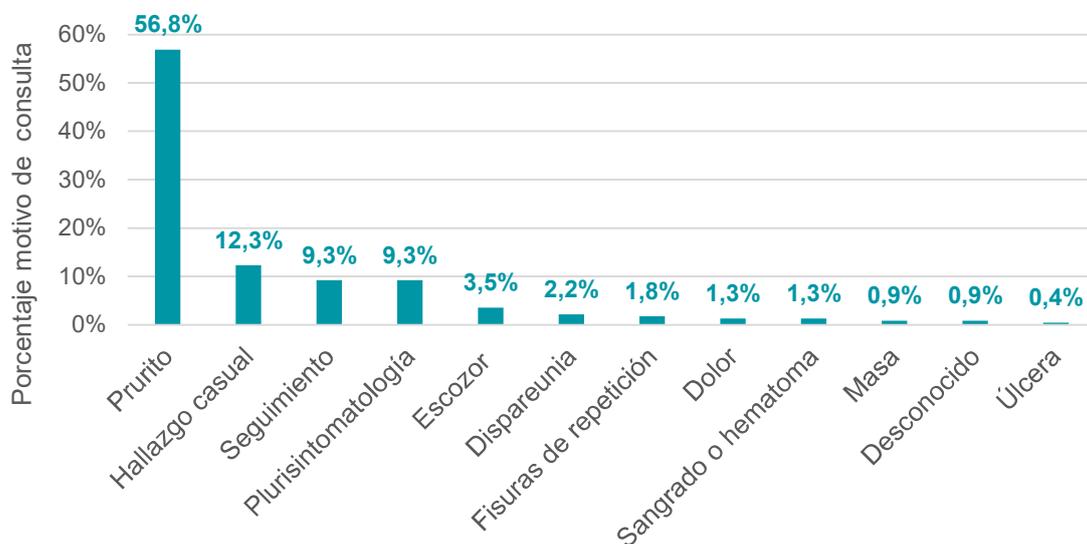


Figura 17: Motivos de consulta iniciales más frecuentes.

5.1.1.5. Diagnóstico previo realizado

De los casos inicialmente valorados, 61 de ellos (26,9%) habían sido diagnosticados previamente, el 17,6% eran dudosos pero el LEV era una de las posibilidades iniciales y en 126 casos (55,5%) se desconocía el diagnóstico.

5.1.1.6. Antecedentes familiares de liquen escleroso

En la anamnesis de las pacientes y tras explicar el cuadro, un 9,7% (n=22) de las pacientes refirieron antecedentes familiares de LEV. De estas, un 59% de los casos describieron antecedentes maternos y un 31,8% en sus hermanas. Sólo en un 2,2% eran otros familiares los afectados. Figura 18.

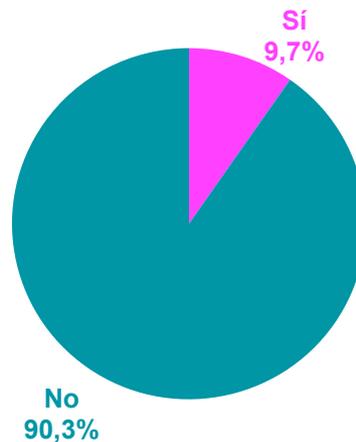


Figura 18: Distribución de las pacientes según los antecedentes familiares de LEV.

5.1.1.7. Tratamientos realizados previamente a la consulta

Antes de ser remitidos a nuestra consulta, las pacientes habían realizado algún tipo de tratamiento (pautado o autoinstaurado) en un 72,7% (n=165). Un 26,4% (n=60) no había realizado ninguno y en 2 casos el dato no está recogido.

De los tratamientos utilizados destacan: Productos hidratantes específicos (52,9%), corticoide tópico (28%), antifúngico tópico (23,6%), estrógenos (20,4%), inmunomoduladores (6,7%) y testosterona tópica (6,3%).

5.1.2. Características clínicas de la población de estudio

5.1.2.1. Síntomas

5.1.2.1.1. Localización inicial de los síntomas referidos por las pacientes

La mayoría de los casos (43,7%) ubicaron el inicio de la sintomatología en la zona anterior vulvar (horquilla anterior, periclítoris y clítoris) seguida de la horquilla posterior/periné (20,7%), vestíbulo/cara interna de labios menores (12,8%), generalizada (7,9%) y en la zona de la episiotomía (2,2%). Un 12,3% de las mujeres no recordaban dónde se habían iniciado los síntomas. Tabla 9.

Localización inicial	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Clítoris	26	11,5
Horquilla anterior/periclítoris	73	32,2
Horquilla posterior/Periné	47	20,7
Perianal	0	0
Vestíbulo/interior labios menores	29	12,8
Generalizada	18	7,9
Episiotomía	5	2,2
No sabe/no recuerda	28	12,3
Otros	1	0,4

Tabla 9: Distribución de la localización inicial de los síntomas.

5.1.2.1.2. Síntomas asociados al LEV

Las pacientes refirieron síntomas en el 94,7% de los casos (n=215) con sólo 12 pacientes asintomáticas (5,3%). Figura 19.

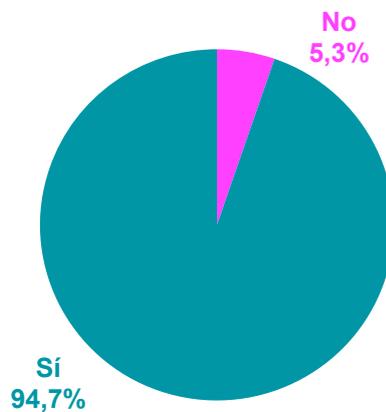


Figura 19: Presencia de síntomas.

Entre los síntomas referidos predomina el prurito, que presentaba el 85,9% de las pacientes, seguido de escozor, dispareunia, dolor y presencia de fisuras de repetición. Los datos se muestran en la siguiente tabla (Tabla 10).

SÍNTOMAS (n y %)						
	Síntomas	Prurito	Escozor	Dispareunia	Dolor	Fisuras
Sí	215(94,7%)	195(85,9%)	129(56,8%)	124 (54,6%)	51 (22,5%)	41 (18,1%)
No	12 (5,3%)	30 (13,2%)	93 (41%)	52 (22,9%)	173(76,2%)	182(80,2%)
Desconocido	0	2 (0,9%)	5 (2,2%)	51 (22,5%)	3 (1,3%)	4 81,8%)
Total (n)	227	227	227	227	227	227

Tabla 10: Síntomas asociados a LEV.

Globalmente podemos visualizar los diferentes porcentajes en la siguiente figura (Figura 20):

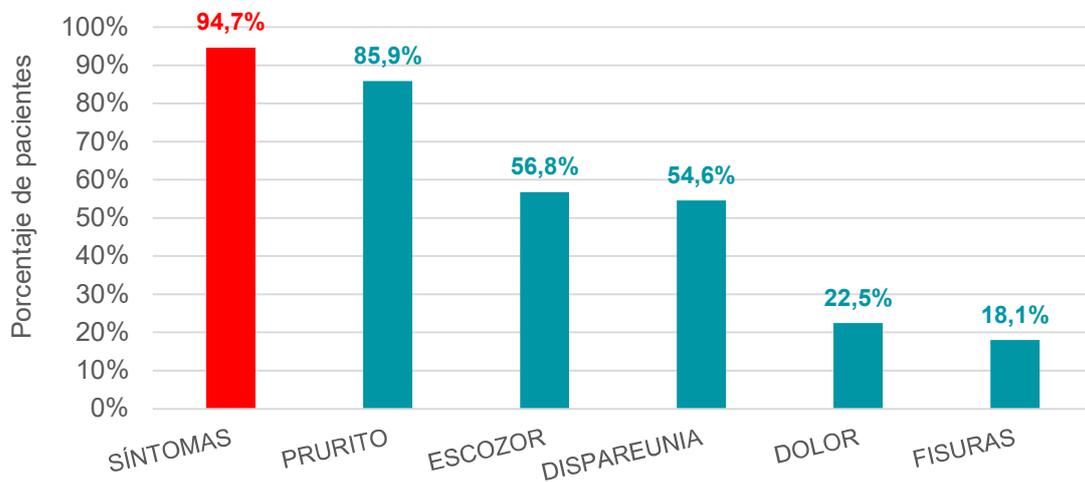


Figura 20: Sintomatología asociada a LEV.

5.1.2.2. Signos clínicos

5.1.2.2.1. Lesiones características del LEV

Las lesiones que se encontraron con mayor frecuencia en nuestra serie fueron las placas blanco-nacaradas (93,39%). Las diferentes lesiones y su frecuencia se muestran en la siguiente tabla (Tabla 11).

Lesiones clínicas	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Placas blanco-nacaradas	212	93,39
Atrofia	185	81,50
Eritema	109	48,02
Erosión	89	39,21
Liquenificación por rascado	85	37,44
Hiperqueratosis	60	26,43
Sufusión/equimosis/púrpura	51	22,47
Melanosis vulvar	44	19,36
Fisuras	34	14,98
Ulceración	15	6,61
Masa exofítica	5	2,20

Tabla 11: Frecuencia de las lesiones clínicas características de LEV.

5.1.2.2.2. Localización de las lesiones en la vulva

Los datos referentes a las áreas afectadas por el LE se muestran por orden de frecuencia en la siguiente tabla. Tabla 12.

Localizaciones afectadas	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Labios menores	212	93,39
Región anterior	209	92,07
Surcos interlabiales	207	91,19
Horquilla posterior	203	89,43
Clítoris	199	87,67
Cuerpo perineal	167	73,57
Labios mayores	162	71,37
Perianal	114	50,22
Vestíbulo	110	48,46
Extragenital	16	7,05

Tabla 12: Localizaciones afectadas por el LEV.

5.1.2.2.3. Afectación extragenital

Un 7,05% de las pacientes (n=16) tenían afectación extragenital. En cuanto a la temporalidad de la aparición de las lesiones, 5 (31,25%) señalaron que su aparición fue previa a la afectación vulvar y 3 (18,75%), que su aparición fue posterior, mientras que la mitad de las pacientes no lo recuerdan. En cuanto a su localización, en 7 casos (43,8% de las afectas) se localizó en los miembros inferiores, en 6 casos en el tronco (37,5%), en 2 casos (12,5%) se afectaron varias zonas y sólo uno de los casos (6,3%) se localizó en miembros superiores.

5.1.2.2.4. Extensión y distribución de las lesiones

Un 49,3% de las pacientes (n=112) tenían afectación anogenital con una imagen típica en “8” en 98 de ellas (43,2% del total). El restante 50,22% (n=114) tenía afectación exclusivamente vulvar. Un 57,9% (n=66) de ellas tenía una afectación extensa y en un 9,65% (n=11) estaba limitado a un área circunscrita.

5.1.2.2.5. Cambios estructurales

En un 92,51% de las pacientes (n=210) se observaron alteraciones cicatriciales arquitecturales en un menor o mayor grado. Las más frecuentes fueron las sinequias, en un 86,3% de los casos. Según la localización, se objetivaron adherencias en la región anterior periclitoridea, entre los labios mayores y menores, y a nivel del tercio posterior vulvar. En orden de mayor a menor frecuencia nos encontramos con los siguientes hallazgos (Tabla 13):

Cambios estructurales		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Cambios estructurales		210	92,51
Sinequias		196	86,3
	Anterior	176	77,5
	Labios	102	44,9
	Posterior	66	29,1
Reabsorción de los labios menores		191	84,1
	Parcial	87	38,3
	Casi total/Total	104	45,8
Enterramiento del clítoris		176	77,5
	Parcial	80	35,2
	Casi total/Total	96	42,3
Reabsorción del capuchón del clítoris		158	69,6
	Parcial	83	36,6
	Casi total/Total	75	33
Estenosis		135	59,5
	Parcial	102	44,9
	Grave	33	14,5

Tabla 13: Cambios estructurales en el LEV.

5.1.2.2.6. Gravedad

La clasificación de nuestras pacientes en función de la gravedad se muestra en la siguiente tabla (Tabla 14). De los casos graves, 6 mujeres (2,6% del total) se consideraron muy graves. Estos datos se visualizan en la figura 21.

GRAVEDAD	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Leve	24	10,6
Moderado	88	38,8
Grave/Muy grave	115	50,7
Total	227	100,0

Tabla 14. Clasificación de la gravedad del LEV.

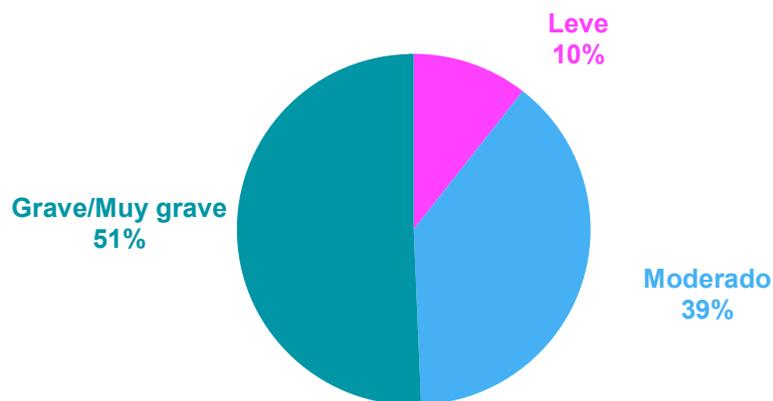


Figura 21: Clasificación de la gravedad del LEV.

5.1.2.3. Tratamiento y evolución de las pacientes con LEV

El tratamiento inicial instaurado en nuestra consulta con más frecuencia fue el propionato de clobetasol al 0,05% en un 88,99% (n=202) de los casos, seguido de otros corticoides tópicos en un 4,40% (n=10), el tacrolimus tópico en un 3,52%(n=8) y el pimecrolimus tópico, el corticoide oral y la cirugía en un 0,88%(n=2) cada uno de ellos.

En un 70,93% de los casos (n=161) se mantuvo un tratamiento de mantenimiento posterior al control inicial de los síntomas. En 136 pacientes se utilizó en algún momento del seguimiento un inmunomodulador tópico (tacrolimus o pimecrolimus). En 45 de los casos (33,1%) se suspendió por mala tolerancia.

El número de pacientes que precisaron cirugía en algún momento de la evolución fue de 19 (8,37%). En 11 de ellas la cirugía tuvo un objetivo oncológico mientras que en 7 (3,08%) el motivo principal fueron las correcciones de las complicaciones estructurales (cleisis o sinequias) y en una de ellas la extirpación de una lesión hiperqueratósica persistente.

5.1.2.4. Estudio de las neoplasias vulvares

En 12 pacientes (5,3%) se desarrollaron neoplasias vulvares asociadas, correspondiendo en 5 casos (2,2%) a VIN y en 7 casos (3,1%) a CEV. El tiempo de evolución medio hasta que se desarrolló la neoplasia fue de 56 meses (4,6 años) desde el diagnóstico del LEV (rango 0-178) y de 246,88 meses (20,57 años) desde el inicio de los síntomas referidos por las pacientes (rango:6-467).

La edad media al diagnóstico de la neoplasia asociada fue de 75,58 años mientras que la edad media del diagnóstico de LEV era de 68,24 años. El 75% de las pacientes con neoplasia asociada eran postmenopáusicas en el momento del diagnóstico del LEV. Sólo 3 de ellas estaban asintomáticas y en 4 de los 12 casos (1 VIN, 3 CEV) el diagnóstico de LEV y CEV fue concomitante ya que el motivo de consulta fue directamente la presencia del tumor. El resto de los casos se trataba de mujeres con un LEV ya conocido y con un tiempo de seguimiento que oscilaba entre 1 y 14 años (media 5,78 años). La forma de presentación más frecuente fue la placa hiperqueratósica o leucoplásica persistente en 6 de los 12 casos (4 CEV, 2 VIN) seguida de la aparición de una masa exofítica en 5 de ellas (4 CEV, 1 VIN) y la erosión o eritema intenso persistente en 4 casos (1 CEV, 3 VIN). 11 de los casos fueron tratados quirúrgicamente y 1 con terapia fotodinámica (TFD). Se resumen a continuación las características más relevantes de las pacientes que desarrollaron una neoplasia vulvar asociada. Tabla 15.

N	Edad LE	Edad neo	Diagnóstico neoplasia	Síntomas	Signos	Cambios estructurales	Neo
1	54	54	Simultáneo	Prurito	Lesión hiperqueratósica + erosión crónica	Muy graves	VINd
2	51	65	Posterior (14 años)	Múltiples	Masa exofítica	Graves	CEV
3	69	78	Posterior (9 años)	Prurito	Erosión persistente	Graves	CEV
4	55	60	Posterior (5 años)	No	Eritema intenso persistente	Moderados	VINd
5	63	68	Posterior (5 años)	No	Erosión persistente	Graves	VINd
6	77	82	Posterior (5 años)	Escozor	Erosión persistente	Graves	VINd
7	63	63	Posterior (6 meses)	Prurito	Lesión hiperqueratósica + masa	Graves	VINd
8	68	74	Posterior (6 años)	Prurito	Lesión hiperqueratósica	Graves	CEV
9	72	73	Posterior (1 año)	Cuerpo extraño	Lesión hiperqueratósica + masa	Graves	CEV
10	83	84	Simultáneo	Prurito	Lesión hiperqueratósica + masa	Graves	CEV
11	86	86	Simultáneo	Ulceración	Masa exofítica	Graves	CEV
12	90	90	Simultáneo	No	Lesión hiperqueratósica + masa	Graves	CEV

Edad LE: Edad al diagnóstico de LE. **Edad neo:** Edad al diagnóstico de la neoplasia asociada. **Neo:** Neoplasia asociada.

Tabla 15: Pacientes con neoplasias vulvares asociadas a LEV.

5.1.2.5. Estudio de otras enfermedades asociadas a LEV

5.1.2.5.1. Enfermedades autoinmunes

Se describió la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas en 53 mujeres (23,3% del total). Las distintas patologías se distribuyeron en este grupo de pacientes según la siguiente tabla: (Tabla 16)

Enfermedades autoinmunes	Frecuencia n (%)
Enfermedad tiroidea	37 (16,3%)
Psoriasis	10 (4,4%)
Vitíligo	5 (2,2%)
Morfea	3 (1,3%)
Diabetes mellitus tipo 1	2 (0,9%)
Alopecia areata	2 (0,9%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	1 (0,4%)
Total	53 (23,3%)

Tabla 16: Enfermedades autoinmunes asociadas.

En 176 de nuestras pacientes (77,5%) se realizó un estudio analítico completo para descartar patología autoinmune concomitante. Estos fueron los resultados obtenidos:

- Anticuerpos antitiroideos: Fueron positivos en un 21% (n=37) de los casos estudiados. Anti-TPO en 12 casos (6,8%), Anti-TG en 10 casos (5,6%) y ambos positivos en 15 pacientes (8,5%).
- ANAS: Fueron positivos en un 13,4% de los casos (n=24).
- Anticuerpos asociados a conectivopatías: Sólo se observó positividad para alguno de ellos en 9 casos (5,1%). Estas positividades fueron: Antihistonas (n=1), anti RNPA (n=2), anti-Sm (n=1), anti-La (n=2), anti-Ro (n=1), Anti-DNA (n=1).

• **LEV y psoriasis:** En nuestras pacientes se encontró una prevalencia de psoriasis de un 4,4% (10 pacientes). No existieron diferencias entre las mujeres que tenían psoriasis asociada a LEV y las que no, ni en la edad al inicio de los síntomas ni en la edad al diagnóstico, ni tampoco mayor retraso diagnóstico. Tampoco se observaron diferencias con respecto a los antecedentes familiares. Todos los casos eran sintomáticos y no se encontraron diferencias significativas respecto a ninguno de los síntomas, las lesiones características de LEV ni la gravedad del cuadro vulvar.

- **LE y morfea:** Se encontraron 3 casos de LEV asociado a morfea (1,3%) con existencia de LE extragenital concomitante en dos de ellas. En 2 de las pacientes el diagnóstico fue de morfea en placas (localizadas en el hipogastrio derecho y en el glúteo derecho cada una de ellas) y en la tercera paciente de morfea generalizada con afectación de tronco y miembros inferiores. El motivo de consulta en nuestra unidad fue la sintomatología vulvar existente (prurito y escozor) en 2 de las pacientes (66,7%) pero en la tercera el diagnóstico de LEV había sido casual durante una exploración ginecológica como así lo fue el de morfea, de forma incidental en la exploración dermatológica. Los síntomas de LEV precedieron a los de morfea en 1 de ellas y en la otra fueron posteriores al hallazgo de la clínica de morfea. Todos los casos tenían un LEV avanzado, con afectación anogenital y los tres tenían cambios arquitecturales al diagnóstico, incluyendo estenosis del introito y enterramiento del clítoris. Uno de ellos era un LEV grave y los otros dos moderados. No se encontraron diferencias con respecto a ningún síntoma, característica clínica concreta ni con la gravedad. Ninguno de los casos tenía antecedentes familiares de LE.
- **LE y liquen plano:** Se observaron lesiones de liquen plano en algún momento de la evolución en 14 pacientes (6,17%). De estas, 7 pacientes tenían LP oral concomitante, 6 LP vulvar y 1 caso LP cutáneo.

5.1.2.5.2. Otras comorbilidades asociadas

- **Síntomas urinarios:** Se observaron comorbilidades del tracto urinario inferior en un 26% de las pacientes (n=59). 35 pacientes (15,4%) padecían incontinencia urinaria, 17 pacientes (7,5%) infecciones urinarias de repetición, 6 pacientes (2,6%) ambas, y 1 paciente (0,4%) otros síntomas diferentes.

5.1.2.6. Estudio de la calidad de vida de las mujeres con LEV

Se realizó test de calidad de vida Skindex-29 referido al momento inicial sintomático en 195 mujeres (85,9%)

5.1.2.6.1. Resultados de los porcentajes medios del Skindex-29

La media de la suma global ponderada de la totalidad del Skindex-29 (valor absoluto sobre 100) es de 26,67 (DS: $\pm 17,37$). En el dominio sintomático la media

obtenida es de 45,56 (DS: $\pm 19,40$), en la esfera emocional de 24,40 (DS: $\pm 20,19$) y en la funcional de 17,41 (DS: $\pm 18,51$). Estos datos se muestran en la tabla 17 y se ilustran en la figura 22.

	Global (%)	Sintomático (%)	Emocional (%)	Funcional (%)
Media	26,67	45,56	24,40	17,41
Mediana	22,32	45,83	20,00	10,42
Desviación típica (DS)	17,37	19,40	20,19	18,51
Percentiles	25	12,93	32,14	7,50
	75	36,21	58,33	37,50

Tabla 17: Resultados global y de los dominios del Skindex-29.

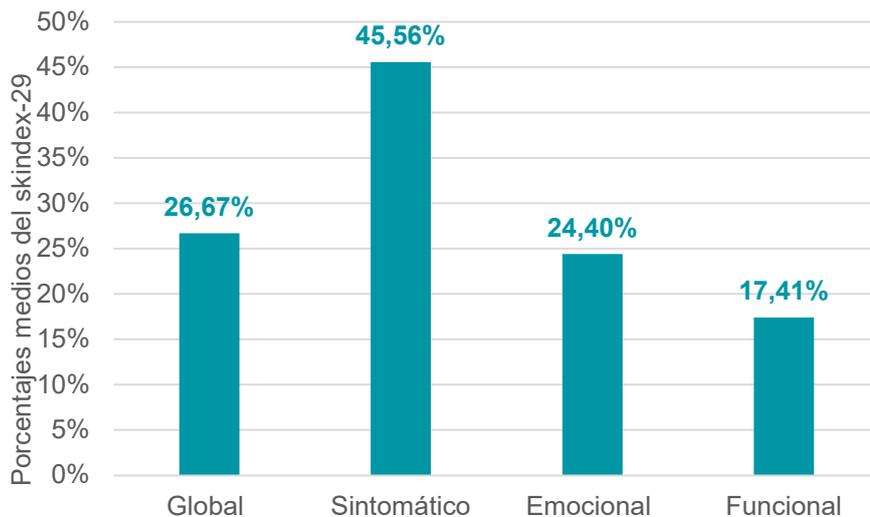


Figura 22: Media global del Skindex-29 y de cada uno de sus dominios.

5.1.2.6.2. Resultados de los ítems del Skindex-29

Las medias y DS de los resultados de cada pregunta se ven reflejados en la siguiente tabla por orden de mayor a menor puntuación. Tabla 18.

	ÍTEM Skindex-29	Media	DS
10	La piel me pica.	2,72	1,04
24	Mi piel está sensible.	2,48	1,15
19	Mi piel está irritada.	2,35	1,10
7	Mi enfermedad de la piel quema o escuece.	2,25	1,18
13	Me preocupa que mi enfermedad de la piel empeore.	2,15	1,26
29	Mi enfermedad de la piel interfiere con mi vida sexual.	2,11	1,67
3	Me preocupa que mi enfermedad de la piel pueda ser algo grave.	1,97	1,34
1	La piel me duele	1,28	1,35
2	Mi enfermedad de la piel afecta a mi sueño.	1,16	1,23
6	Mi enfermedad de la piel me deprime.	1,06	1,19
28	Me enoja mi enfermedad de la piel.	0,89	1,18
27	Mi enfermedad de la piel sangra.	0,83	1,03
16	El agua empeora mi enfermedad de la piel (baño, lavado de manos).	0,81	1,16
23	Estoy frustrado por mi enfermedad de la piel.	0,77	1,12
11	Mi enfermedad de la piel afecta a mi relación con las personas queridas.	0,76	1,27
15	Estoy enfadado por mi enfermedad de la piel.	0,76	1,14
4	Mi enfermedad de la piel dificulta mi trabajo o aficiones.	0,72	1,08
12	Me avergüenzo de mi enfermedad de la piel.	0,66	1,05
5	Mi enfermedad de la piel afecta a mi vida social.	0,60	0,97
21	Mi enfermedad de la piel me produce situaciones embarazosas.	0,57	1,01
17	Mi enfermedad de la piel me dificulta mostrar mi afecto.	0,56	1,07
22	Mi enfermedad de la piel es un problema para las personas que quiero.	0,54	1,07
20	Mi enfermedad de la piel afecta mi relación con los demás.	0,48	0,94
9	Me preocupa que me queden cicatrices por mi enfermedad de la piel.	0,48	0,95
26	Encuentro humillante mi enfermedad de la piel.	0,47	0,95
30	Mi enfermedad de la piel me produce cansancio.	0,43	0,90
25	Mi enfermedad de la piel afecta a mi deseo de estar con gente.	0,43	0,92
8	Tiendo a quedarme en casa debido a mi enfermedad de la piel.	0,36	0,78
14	Tiendo a hacer cosas en solitario por culpa de mi enfermedad de la piel.	0,29	0,71

Tabla 18: Resultados según cada ítem del Skindex-29.

Los ítems que obtuvieron los porcentajes más elevados pertenecen a la escala sintomática, seguidos de “Me preocupa que mi enfermedad de la piel empeore”, “Mi enfermedad de la piel interfiere con mi vida sexual” y “Me preocupa que mi enfermedad de la piel pueda ser algo grave”. Por el contrario, los ítems que menor puntuación obtuvieron pertenecen en su mayoría a la esfera funcional.

5.1.2.6.3. Descripción del dominio sintomático

Los resultados descriptivos del dominio sintomático se muestran en la tabla 19.

Ítems del dominio sintomático		0	1	2	3	4
1	La piel me duele	44%	13%	21%	15%	7%
7	Mi enfermedad de la piel quema o escuece	11%	12%	33%	29%	15%
10	La piel me pica.	4%	6%	29%	36%	25%
16	Mi enfermedad de la piel sangra	59%	15%	15%	6%	4%
19	Mi piel está irritada	8%	10%	37%	29%	16%
24	Mi piel está sensible	8%	8%	34%	28%	22%
27	El agua empeora mi enfermedad de la piel	55%	14%	24%	6%	1%

0: Nunca, 1: Raramente, 2: A veces, 3: A menudo, 4: Todo el tiempo

Tabla 19: Porcentajes de las respuestas de los ítems del dominio sintomático del Skindex-29.

Agrupando las respuestas, “La piel me pica” (ítem 10) ha sido el ítem con un mayor porcentaje en las puntuaciones altas (“a menudo y todo el tiempo”) y con menor porcentaje en las más bajas (“nunca o raramente”), con un 61% y un 10% de las respuestas respectivamente. En orden decreciente, los otros ítems con mayores porcentajes en las puntuaciones altas fueron la mayor sensibilidad de la piel (50%), la irritación vulvar (45%), el escozor-quemazón de la piel (44%) y el dolor (22%). Figura 23.

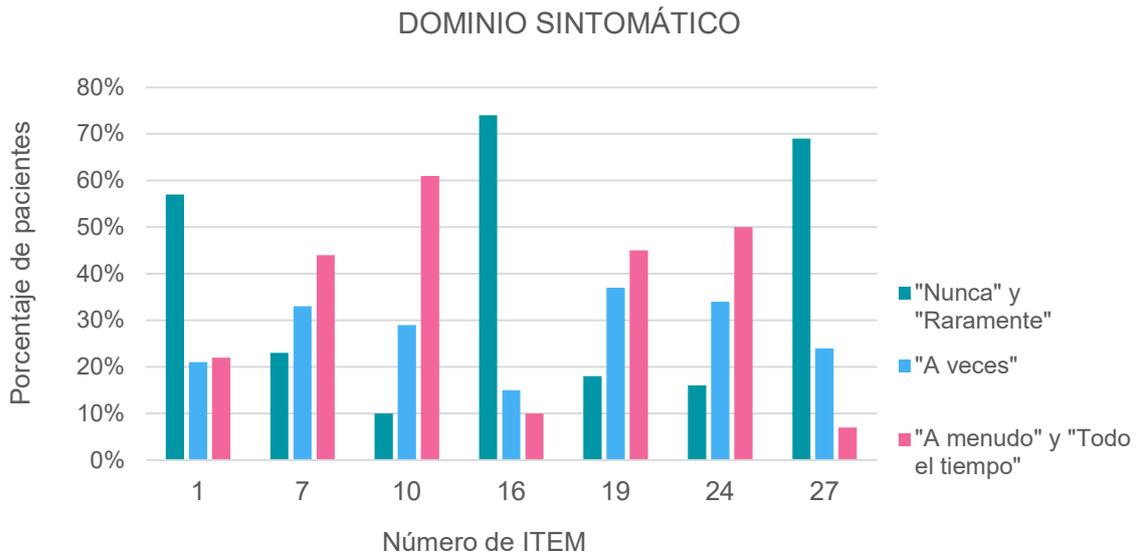


Figura 23: Resultados de las preguntas del dominio sintomático.

5.1.2.6.4. Descripción del dominio emocional

Los porcentajes de cada una de las respuestas en los ítems del dominio emocional se muestran en la siguiente tabla (Tabla 20).

Ítems del dominio emocional		0	1	2	3	4
3	Me preocupa que mi enfermedad de la piel pueda ser algo grave.	22%	10%	30%	23%	15%
6	Mi enfermedad de la piel me deprime.	46%	20%	18%	13%	3%
9	Me preocupa que me queden cicatrices por mi enfermedad de la piel.	75%	10%	8%	5%	2%
12	Me avergüenzo de mi enfermedad de la piel.	65%	14%	13%	5%	3%
13	Me preocupa que mi enfermedad de la piel empeore.	15%	12%	30%	27%	15%
15	Estoy enfadado por mi enfermedad de la piel.	64%	10%	16%	7%	3%
21	Mi enfermedad de la piel me produce situaciones embarazosas.	70%	11%	13%	3%	3%
23	Estoy frustrado por mi enfermedad de la piel.	61%	16%	12%	9%	3%
26	Encuentro humillante mi enfermedad de la piel.	74%	13%	8%	2%	3%
28	Me enoja mi enfermedad de la piel.	56%	15%	19%	7%	4%

0: Nunca, 1: Raramente, 2: A veces, 3: A menudo, 4: Todo el tiempo

Tabla 20: Porcentajes de las respuestas de los ítems del dominio emocional del Skindex-29.

Agrupando las respuestas y analizando los ítems con un mayor porcentaje de contestaciones “a menudo” y “todo el tiempo”, destacan: “Me preocupa que mi enfermedad de la piel pueda ser algo grave” (ítem 3) y “Me preocupa que mi enfermedad de la piel empeore” (ítem 13) con un 38% y 42% de las respuestas.

Figura 24.

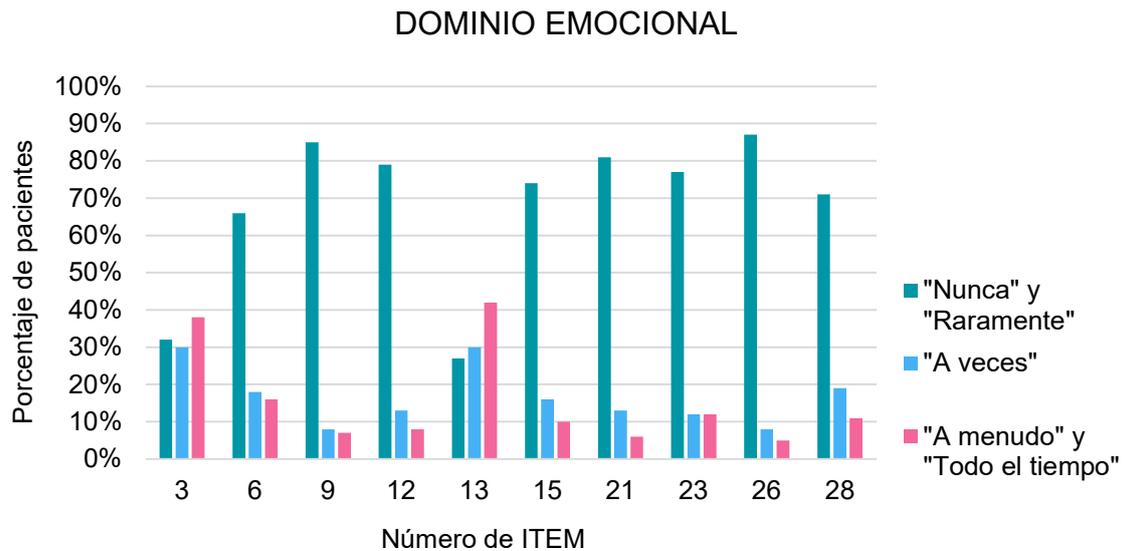


Figura 24: Resultados de las preguntas del dominio emocional.

5.1.2.6.5. Descripción del dominio funcional

Los porcentajes de cada una de las respuestas del Skindex-29 en los ítems del dominio funcional se muestran en la siguiente tabla (Tabla 21).

Ítems del dominio funcional		0	1	2	3	4
2	Mi enfermedad de la piel afecta a mi sueño.	45%	13%	27%	11%	4%
4	Mi enfermedad de la piel dificulta mi trabajo o aficiones.	62%	14%	17%	4%	3%
5	Mi enfermedad de la piel afecta a mi vida social.	67%	12%	14%	6%	1%
8	Tiendo a quedarme en casa debido a mi enfermedad de la piel.	78%	11%	8%	2%	1%
11	Mi enfermedad de la piel afecta a mi relación con las personas queridas.	68%	9%	9%	8%	6%
14	Tiendo a hacer cosas en solitario por culpa de mi enfermedad de la piel.	81%	11%	5%	2%	1%
17	Mi enfermedad de la piel me dificulta mostrar mi afecto.	73%	10%	8%	6%	3%
20	Mi enfermedad de la piel afecta mi relación con los demás.	74%	10%	11%	4%	2%
22	Mi enfermedad de la piel es un problema para las personas que quiero.	76%	7%	8%	7%	3%
25	Mi enfermedad de la piel afecta a mi deseo de estar con gente.	77%	11%	6%	4%	2%
29	Mi enfermedad de la piel interfiere con mi vida sexual.	32%	4%	18%	11%	34%
30	Mi enfermedad de la piel me produce cansancio.	77%	10%	7%	5%	1%

0: Nunca, 1: Raramente, 2: A veces, 3: A menudo, 4: Todo el tiempo

Tabla 21: Porcentajes de las respuestas de los ítems del dominio funcional del Skindex-29.

El ítem que obtuvo mayor repercusión en este dominio y en la totalidad del cuestionario, con un mayor porcentaje de respuestas “Todo el tiempo” fue “Mi enfermedad de la piel interfiere con mi vida sexual” (ítem 29), con un 34% de pacientes, que subía a un 45% si se consideran también las respuestas “a menudo”. En el resto de los ítems las respuestas más frecuentes fueron “nunca” y “raramente”. En la figura 25 se exponen las respuestas agrupadas para cada uno de los ítems.

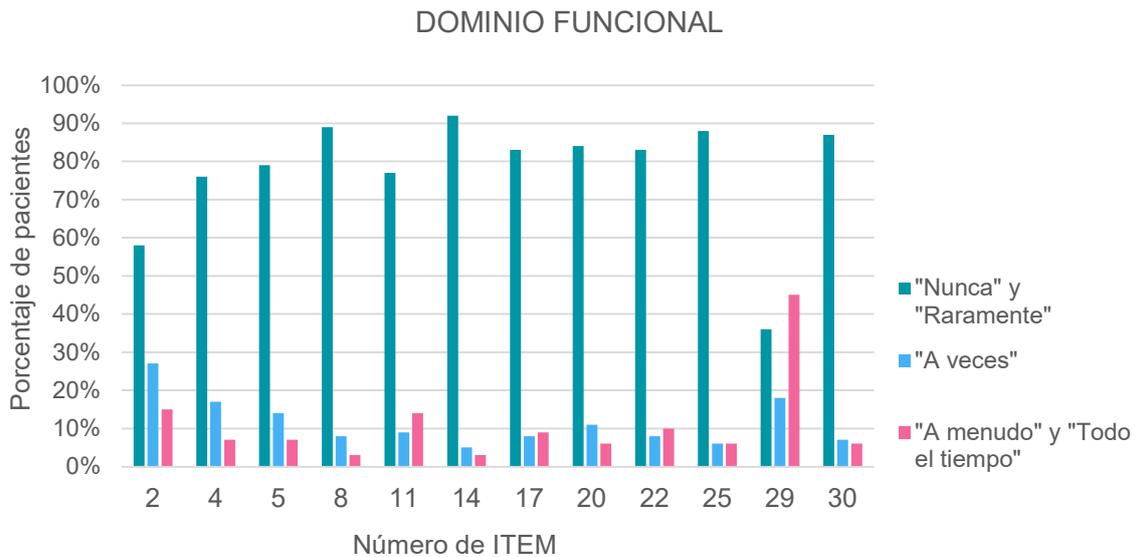


Figura 25: Resultados de las preguntas del dominio funcional.

5.1.2.6.6. Interpretación del Skindex-29

Según la interpretación de los resultados del Skindex-29 descrita por Prinsen et al. (288), en nuestro estudio el LEV tiene un impacto leve (26,67%) de forma global en la CV. El dominio sintomático es el más afectado ya que genera un impacto moderado en estas mujeres (45,56%). En el dominio emocional el impacto es leve (24,40%) mientras que en el funcional no existe (17,41%). Sin embargo, según la interpretación de Nijsten et al. (287) nuestro grupo de estudio el LEV tendría un impacto global moderado en la calidad de vida, con una afectación grave en el dominio sintomático, leve-moderado en el emocional y moderado en el funcional. Tabla 22. Estudiamos el número de mujeres en cada una de las categorías de la afectación de la CV. Tabla 23.

	Global (%)	Sintomático (%)	Emocional (%)	Funcional (%)
Media	26,67	45,56	24,40	17,41
Desviación típica (DS)	17,37	19,40	20,19	18,51
Impacto según Prinsen	Leve	Moderado	Leve	No Impacto
Impacto según Nijsten	Moderado	Grave	Leve-Moderado	Moderado

Tabla 22: Impacto del LEV según las interpretaciones de Prinsen y Nijsten del Skindex-29.

Impacto de la enfermedad	Global n (%)	Sintomático n (%)	Emocional n (%)	Funcional n (%)
No impacto	109 (55,9)	69 (35,4)	117 (60)	128 (65,6)
Leve	24 (12,3)	16 (8,2)	22 (11,3)	28 (14,4)
Moderado	34 (17,4)	43 (22,0)	11 (5,6)	5 (2,6)
Grave	28 (14,4)	67 (34,4)	45 (23,1)	(17,4)

Tabla 23: Porcentajes de las pacientes en cada grupo de gravedad según el impacto de la enfermedad.

5.1.3. Características histológicas de las biopsias

Se revisaron un total de 207 biopsias (92,7% de las pacientes). Todos los casos presentan esclerosis e infiltrado inflamatorio en banda. Se analizaron distintos parámetros histológicos que se recogen en la siguiente tabla (Tabla 24):

Características histológicas	Sí n (%)	No n (%)
Alteraciones epidérmicas		
Atrofia del epitelio	56 (27,1%)	151 (72,9%)
Hiperplasia del epitelio	88 (42,5%)	119 (57,5%)
Hiperqueratosis	205 (99%)	2 (1%)
Cambios en la unión dermoepidérmica		
Degeneración de la capa basal	174 (83,7%)	34 (16,3%)
Queratinocitos necróticos	141 (68,1%)	66 (31,9%)
Alteraciones dérmicas		
Esclerosis/homogeneización del colágeno	207 (100%)	0 (0%)
Infiltrado inflamatorio en banda	207 (100%)	0 (0%)
Edema	68 (32,9%)	139 (67,1%)
Eosinófilos	42 (20,3%)	165 (79,7%)

Tabla 24: Características histológicas de las biopsias de las pacientes con LEV.

Algunos parámetros se estratificaron obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla 25.

Características histológicas	Leve (+)	Moderado (++)	Severo (+++)
Hiperqueratosis	103 (49,8%)	59 (28,5%)	43 (20,8%)
Esclerosis/homogeneización del colágeno	77 (37,2%)	86 (41,5%)	44 (21,3%)
Infiltrado inflamatorio en banda	96 (46,4%)	101 (48,8%)	10 (4,8%)
Queratinocitos necróticos	109 (52,7%)	24 (11,6%)	8 (3,9%)

Tabla 25: Estratificación de parámetros histológicos de las biopsias de LEV.

5.2. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES

5.2.1. Antecedentes familiares de LE y otras variables

No se encontraron diferencias significativas en las medias de edad al diagnóstico ($p=0,942$), en la edad al inicio de los síntomas ($p=0,511$), en el tiempo de retraso diagnóstico ($p=0,158$) o en la presencia de síntomas ($p=0,307$) en función de si las pacientes tenían o no antecedentes familiares.

En cuanto a si las pacientes con antecedentes familiares de LEV tenían una mayor extensión al diagnóstico, un mayor índice de desestructuración de la vulva (cambios involutivos) o mayor gravedad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el grupo de mujeres sin antecedentes familiares. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cada uno de los cambios estructurales valorados individualmente (estenosis, enterramiento del capuchón del clítoris, sinequias).

De las 12 mujeres con lesiones tumorales (VIN o CE) sobre LEV, sólo 3 tenían antecedentes familiares de la enfermedad (25%) mientras que los restantes 9 casos (75%) no los referían. En el grupo de mujeres sin lesiones neoplásicas asociadas se objetivan antecedentes familiares en 18 casos (8,4%). No existen diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,087$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en función de la presencia o no de enfermedad autoinmune asociada ($p=0,809$).

5.2.2. Estado menstrual y demora diagnóstica

Existen diferencias significativas ($p < 0,05$) en el tiempo medio transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta su diagnóstico entre los tres grupos de mujeres según su estado menstrual. La demora fue mayor en mujeres en el periodo fértil, seguida de mujeres postmenopáusicas y por último de niñas. Tabla 26.

Estado menstrual		Demora diagnóstica (meses)
Niña (n=6)	Media	12,67
	Mediana	3,00
	Percentil 25	2
	Percentil 75	19,50
Edad Fértil (n=52)	Media	107,81
	Mediana	42,00
	Percentil 25	12,00
	Percentil 75	174,00
Menopáusica (n=144)	Media	53,91
	Mediana	24,00
	Percentil 25	12,00
	Percentil 75	60,00
Significación estadística (p)		0,005

Tabla 26: Relación entre el estado menstrual y el tiempo de demora diagnóstica.

5.2.3. Presencia de síntomas y edad al diagnóstico

La media de edad al diagnóstico es menor en las pacientes asintomáticas (58,1 años \pm 23.34) que en las que presentan síntomas (60,06 años \pm 15,61), aunque las diferencias no son significativas ($p=0,681$).

Con respecto a cada uno de los síntomas valorados por separado (prurito, escozor, dolor y dispareunia) tampoco se hallaron diferencias significativas salvo en el parámetro escozor ($p=0,036$) en el que la media de edad al diagnóstico es superior en las mujeres que lo padecen (61,90 años) con respecto de las que no lo padecen (57,15 años).

5.2.4. Extensión del LE y edad al diagnóstico, edad al inicio de los síntomas y tiempo de evolución previo al diagnóstico

Existen diferencias significativas ($p < 0,05$) en las medias de edad al diagnóstico y del inicio de los síntomas en los cuadros sólo localizados en vulva con respecto a las formas más extensas con afectación anogenital, pero no en el tiempo de demora diagnóstica. En las formas localizadas en vulva, la edad es menor que en los casos con afectación anogenital.

Extensión		Edad al diagnóstico (años)	Edad al inicio de los síntomas (años)	Demora diagnóstica (meses)
Localizado en vulva (n=114)	Media	56,92	50,71	57,63
	Mediana	56,92	51,67	24
	Percentil 25	48,52	42,5	12
	Percentil 75	68,83	62,58	60
Anogenital (n=112)	Media	62,91	56,38	77,28
	Mediana	66,58	60,25	25
	Percentil 25	54,58	46,83	12
	Percentil 75	73,5	66,17	102
Significación estadística (p)		0,005	0,017	0,404

Tabla 27: Relación entre extensión y la edad al diagnóstico, la edad al inicio de los síntomas y la demora diagnóstica.

5.2.5. Cambios estructurales y edad al diagnóstico

Las pacientes que tienen cambios estructurales secundarios al LEV tienen una edad media al inicio de los síntomas, una media de edad al diagnóstico y un tiempo de demora previo al diagnóstico superior a las pacientes que no los presentan, siendo todas las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabla 28.

Cambios estructurales		Edad al diagnóstico (años)	Edad al inicio de síntomas (año)	Retraso diagnóstico (meses)
No (n=17)	Media	45,02	43,42	18,00
	Mediana	43,00	42,50	13,00
	Desviación típica	17,90	19,08	15,03
	Percentil 25	32,12	27,67	6,00
	Percentil 75	59,50	60,25	24,00
Si (n=210)	Media	61,16	54,54	71,33
	Mediana	64,00	56,04	24,00
	Desviación típica	15,30	16,55	100,11
	Percentil 25	52,92	46,31	12,00
	Percentil 75	72,02	65,58	81,00
Significación estadística (p)		0,000	0,014	0,010

Tabla 28: Relación entre cambios estructurales y la edad al diagnóstico, la edad al inicio de los síntomas y la demora diagnóstica.

Estudiando por separado cada uno de los cambios estructurales, encontramos que existe una correlación significativa y positiva (Rho de Spearman > 0,3) entre la edad al diagnóstico o el tiempo de demora diagnóstica y la gravedad de alguno de estos signos. Es decir, a medida que aumenta la edad al diagnóstico o la demora diagnóstica, mayor es la gravedad de los signos con que se relacionan positivamente. Tabla 29.

Correlaciones de los signos estructurales			Edad al diagnóstico	Demora diagnóstica
Rho de Spearman	Reabsorción del capuchón	Coefficiente de correlación	0,314	0,287
		p	0,000	0,000
	Reabsorción labios menores	Coefficiente de correlación	0,301	0,349
		p	0,000	0,000
	Estenosis	Coefficiente de correlación	0,344	0,241
		p	0,000	0,000
	Enterramiento del clítoris	Coefficiente de correlación	0,337	0,337
		p	0,000	0,000

Tabla 29: Correlaciones significativas y positivas entre edad al diagnóstico, demora diagnóstica y algunos signos estructurales.

5.2.6. Gravedad, edad al diagnóstico y tiempo de demora diagnóstica

Existe una correlación significativa y positiva (Rho de Spearman > 0,3) entre la edad al diagnóstico y la gravedad, es decir, a medida que aumenta la edad de diagnóstico, mayor es la gravedad del cuadro. Del mismo modo, existe una correlación significativa y positiva entre el tiempo de demora diagnóstica y la gravedad, es decir, a medida que aumenta el tiempo de demora, mayor es la gravedad. Tabla 30.

Gravedad		Edad al diagnóstico (años)	Edad al inicio de síntomas (años)	Demora diagnóstica (meses)
Leve (n=24)	Media	48,41	46,98	19,95
	Desviación típica	16,92	17,55	15,07
	Mínimo	6,92	6,67	3
	Máximo	73,75	73,42	55
Moderado (n=88)	Media	57,72	53,71	47,91
	Desviación típica	15,41	16,06	81,11
	Mínimo	3,83	3,33	1
	Máximo	84,83	83,50	480
Grave/Muy Grave (n=115)	Media	64,07	55,19	93,17
	Desviación típica	14,90	17,32	111,59
	Mínimo	4,33	4,17	2
	Máximo	89,83	85,58	480
Significación estadística (p)		0,000	0,068	0,000
Coeficiente de correlación (Rho de Spearman)		0,340	0,128	0,367

Tabla 30: Relación entre gravedad y la edad al diagnóstico, la edad al inicio de los síntomas y la demora diagnóstica.

5.2.7. Sintomatología y extensión

Las pacientes con afectación vulvoanal tienen mayor proporción de síntomas (98,2%) que las pacientes con afectación exclusivamente vulvar (91,2%) de forma significativa ($p < 0,05$). Del mismo modo, la presencia específica de prurito es más frecuente en las pacientes con afectación vulvoanal (92%) que en las que la enfermedad está circunscrita a la vulva (82,5%), de una forma significativa ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto al resto de síntomas (escozor, dolor, dispareunia).

5.2.8. Sintomatología y signos clínicos

Valorando la presencia de síntomas (global e individualmente) y de cada una de las lesiones clínicas morfológicas estudiadas, no se observaron diferencias en la sintomatología según el tipo de lesión presentada por cada paciente (eritema, placas blanco-nacaradas, atrofia, hiperqueratosis, sufusiones hemorrágicas, erosiones-fisuras-úlceras, masa, signos de rascado o melanosis), excepto en la mayor proporción de escozor en las mujeres que presentan eritema y atrofia. Las mujeres con eritema presentan escozor en un 67% (n=73) mientras que las que no lo tienen presentan este síntoma en un 51,7% (n=61) ($p<0,05$). Las mujeres con atrofia tienen escozor en un 62,7% (n=116) con respecto al 42,9% (n=18) en las que no presentan atrofia ($p<0,05$).

Las pacientes con cambios estructurales tenían síntomas en el 95,2% de los casos (n=200) mientras que las que no tenían estos cambios presentaba síntomas en el 88,2% (n=15). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,223$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la presencia de cada síntoma de forma individual en función de la presencia de cambios estructurales vulvares.

No existen diferencias significativas en función de los diferentes estadios de gravedad y la existencia o no de síntomas globales ni de forma individual (prurito, escozor, dispareunia, dolor).

5.2.9. Lesiones clínicas características y gravedad

De los parámetros clínicos estudiados, se han encontrado diferencias significativas entre los grados de gravedad y la presencia de eritema, atrofia, hiperqueratosis, liquenificación por rascado, hiperpigmentación vulvar y erosiones, de modo que, en los casos más graves, es mayor la frecuencia de dichas características. Tabla 31.

Lesiones Clínicas		Gravedad								p
		Leve		Moderado		Grave/Muy Grave		Total		
		N	%	N	%	N	%	N	%	p
Eritema	No	18	75,0%	59	67,0%	41	35,7%	118	52,0%	0,000
	Si	6	25,0%	29	33,0%	74	64,3%	109	48,0%	
	Total	24	100,0%	88	100,0%	115	100,0%	227	100,0%	
Placas blancas	No	2	8,3%	4	4,5%	9	7,8%	15	6,6%	0,607
	Si	22	91,7%	84	95,5%	106	92,2%	212	93,4%	
	Total	24	100,0%	88	100,0%	115	100,0%	227	100,0%	
Atrofia	No	20	83,3%	21	23,9%	1	0,9%	42	18,5%	0,000
	Si	4	16,7%	67	76,1%	114	99,1%	185	81,5%	
	Total	24	100,0%	88	100,0%	115	100,0%	227	100,0%	
Hiperqueratosis	No	21	87,5%	72	81,8%	74	64,3%	167	73,6%	0,028
	Si	3	12,5%	16	18,2%	41	35,7%	60	26,4%	
	Total	24	100,0%	88	100,0%	115	100,0%	227	100,0%	
Sufusión	No	22	91,7%	66	75,0%	88	76,5%	176	77,5%	0,208
	Si	2	8,3%	22	25,0%	27	23,5%	51	22,5%	
	Total	24	100,0%	88	100,0%	115	100,0%	227	100,0%	
Erosión	No	20	83,3%	58	65,9%	60	52,2%	138	60,8%	0,008
	Si	4	16,7%	30	34,1%	55	47,8%	89	39,2%	
	Total	24	100,0%	88	100,0%	115	100,0%	227	100,0%	
Liquenificación por rascado	No	23	95,8%	51	58,0%	68	59,1%	142	62,6%	0,002
	Si	1	4,2%	37	42,0%	47	40,9%	85	37,4%	
	Total	24	100,0%	88	100,0%	115	100,0%	227	100,0%	
Hiperpigmentación	No	24	100,0%	72	81,8%	87	75,7%	183	80,6%	0,022
	Si	0	0,0%	16	18,2%	28	24,3%	44	19,4%	
	Total	24	100,0%	88	100,0%	115	100,0%	227	100,0%	

Tabla 31: Relación entre las lesiones características del LEV y su gravedad.

5.2.10. Cambios estructurales y gravedad

En todos los casos la presencia de cambios estructurales fue más frecuente de forma significativa en los pacientes con mayor gravedad. Tabla 32.

Cambios Estructurales		Gravedad								p
		Leve		Moderado		Grave/Muy Grave		Total		
		N	%	N	%	N	%	N	%	p
Cambios estructurales	No	17	70,8%	0	0,0%	0	0,0%	17	7,5%	0,000
	Si	7	29,2%	88	100,0%	115	100,0%	210	92,5%	
Reabsorción de labios menores	No	22	91,7%	12	13,6%	2	1,7%	36	15,9%	0,000
	Parcial	2	8,3%	67	76,1%	18	15,7%	87	38,3%	
	CT/Total	0	0,0%	9	10,2%	95	82,6%	104	45,8%	
Reabsorción capuchón del clítoris	No	24	100,0%	38	43,2%	7	6,1%	69	30,4%	0,000
	Parcial	0	0,0%	45	51,1%	38	33,0%	83	36,6%	
	CT/Total	0	0,0%	5	5,7%	70	60,9%	75	33,0%	
Enterramiento del clítoris	No	23	95,8%	23	26,1%	5	4,3%	51	22,5%	0,000
	Parcial	1	4,2%	51	58,0%	28	24,3%	80	35,2%	
	CT/Total	0	0,0%	14	15,9%	82	71,3%	96	42,3%	
Sinequias	No	19	79,2%	12	13,6%	0	0,0%	31	13,7%	0,000
	Si	5	20,8%	76	86,4%	115	100,0%	196	86,3%	
Sinequia labios	No	21	87,5%	33	37,5%	72	62,6%	126	55,5%	0,000
	Si	3	12,5%	55	62,5%	43	37,4%	101	44,5%	
Sinequia anterior	No	21	87,5%	24	27,3%	6	5,2%	51	22,5%	0,000
	Si	3	12,5%	64	72,7%	109	94,8%	176	77,5%	
Sinequia posterior	No	23	95,8%	75	85,2%	63	54,8%	161	70,9%	0,000
	Si	1	4,2%	13	14,8%	52	45,2%	66	29,1%	
Estenosis	No	24	100,0%	59	67,0%	9	7,8%	92	40,5%	0,000
	Parcial (<2/3)	0	0,0%	28	31,8%	74	64,3%	102	44,9%	
	Grave (≥2/3)	0	0,0%	1	1,1%	32	27,8%	33	14,5%	

CT: Casi total.

Tabla 32: Relación entre los cambios estructurales del LEV y su gravedad.

5.2.11. Neoplasias asociadas y edad al diagnóstico, edad al inicio de los síntomas y demora diagnóstica

Las pacientes con neoplasias asociadas a LEV tienen una media de edad al diagnóstico y una demora diagnóstica mayores que las que no las desarrollan y una edad media de inicio de los síntomas menor. Sin embargo, las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas. Tabla 33.

Neoplasias asociadas a LE		Edad al diagnóstico (años)	Edad al inicio de síntomas (año)	Retraso diagnóstico (meses)
No	Media	59,49	53,88	62,95
	Mediana	63,25	56,00	24,00
	DS	16,07	16,95	92,60
	Percentil 25	51,42	43,75	12,00
	Percentil 75	71,33	65,58	65
VIN o CEC	Media	68,24	49,82	177,75
	Mediana	67,92	44,25	210,00
	DS	13,66	17,71	148,71
	Percentil 25	54,67	35,94	15,00
	Percentil 75	81,56	60,73	330,00
Significación estadística (p)		0,066	0,508	0,065

Tabla 33: Relación entre neoplasias asociadas a LEV y la edad al diagnóstico, la edad al inicio de los síntomas y la demora diagnóstica.

5.2.12. Sintomatología y neoplasias asociadas

No existen diferencias significativas en la existencia o no de sintomatología y la presencia de neoplasias asociadas. Tabla 34.

Asociación a Neoplasias		Síntomas	Prurito	Escozor	Dolor	Dispareunia
No	No	10 (4,7%)	27 (12,6%)	88 (40,9%)	167 (77,7%)	48 (22,3%)
	Si	205 (95,3%)	188 (87,4%)	127 (59,1%)	48 (22,3%)	167 (77,7%)
	Total	215 (100%)	215 (100%)	215 (100%)	215 (100%)	215 (100%)
VIN o CEC	No	2 (16,7%)	3 (25%)	5 (41,7%)	6 (50%)	4 (33,33%)
	Si	10 (83,3%)	9 (75%)	7 (58,3%)	6 (50%)	8 (66,7%)
	Total	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
Significación estadística (p)		0,126	0,201	1,000	0,390	0,478

Tabla 34: Relación entre sintomatología y neoplasias asociadas a LEV.

5.2.13. Lesiones clínicas características y neoplasias asociadas

Se han encontrado diferencias significativas entre las pacientes que desarrollaron alguna complicación neoplásica y las que no en dos parámetros clínicos como son la presencia de hiperqueratosis y la de masa, de forma que ambas son más frecuentes entre las pacientes con presencia de neoplasias. Tabla 35.

Neoplasias asociadas a LE	Hiperqueratosis clínica			Masa		
	Sí	No	Total	Sí	No	Total
No	51 (23,7%)	164 (76,3%)	215 (100%)	0 (0%)	215 (100%)	215 (100%)
VIN o CEC	9 (75%)	3 (25%)	12 (100%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	12 (100%)
Total	60 (26,4%)	167 (73,6%)	227 (100%)	5 (2,2%)	222 (97,8%)	227 (100%)
Significación estadística (p)	0,000			0,000		

Tabla 35: Relación entre lesiones características y neoplasias asociadas a LEV.

5.2.14. Neoplasias y gravedad

Existen diferencias significativas entre los grupos. En los casos más graves, es más frecuente la aparición de complicaciones neoplásicas. Tabla 36.

Neoplasias asociadas a LE	Gravedad							
	Leve		Moderado		Grave/Muy Grave		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
NO	24	100,0%	87	98,9%	104	90,4%	215	94,7%
VIN o CEC	0	0,0%	1	1,1%	11	9,6%	12	5,3%
Total	24	100,0%	88	100,0%	115	100,0%	227	100,0%
Significación estadística (p)	0,014							

Tabla 36: Relación entre gravedad y neoplasias asociadas a LEV.

5.2.15. Enfermedades asociadas y síntomas, gravedad y neoplasias asociadas

No existen diferencias significativas en cuanto a la sintomatología, la gravedad del LEV o la aparición de neoplasias asociadas entre las pacientes que padecen alguna enfermedad autoinmune concomitante. Tampoco se han observado diferencias en las mujeres que presentan simultáneamente un cuadro de liquen plano con respecto a las que no lo padecen.

5.2.16. Gravedad y calidad de vida

No se encontraron diferencias significativas de las medias ponderadas globales, sintomática, emocional o funcional con respecto a la gravedad de las pacientes.

5.2.17. Parámetros histológicos y otras variables

No se observaron asociaciones significativas entre los distintos parámetros histológicos estudiados (atrofia del epitelio, hiperplasia del epitelio, hiperqueratosis histológica, edema, degeneración de la basal, queratinocitos necróticos y eosinófilos) y la edad al diagnóstico, la edad al inicio de los síntomas

ni la mayor o menor demora diagnóstica. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros histológicos y los síntomas de las pacientes (globales ni individualmente), la gravedad del LE ni con la presencia de neoplasias asociadas.

Sin embargo, sí se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre hiperplasia del epitelio y algunas lesiones clínicas características (tabla 37) y entre atrofia del epitelio y lesiones por rascado (tabla 38).

Histología		Hiperplasia del epitelio			Significación estadística (p)
		No	Sí	Total	
Hiperqueratosis clínica	No	95 (80%)	54 (60%)	149 (70%)	0,011
	Si	24 (20%)	34 (40%)	58 (30%)	
	Total	119 (100%)	88 (100%)	207 (100%)	
Liquenificación por rascado	No	83 (70%)	44 (50%)	127 (60%)	0,04
	Si	36 (30%)	44 (50%)	80 (40%)	
	Total	119 (100%)	88 (100%)	207 (100%)	
Sufusión hemorrágica	No	84 (70%)	75 (90%)	159 (80%)	0,014
	Si	35 (30%)	13 (10%)	48 (20%)	
	Total	119 (100%)	88 (100%)	207 (100%)	
Fisuras	No	106 (90%)	69 (80%)	175 (80%)	0,036
	Si	13 (10%)	19 (20%)	32 (20%)	
	Total	119 (100%)	88 (100%)	207 (100%)	

Tabla 37: Relaciones estadísticamente significativas entre hiperplasia del epitelio en la biopsia y algunas características clínicas del LEV.

Histología		Atrofia del epitelio			Significación estadística (p)
		No	Sí	Total	
Liquenificación por rascado	No	86 (60%)	41 (70%)	127 (60%)	0,033
	Si	65 (40%)	15 (30%)	80 (40%)	
	Total	151 (100%)	56 (100%)	207 (100%)	

Tabla 38: Relación entre atrofia del epitelio en la biopsia y signos por rascado.

6. DISCUSIÓN

El LEV es una dermatosis inflamatoria crónica y recidivante, poco frecuente y poco conocida en nuestro medio, tanto para las mujeres que lo sufren como para muchos profesionales sanitarios no especializados. El retraso diagnóstico y el tratamiento incorrecto del cuadro pueden llevar a la aparición de complicaciones importantes como son las alteraciones arquitecturales vulvares irreversibles (con la posible alteración funcional consecuente), la afectación de la calidad de vida de estas mujeres y el aumento del riesgo de carcinoma epidermoide vulvar. Es importante destacar la importancia de la existencia de una consulta especializada en patología dermatológica de la vulva para conseguir un diagnóstico precoz y un manejo estrecho y activo de estas pacientes. El LEV es una de las patologías más frecuentes en estas unidades, representando al menos el 10% de los nuevos casos (24). Son fundamentales tanto la instauración de un tratamiento de mantenimiento de por vida tras la remisión inicial del cuadro, como el seguimiento por un profesional experimentado con la finalidad de evitar su progresión y sus complicaciones, sobre todo, la aparición de carcinoma epidermoide (111).

Las características clínicas e histopatológicas del LEV han sido descritas en la literatura (36, 39, 173, 186, 196, 289-293) pero los estudios descriptivos que valoren todos los aspectos de la enfermedad y sus posibles asociaciones son escasos, y en nuestro medio, casi inexistentes. Uno de los trabajos que estudian el LE fue publicado en el año 2006 por Sánchez-Largo et al. (35) y describe los datos clínicos y epidemiológicos (localización de las lesiones, tiempo de evolución hasta la consulta, complicaciones en el momento del diagnóstico, tratamiento instaurado y evolución) de 111 pacientes con confirmación histológica de LE. En este caso se incluyeron tanto hombres (44,1%) como mujeres (55,9%) y tanto, localización genital (88,3% de los casos), como extragenital (11,7% de los casos). Concluyen que las mujeres consultan con mayor tiempo de evolución, que las complicaciones estenóticas se dan en el 45% de los pacientes al diagnóstico (siendo más frecuentes en edad más avanzada) y que el 84,7% sigue una buena evolución clínica, siendo el corticoide tópico el tratamiento más frecuentemente pautado (98,2%).

Nuestro trabajo es el primer estudio descriptivo en nuestro medio de pacientes con LEV en el que se recogen de forma detallada sus características demográficas, clínicas e histológicas, así como la relación de esta entidad con otras enfermedades y el impacto que tiene sobre la calidad de vida de las mujeres que lo padecen.

6.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

6.1.1. Tiempos de inicio, diagnóstico y demora diagnóstica

El LEV se ha descrito en todos los grupos de edad, aunque habitualmente la edad media de aparición de la enfermedad oscila entre los 45 y los 55 años y sigue una distribución bimodal con dos picos de incidencia, uno en la niñez y otro en el periodo postmenopáusico (31, 38, 47, 189).

La edad media de inicio de los síntomas de LEV referido por nuestras pacientes es de 53,72 años. La edad media al diagnóstico es de 59,95 años. El 63,90% de los casos aparecen en mayores de 50 años y el 71,8% en mujeres postmenopáusicas. Sólo un 24,3% de las pacientes son mujeres en el periodo de edad fértil y un 2,6% de los casos niñas premenárquicas.

Por lo tanto, y de acuerdo con lo descrito en la literatura, en nuestro estudio encontramos casos en todos los grupos de edad, si bien predominan en la peri o postmenopausia. Con este dato se vuelve a resaltar el hecho de que siempre debemos estar abiertos a su posibilidad diagnóstica y se confirma el pico postmenopáusico característico de inicio de la enfermedad.

Los datos de edad media de presentación y de diagnóstico son similares a otras series (35, 120, 173, 217, 290-292). Algunos estudios han señalado una edad de comienzo ligeramente más temprana comparada con la de nuestro trabajo (36, 289). En el estudio realizado sobre 355 mujeres por Meyrick Thomas et al. (289) el 42% de los casos tenían lugar en mujeres en sus años reproductivos (el 49% en mujeres postmenopáusicas) y más recientemente, en un estudio realizado por Yang et al. en China, los datos son más discordantes y aproximadamente el 75% de las mujeres se encontraban en su período de edad fértil con una edad media de 33,5 años (3-69,5). Sin embargo, se trata del único trabajo con estas características (293).

En nuestro estudio, si bien se cumplen las características generales demográficas de edad, hemos de tener en cuenta algunas consideraciones. Aunque hayamos colaborado de forma estrecha con la unidad de dermatología pediátrica de nuestro servicio y se hayan recogido todos los casos de LEV infantil biopsiados, el hecho de no incluir pacientes sin confirmación histológica puede habernos llevado a no considerar algunos casos en niñas.

Uno de los grandes problemas y retos de mejora en esta enfermedad es el considerable retraso diagnóstico que existe en la mayoría de los casos, que en general se atribuye, bien al retraso en la consulta por parte de las pacientes (negación, vergüenza, tabú, miedo...) o bien al retraso en la detección por parte de los profesionales sanitarios. En nuestras pacientes ha existido una considerable demora diagnóstica después del inicio de los síntomas con un tiempo medio de aproximadamente 5,62 años, llegando a los 40 años en el caso de mayor tiempo de evolución. Este problema es algo generalizado ya que la mayoría de los estudios que recogen esta variable muestran datos similares que oscilan entre los 3 y los 6 años (36, 120, 173, 186, 292). En nuestro entorno, Sánchez-Largo et al. obtuvieron un tiempo medio hasta la consulta de 19,29 meses (1,6 años) siendo las mujeres las que consultaban más tardíamente que los hombres (35). Siempre debe considerarse la posibilidad de sesgos ya que al tratarse de un estudio retrospectivo los datos se basan en el recuerdo que tienen las pacientes del inicio del cuadro, y teniendo en cuenta la existencia de casos asintomáticos, puede ser incluso mayor. También existe la posibilidad de que casos sencillos y claros sean diagnosticados antes y no remitidos a nuestra unidad. En el estudio de una parte del subgrupo infantil (294) (n=10), la edad media de aparición de la clínica fueron los 5 años y la edad media al diagnóstico los 6,8 años, resultados que concuerdan con otras series (44) pero con una demora diagnóstica menor (media de 9,4 meses) que la publicada de 1,3 años (133, 295) y 1,6 años (279). En cualquier caso, el tiempo de demora es menor que en las mujeres adultas, probablemente debido a la consulta más precoz por parte de los padres (mediana 3 meses de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico). Por otra parte, en nuestras pacientes existen diferencias significativas en el tiempo de evolución previo al diagnóstico, es decir, en el tiempo de demora diagnóstica, según el estado menstrual de las pacientes.

Sorprende el hecho de que el mayor tiempo de demora sea en mujeres fértiles (mediana 42 meses). Probablemente pueda deberse a que en este grupo de edad se piensa menos en esta entidad y por lo tanto pueda existir más retraso en el diagnóstico. También puede deberse a que consulten más tarde al atribuir los síntomas a otras causas. Si comparamos las edades de inicio del cuadro y de su diagnóstico, se puede observar que, en mujeres más jóvenes, el porcentaje de las que inician los síntomas es mayor que el de mujeres que se diagnostican de LEV. A partir del intervalo de 50-59 años, el porcentaje de mujeres que refieren iniciar sus síntomas y que se diagnostican es similar, y en edades más avanzadas, el porcentaje de pacientes que se diagnostican es mayor que el de mujeres que inician la sintomatología.

6.1.2. Motivo de consulta

El motivo de consulta más frecuente por el que las pacientes acudieron o fueron remitidas a nuestra unidad lo constituyó el prurito vulvar, síntoma principal de la enfermedad, en un 56,8% de los casos (n=129).

Sin embargo, cabe destacar que el 12,3% de los casos (n=28) y como segunda causa de consulta, nos encontramos con la derivación por el hallazgo casual del cuadro en una exploración rutinaria. Esto puede representar una pequeña aproximación a la dimensión de posibles casos asintomáticos que pueden quedar sin diagnóstico. A pesar de ello en muchas ocasiones ocurre lo contrario, pacientes con síntomas que, tras ser exploradas, no son diagnosticadas.

Otros motivos reseñables fueron la derivación para el seguimiento de un LEV ya diagnosticado, la coexistencia de varios síntomas simultáneos, el escozor y la dispareunia junto con otros más ocasionales como la aparición de grietas de repetición, el sangrado o la sequedad. Por lo tanto, se verificaría que, aunque el prurito es el motivo de consulta más frecuente, a veces son otras las causas que llevan a las mujeres a consultar y que, por tanto, es siempre básica una buena exploración física que permita el diagnóstico de LEV.

6.1.3. Procedencia de las pacientes y diagnóstico de sospecha

Es interesante conocer el modo en el que nuestras pacientes fueron remitidas o acudieron a nuestra unidad ya que existen pocos trabajos que reflejen el acceso de las mujeres a las unidades de patología vulvar. La mayoría de las pacientes fueron remitidas desde Ginecología (55,5%) seguido de Dermatología y Urgencias en un 21,1% y 15% respectivamente. Esto podría reflejar el grupo de profesionales al que acuden estas pacientes o al que los médicos de Atención Primaria las remiten de forma inicial. Cabe destacar el hecho de que tratándose de una patología crónica con un tiempo de evolución largo previo al diagnóstico en la mayoría de las ocasiones, muchas de ellas acudan a los servicios de Urgencias. Probablemente esto se pueda deber a que consulten en momentos de reagudización o empeoramiento graves cuando ya los síntomas superan al miedo o a los tabúes.

En un estudio retrospectivo de los patrones de derivación realizado en una clínica especializada en patología vulvar donde se revisaron un total de 200 casos (30), la mayoría de las pacientes fueron remitidas por sus médicos de Atención Primaria (77%) y en una menor proporción por ginecólogos (11%), dermatólogos (9%) y otros (3%). En nuestro caso, al ser una unidad de referencia en un hospital terciario, los médicos de Atención primaria no pueden remitirlas en primera instancia y por ello cambia el patrón.

De las mujeres que se remitieron a nuestra consulta, sólo el 26,9% había sido previamente diagnosticadas, aunque en un 17,6% adicional se consideraba el LEV entre las posibilidades diagnósticas (45,5% en total). Sin embargo, sorprende el hecho de que las pacientes sí habían realizado tratamiento, bien pautado o bien autoinstaurado, en un 72,7% de los casos (n=165). De los tratamientos utilizados destacaba el uso de diferentes productos hidratantes específicos (52,9%), corticoide tópico (28%), antifúngico tópico (23,6%) y estrógeno tópico (20,4%). Es llamativo el hecho de que frecuentemente las pacientes acudan a nuestra consulta con la relación de todos los productos que han utilizado, en ocasiones múltiples y no eficaces, cuando si se diagnostica de forma correcta, el tratamiento suele ser muy eficaz en la mayoría de los casos.

La patología vulvar se puede presentar en varias especialidades y suele ser un reto diagnóstico y terapéutico. En las clínicas especializadas, el LE es la dermatosis vulvar más frecuentemente valorada (29, 30). Al igual que en nuestras pacientes, en los estudios realizados en alguno de estos centros, el diagnóstico de sospecha inicial se estableció en menos de la mitad de los casos (45,5%) confirmándose posteriormente en un 72,5% de los mismos. Del mismo modo, en estos trabajos, en la mayoría de las ocasiones no se había iniciado un tratamiento apropiado. En un estudio realizado por Virgili et al. (186) se encontró que aproximadamente el 70% de las pacientes habían seguido tratamiento médico o no farmacológico antes de acudir a su unidad. Los más frecuentemente utilizados habían sido los corticoides tópicos (33,8% de los pacientes tratados), seguidos de emolientes (29,1%), agentes antimicóticos (10%) o antibióticos tópicos (5%). En nuestro grupo fue mayor el porcentaje de pacientes que habían sido tratadas con emolientes o antifúngicos tópicos de forma no apropiada.

El bajo porcentaje de diagnóstico de sospecha inicial, los tratamientos inapropiados y el retraso en el diagnóstico del cuadro son todos datos que revelan, de nuevo, la necesidad de una mayor formación en patología vulvar. Consideramos que podría ser útil instaurar programas de formación para médicos de Atención Primaria y otros colectivos implicados en esta patología como matronas y fisioterapeutas, que exploran un gran número de mujeres en su práctica habitual, y cuya labor podría ser interesante a la hora de detectar precozmente posibles casos y derivarlos para que tengan una atención y tratamiento adecuados. Del mismo modo, se podrían llevar a cabo campañas de información a las pacientes y a la población, no de forma específica, pero sí para conseguir vencer esos miedos y tabúes y explicar que ante síntomas cutáneos vulvares debe consultarse al dermatólogo. El objetivo de ambas medidas sería el diagnóstico y tratamiento precoces para evitar la progresión de la enfermedad y las alteraciones cicatriciales irreversibles, así como el riesgo de aparición de CEV.

6.1.4. Antecedentes familiares

De las 227 pacientes diagnosticadas, 22 (9,7%) conocían la existencia de miembros familiares afectados por el LEV. Esta asociación estaría en consonancia con lo descrito en la mayoría de los estudios, con porcentajes que oscilan entre un 5% (120, 186, 292) y un 12% (31, 49, 63), llegando a sugerir en alguno de los trabajos que el riesgo de tener un familiar afecto puede llegar a un 38,6% (63, 296). Del mismo modo, en un estudio realizado en niñas con LE, también se encontró una historia familiar de LE en un mínimo del 17% de los casos (44), sugiriendo todos estos trabajos la existencia de una susceptibilidad genética. Para algunos autores este factor se encontraba infraestimado ya que hasta el año 2009 sólo se habían comunicado 37 casos familiares en la literatura. Atribuían este hecho al desconocimiento de la enfermedad relacionado con el estigma social asociado a las patologías que afectan al área genital (49). Con la finalidad de determinar la verdadera importancia del factor familiar en el LE se llevó a cabo en Oxford en el año 2010 un extenso estudio de cohortes observacional retrospectivo. Este trabajo proporciona datos de una larga cohorte de pacientes con LE, donde al menos un 11% de las 1052 mujeres estudiadas tienen una historia familiar positiva y demuestran una susceptibilidad genética al LE con un posible patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta (49). Nuestros datos reforzarían la idea de que se trata de una enfermedad con cierto componente genético y apoyaría las recomendaciones de que todas las pacientes con un diagnóstico confirmado de LE deberían conocer la posibilidad de que miembros de su familia también estén afectados y se debería estudiar a todos aquellos con síntomas (188). En nuestra experiencia esto es especialmente interesante ya que se han diagnosticado algunos casos en familiares acompañantes en la consulta tras explicar este dato y reforzaría la importancia de informar de forma adecuada a las pacientes.

En nuestro estudio, los casos de pacientes que tenían antecedentes familiares no asociaron un inicio más precoz de los síntomas, una menor edad al diagnóstico ni un menor retraso diagnóstico. Esto contrasta con otros estudios que han demostrado que una historia familiar positiva determina un inicio más precoz de los síntomas (292). Esta diferencia podría explicarse por el hecho de que en el trabajo de Virgili et al. se incluyeron tanto hombres como mujeres con

liquen genital (392 mujeres, 337 hombres) y el inicio de los síntomas y el diagnóstico suele ser más precoz en los casos masculinos (4). Del mismo modo, una historia familiar positiva tampoco se asoció con mayor extensión, gravedad clínica o de los síntomas, de forma similar a lo descrito por otros trabajos recientes (186).

Existen estudios donde se ha determinado que el cáncer de vulva es más frecuente entre las pacientes que tenían antecedentes familiares de LE de forma estadísticamente significativa y sugieren que la predisposición genética estaría asociada con una susceptibilidad aumentada de progresión a malignidad (49, 296). La acumulación de casos de cáncer en casos familiares justificaría el estudio de estos pacientes para conseguir un diagnóstico precoz de esta entidad (296). En nuestro estudio, a diferencia de estos trabajos, mientras que un 25% (3/12) de los casos de lesiones neoplásicas (VIN y CEV) tenían antecedentes familiares, un 75% (9/12) no los refieren por lo que no podemos confirmar esta asociación con nuestros datos.

6.1.5. Seguimiento y tratamiento inicial

En nuestra consulta, el tratamiento inicial más frecuentemente instaurado fueron los corticoides tópicos en un 97,8% de los casos (en un 88,99% del total de casos fue propionato de clobetasol al 0,05%), seguido de los inmunomoduladores tópicos (10 pacientes), el tratamiento sistémico y la cirugía (sólo en 2 pacientes cada uno de ellos). En este caso se demuestra como en nuestra serie en casi la totalidad de las pacientes se emplea el que es considerado el tratamiento de elección, los corticoides tópicos de alta potencia. Estos resultados coinciden con los de otro de los estudios de nuestro medio donde se instauró el tratamiento con propionato de clobetasol en el 98,2% de los casos (35). Múltiples trabajos ya han confirmado que se trata de un tratamiento altamente eficaz y seguro en esta enfermedad (173, 187, 218, 243), si bien existe variabilidad en las tasas de remisión obtenidas, con datos que oscilan entre el 60% y el 95% (36, 47, 172, 187, 220). En nuestro trabajo no se valora la respuesta a los diferentes tratamientos, pero, en un futuro, planteamos la posibilidad de realizar otros estudios entre nuestras pacientes que valoren la efectividad del tratamiento, los cambios que este produce en las manifestaciones clínicas de la enfermedad, en

la calidad de vida y en los patrones histológicos, así como si existen diferencias de respuesta al mismo según la gravedad de los casos.

Posteriormente el tratamiento de mantenimiento una vez controlado el brote se mantuvo en un 70,93% (161 casos). No se dispone de los datos estratificados por el año de evaluación de las pacientes. En la actualidad el porcentaje de las pacientes que tienen instaurado un tratamiento de mantenimiento probablemente sea superior, aunque es difícil conseguir su cumplimiento cuando las pacientes han mejorado y están asintomáticas o paucisintomáticas. En este punto cabe destacar que el trabajo llevado a cabo por Lee et al. en 2015 (173) ha sido uno de los más importantes en el campo del LEV en los últimos años y ha supuesto un cambio en el manejo a largo plazo en la práctica diaria. En este estudio se demostró que el tratamiento a largo plazo, incluso en casos asintomáticos, reduce el riesgo de cáncer además de los ya conocidos efectos sobre el control de síntomas y las alteraciones cicatriciales.

En cuanto a la tolerancia a los inmunomoduladores, en 136 pacientes se utilizó en algún momento del seguimiento un inmunomodulador tópico (tacrolimus o pimecrolimus). En 45 de los casos (33,1%) se suspendió por mala tolerancia. Es conocido este efecto secundario de los inmunomoduladores que en ocasiones obliga a suspender el tratamiento y en nuestra práctica diaria es bastante frecuente tal y como demuestran los datos. Es importante explicarlo de forma concisa previamente, detallar la cantidad a utilizar, y la posibilidad de que este efecto disminuya con el tiempo de uso.

El número de pacientes que precisaron cirugía en algún momento de la evolución fue de 19 (8,37%). En 11 de ellas la cirugía tuvo un objetivo oncológico mientras que en 7 (3,08%) el motivo principal fueron las correcciones de las complicaciones estructurales (cleisis o sinequias) y en una de ellas la extirpación de una lesión hiperqueratósica persistente. Las indicaciones siguen las referidas en la literatura, donde el principal motivo de cirugía en mujeres con LEV son las complicaciones, bien el tratamiento de las lesiones malignas, o bien la corrección de alteraciones estructurales cicatriciales importantes que pueden comprometer la funcionalidad o producir dispareunia (estenosis del introito vaginal, adherencias o sinequias de los labios, fisuras recurrentes del epitelio vulvar en

la horquilla posterior, fimosis del clítoris, pseudoquiste esmegmático, estenosis uretral o infecciones de orina recurrentes) (4, 47, 243). Es básica la colaboración con otras especialidades y el trabajo multidisciplinar.

6.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

6.2.1. Descripción de los síntomas en las mujeres con LEV

La mayoría de las pacientes de nuestra población presentaba síntomas relacionados con la enfermedad (94,7%) siendo el porcentaje de mujeres asintomáticas de un 5,3%. Así, nuestro estudio coincide con la mayoría de los estudios existentes, donde el LEV se describe como una entidad sintomática. En nuestro caso, en 28 mujeres (12,3%) la sospecha diagnóstica inicial fue casual durante una exploración rutinaria y, sin embargo, sólo 12 pacientes del total referían encontrarse asintomáticas. Este hecho podría reflejar la dificultad que tienen algunas mujeres para consultar. La tasa real de LEV asintomático es desconocida y difícil de estimar ya que los síntomas son habitualmente el motivo que lleva a consultar a estas mujeres (115, 186). Las cifras de casos asintomáticos son variables y oscilan entre un 1% (36) y el 7-10% (196) según diferentes fuentes consultadas. Nuestros datos, con un 5,3% de los casos, son algo más elevados que los hallados en los estudios descriptivos más recientes que han encontrado tasas bajas de pacientes asintomáticas. Así, Virgili et al. (186) refieren un 1,8% de pacientes asintomáticas, Yang et al. (293) un 1,6% y Lee et al. (173) un 3,2%, Sin embargo, por otro lado, algunos autores señalan que más de 1/3 de los casos son asintomáticos (2, 28), por lo que nuestros datos entrarían dentro de las cifras habitualmente descritas.

Según algunos autores, los casos asintomáticos tendrían mayor riesgo de llegar a estadios tardíos o más graves de la enfermedad. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grados de gravedad y la existencia o ausencia de síntomas.

Dentro de los síntomas, y coincidiendo con lo descrito en la literatura, el más frecuentemente referido por nuestra población fue el prurito (85,9%). El porcentaje de mujeres que lo padecen es similar a estudios previos, donde oscila entre 83% y 95,8% (5, 36, 111, 120, 186, 291, 293, 297). Del mismo modo y

también de forma análoga a lo publicado con anterioridad, la mayoría de las pacientes refirieron escozor (56,8%) y dolor (22,5%), casi siempre relacionado con fisuras, erosiones o complicaciones (293). Un 54,6% de nuestras pacientes refirió dispareunia. Teniendo en cuenta que en un 22,5% este dato no era valorable, bien porque las mujeres no tenían relaciones sexuales o bien porque el dato era desconocido, las molestias en las relaciones sexuales podrían afectar al 70,45% de las mujeres sexualmente activas. Son varios los trabajos que han referido el impacto negativo del LEV en la función sexual. Lee et al. (173) afirman que 311 de las 414 mujeres con LEV sexualmente activas de su estudio (75,1%) experimentaron dispareunia, Virgili et al. (186) refirieron que en su población aparecía en el 63,6% de las mujeres donde era pertinente su valoración y Yang et al. (293) aseguraron que aproximadamente la mitad de sus pacientes la sufrían. Otros estudios, sin embargo, encuentran tasas más bajas, como un 22% (120) o un 11,5% (297). Nuestros datos reafirmarían la enorme afectación de la vida sexual que tiene el LEV, y el reto que supone para los dermatólogos su abordaje. Otro dato importante que destacar es que la dispareunia sólo representa el 2,2% de los motivos de consulta iniciales, mientras que luego en el interrogatorio dirigido un 54,6% de las pacientes refiere molestias en las relaciones sexuales. Podría ser un indicativo de la importancia de la relación médico-paciente en estas consultas y de la influencia de factores educacionales y culturales que hacen que las pacientes inicialmente no sean capaces de expresar sus molestias o problemas en el ámbito sexual, y sólo tras el desarrollo de una relación de confianza con el médico y de un abordaje abierto, con comprensión y empatía, sean capaces de referirlo. El impacto del LEV en la vida sexual ha sido descrito y se relaciona con varios factores (8, 134). Por un lado, los cambios anatómicos ya señalados (estenosis del introito, reabsorción de labios menores y enterramiento del clítoris) pueden hacer que la penetración sea dolorosa y causar menor placer sexual o anorgasmia. Por otro, la piel afecta fina y atrófica puede rasgarse y sangrar produciendo dolor e incluso cuadros crónicos de fisuración recurrente de la fosa navicular (granuloma fissuratum vulvar), el miedo al dolor puede disminuir la lubricación y causar contracturas musculares y ambas condiciones también pueden llegar a causar dispareunia y escozor postcoital (245). Finalmente, la preocupación estética por la distorsión anatómica desfigurante hace que estas mujeres eviten las relaciones sexuales y nuevas

relaciones de pareja (134, 252). Algunos estudios han descrito que las mujeres con LE son menos activas sexualmente, tienen menor frecuencia de orgasmos, menor frecuencia de relaciones y menor satisfacción sexual. De hecho, un 25% describen sus relaciones sexuales como nunca o raramente satisfactorias (135, 136). La relación entre LE, dispareunia y disfunción sexual no es bien conocida (135). Es importante tener en cuenta estas complicaciones referentes a la dispareunia, la disfunción sexual y la alteración de la calidad de vida a la hora de evaluar el tratamiento y dar consejo a estas pacientes, dándoles la posibilidad de expresarse y remitiéndolas a un experto en estos temas (253). En ocasiones, la mejoría clínica de las lesiones de LEV no se correlaciona con la mejoría de la función sexual ni la vulvodinia, quizá porque sólo actúan la fase activa inflamatoria del LE y no sobre las cicatrices y las alteraciones estructurales (135, 228, 252, 253). En algunos casos puede ser beneficioso el tratamiento quirúrgico para la corrección de las alteraciones anatómicas y las cicatrices (244, 245, 247, 248) En otros, debe considerarse el tratamiento en unidades especializadas en neuralgia (84) y fisioterapia de suelo pélvico. Por último, cabe señalar que muchas de estas pacientes también podrían beneficiarse de intervenciones psicológicas, que han demostrado un beneficio significativo en la CV y la vida sexual (137, 298).

Existen pocos estudios que describan la localización inicial de los síntomas. Clásicamente se describe un inicio insidioso de predominio en la zona de alrededor del clítoris y/o en la horquilla posterior o cuerpo perineal (4). También están descritos casos de inicio en la cicatriz de la episiotomía. En nuestras pacientes, las localizaciones iniciales más frecuentes son la horquilla anterior o zona periclitoridea seguida de la afectación de la horquilla posterior. La localización inicial más infrecuentemente descrita fue la zona vestibular y es interesante señalar que en ningún caso nuestras pacientes refieren un inicio perianal. Los casos de inicio sobre episiotomía sólo representan un 2,2%. Estos hallazgos pueden ayudar a orientar el diagnóstico en los casos más iniciales del cuadro. La afectación del área periclitoridea puede ayudar en el diagnóstico diferencial con otras entidades.

6.2.2. Descripción de las lesiones objetivadas en las mujeres con LEV

6.2.2.1. Localización, extensión y distribución de las lesiones

En nuestras pacientes la afectación vulvoanal se encontró en aproximadamente la mitad de los casos, observándose la imagen típica en “8 o reloj de arena” en un 43,2% del total. Meyrick Thomas ya observó en 1988 que la afectación de la vulva de forma aislada se daba en un 38% de los casos mientras que la afectación de las áreas vulvar y perianal se observaba en un 53,5% de los mismos (39). El mismo autor, en 1996, señaló que la afectación del área perianal es muy variable, pudiendo aparecer y desaparecer y por ello le confería poca importancia a esta distribución (289). Cooper et al. en su cohorte de 327 pacientes encontraron que un 59% tenían distribución vulvoanal (36). Sin embargo, en el estudio publicado por Lee et al. en 2015 se describe que la mayoría de las pacientes (75,1%) tienen afecta todo el área genital (vulva, periné y región perianal) (173). La afectación de la zona perianal junto la vulvar, puede ser por tanto clave en el diagnóstico, y en pacientes con prurito vulvar que en la exploración tienen afectación perianal debe pensarse en la posibilidad de LEV.

En nuestro estudio la localización más frecuentemente afectada en la vulva son los labios menores (93,39%) seguidos de la zona anterior (incluyendo el clítoris) (92,07%), los surcos interlabiales (91,19%) y la horquilla posterior (89,43%) siendo más infrecuente, aunque también importante, la afectación del cuerpo perineal (73,57%) y los labios mayores (71,37%). El clítoris está afectado en un 87,67% de los casos y la zona perianal en aproximadamente la mitad de las pacientes (50,22%). El vestíbulo es la zona más respetada (48,46%). Otros estudios muestran datos similares en cuanto a las localizaciones más afectadas por la enfermedad, aunque las frecuencias son diferentes y en general más bajas. Una revisión retrospectiva de 81 pacientes consecutivas con LEV mostró que casi todas las mujeres tenían afectación de los labios con afectación concomitante del clítoris (70%), periné (68%) y región perianal (32%) (221). Datos similares fueron obtenidos por Simpkin y Oakley en su revisión de 202 mujeres. Los labios menores se afectaban en un 87% de los casos, el periné en un 85%, el clítoris en un 72%, y la región perianal en un 50% (120). Yang et al. encontraron del mismo modo que el área más frecuentemente afectada son los

labios menores (71,3%) seguidos por los surcos interlabiales (42,6%) y clítoris (40,3%), labios mayores (36,4%) y comisura anterior (13,2%) con una menor afectación de la comisura posterior (293). Sin embargo, para Kazandi et al. la localización predominante del LE son los labios mayores (70,7%), clítoris (19,5%), labios menores (31,7%), horquilla posterior (42,6%), área periuretral (4,8%), periné (1,2%) (291).

En conclusión, las pacientes con LEV tienen en su gran mayoría afectados los labios menores, surcos interlabiales, zona periclitoridea y horquilla posterior, lo que se correlaciona con lo hallado en otros países. Sin embargo, los porcentajes de afectación son más altos que lo señalado en otros estudios con excepción de la región perianal y cuerpo perineal en que los datos son similares. Probablemente se deba a la mayor gravedad de las pacientes estudiadas en nuestro trabajo.

6.2.2.2. Lesiones características del LEV

Las características clínicas del LEV son bien conocidas, pero tal y como señalan Virgili et al. en su trabajo, son pocos los estudios que se han centrado en determinar la prevalencia y gravedad de los signos del LE en un número elevado de pacientes. Su identificación podría ser una herramienta útil para realizar un diagnóstico correcto precoz (186).

En nuestras pacientes el signo más frecuentemente encontrado fueron las placas blanco-nacaradas (93,39%) seguido de la atrofia (81,50%), ambas con bastante más frecuencia que el resto de los datos. Estos hallazgos son consistentes con lo hallado en otros estudios donde estos signos se objetivan en más de la mitad de las pacientes (36, 221). El resto de los signos, aunque existentes, tienen una presentación mucho más variable en los diferentes trabajos descriptivos realizados. Además, la inclusión de diferentes parámetros y la unión de varios de estos ítems en uno sólo por parte de algunos autores hace difícil comparar los datos. Simpkin (120) en 2002 describió las lesiones clínicas más frecuentes de las mujeres con LE como palidez (98%), atrofia (74%), esclerosis (68%), erosiones/fisuras (67%), estenosis del introito (40%) y equimosis (32%). Cooper et al. en 2004 (36) encontraron de nuevo en sus 327 mujeres que la palidez y la atrofia eran los hallazgos más frecuentes tanto en

niñas (62%) como en adultas (85%) y además describieron la presencia de otros signos como fisuras (32,41%), hiperqueratosis (31,8%), eritema (28,75%), púrpura (20,49%), erosión (17,12%), ampollas (2,75%), estenosis (2,44%), e hiperpigmentación (1,22%). En el estudio de Yang (293) el signo principal es la palidez (92,2%) seguido de hiperqueratosis (55%) y atrofia (40,3%). En el estudio de Virgili et al. (186) las características más frecuentes son de nuevo la palidez (53,3%) y el complejo cicatrización-esclerosis-atrofia que aparecen en más de la mitad de las pacientes (52%). La hiperqueratosis (22,2%), las lesiones purpúricas y las excoriaciones por rascado (16,9%) también se encontraron en una alta proporción de pacientes mientras que menos del 10% mostraron eritema (9,3%).

Aunque los datos de los restantes signos son muy variables y difíciles de comparar, nuestras pacientes muestran en general mayor índice de eritema (48,02%), erosión (39,21%) y liquenificación por rascado (37,44%). La presencia de lesiones purpúricas oscila en otros trabajos entre un 16,95 y un 32%, y se observa en el 22,47% de nuestros casos. Los datos referentes a la presencia de hiperqueratosis son muy variables y oscilan entre el 22,2 y el 55% estando presente en el 26,43% de nuestras pacientes. La ulceración, que se observó en el 6,61% de nuestros casos, también es variable en otros estudios. Mientras en algunos trabajos alcanza hasta en el 67% de los casos (120), en otros aparecen en un 17,12% (36). En nuestra serie se observó la presencia de melanosis vulvar en un 19,36%. Este dato no ha sido descrito en otras series salvo en la realizada por Cooper et al. (36) en la que señalan la presencia de hiperpigmentación en el 1,22% de los casos y en la de Lee et al. (2015) que la observan en un 9,5% de los suyos.

6.2.2.3. Cambios estructurales

El carácter cicatricial del LE se manifiesta en casos avanzados por el desarrollo de diversas alteraciones arquitecturales en la vulva. La evolución prolongada e intensa del cuadro puede dar lugar a una progresiva atrofia y retracción con aplanamiento de la vulva, reabsorción y desaparición parcial o completa de las estructuras. Se pueden producir adhesiones o sinequias de los labios menores con los mayores, sinequias o fimosis del capuchón del clítoris, enterramiento del

clítoris, reabsorción o desaparición de los labios menores (parcial o completa) e incluso estenosis del introito vaginal en diferentes grados (47).

En nuestro estudio la gran mayoría de las pacientes (92,5%) presentaba cambios estructurales vulvares, siendo lo inusual que el LEV no presentara ninguna complicación arquitectural. De estas alteraciones estructurales destacan la presencia de sinequias, la mayoría en la zona anterior periclitóridea (77,5%) y entre los labios mayores y menores (45%), la reabsorción de labios menores (84%) que llega a ser total en casi la mitad de las pacientes, la reabsorción del capuchón del clítoris que es casi total o total en un tercio de nuestra serie y el enterramiento del clítoris (77,5%). Las complicaciones estenóticas se observaron en más de la mitad de las pacientes (59%) encontrando una estenosis del vestíbulo casi completa en un 14,5%.

En el estudio realizado por Sánchez-Largo et al. observaron que el 45% presentaba complicaciones de tipo estenótico en el momento del diagnóstico, datos algo inferiores a los encontrados en nuestras pacientes, pero en su caso no diferencia entre hombres o mujeres (35). Cooper et al. clasifican los cambios estructurales como ausentes (no cicatrices), leves (fusión y/o reducción de los labios menores), moderados (pérdida de los labios menores y/o enterramiento parcial del clítoris) o graves (pérdida completa de labios menores, enterramiento del clítoris y/o estenosis del introito). Observaron algún grado de cambios cicatriciales en el 69% de sus 324 pacientes. Se distribuían en leve (35%), moderado (29%) y grave (4%) (36). En el trabajo realizado por Lee et al. en 2015, los cambios estructurales se encontraron en aproximadamente la mitad de las pacientes (51,7%) a la presentación del cuadro. En el estudio de los cambios estructurales encontraron fusión o adherencias en la zona anterior (prepuccio del clítoris o labios menores a los mayores) en un 16,2%, fusión de la horquilla posterior en un 11,4% (puede dar lugar a estenosis del introito) y un 24,1% fusión de ambas zonas (173). Naswa (183) encontró reabsorción de labios menores y clítoris parcial o total, en lo que ellos denominan atrofia, en un 86,11% de sus 36 casos con 1/3 de los casos de gravedad.

Nuestras pacientes tienen un alto índice de complicaciones arquitecturales en comparación con otras series. Esto puede ser explicado, por un lado, porque a

nuestra consulta especializada llegan casos más complejos y avanzados para ser evaluados y por otro, porque nuestro criterio de inclusión incluye la confirmación histológica del LE, dejando fuera casos leves que no se biopsian ni se derivan y son manejados en consultas generales.

6.2.2.4. Afectación extragenital

La afectación extragenital es poco frecuente, con unas cifras que oscilan según las diferentes fuentes, entre el 6 y el 20% de todos los pacientes con LE(1, 36, 120, 121). En nuestro estudio un 7,05% de las pacientes tenían afectación extragenital (16 casos). La mayoría de los casos se localizó en miembros inferiores y en tronco. En cuanto a la temporalidad de la aparición de las lesiones, 5 mujeres señalaron que su aparición fue previa a la vulvar y 3 que su aparición fue después, mientras que la mitad de las pacientes no lo recuerdan. Estudios descriptivos existentes muestran cifras de afectación extragenital ligeramente superiores a las nuestras. En el trabajo realizado por Sánchez-Largo (35) en hombres y mujeres con LE se encontró un 11,7% de casos con localización extragenital, Cooper et al. (36) hallaron lesiones extragenitales en un 11% de las 327 mujeres estudiadas, Meyrick-Thomas (39) en un 13% de sus 257 pacientes, Simpkin (120) en un 13% de las mujeres estudiadas mientras que Wallace (23) lo describe en un 18% de los casos. Por otro lado, en el estudio realizado por Yang et al. sólo encontraron afectación extragenital en una de sus 129 pacientes (293).

En cualquier caso, las mujeres con afectación vulvar deben ser exploradas completamente para descartar lesiones en otras localizaciones. Estas lesiones suelen ser asintomáticas y no tienen riesgo asociado de malignidad. Debe realizarse diagnóstico diferencial con las placas de morfea, pudiendo ser complejo en algunas ocasiones. Es frecuente el fenómeno de Koebner y pueden observarse en puntos de presión, cicatrices, radioterapia o traumatismos (5, 122-124).

6.2.3. Aproximación a la valoración de la gravedad

En general, la gravedad de una enfermedad cutánea viene determinada por la combinación de la severidad objetiva valorada por el médico y el impacto que tiene en la calidad de vida del paciente (111). La mayoría de las clasificaciones o escalas de gravedad existentes para el LE no están extendidas ni estandarizadas y suelen estar desarrolladas por los diferentes autores en el seno de sus estudios con la finalidad de evaluar respuestas al tratamiento y la evolución del cuadro. Los parámetros elegidos por cada autor son diferentes y en ocasiones los cortes y grados de gravedad se definen de forma arbitraria (186). Algunas clasificaciones aúnan varias características (7, 183-186) mientras que otras se basan sólo en un parámetro, en concreto el grado de hiperqueratosis, ya que los autores consideran que es un factor que puede revertirse con el tratamiento médico mientras que los cambios estructurales cicatriciales suelen ser irreversibles y por tanto su valoración no es útil en estudios comparativos (173, 187).

En nuestro estudio, basándonos en los trabajos existentes en ese momento y en nuestra experiencia clínica, desarrollamos una escala de gravedad para clasificar a nuestras pacientes en LEV leve, moderado y grave/muy grave. Para ello aunamos varios criterios clínicos que consideramos fundamentales como son la extensión de la enfermedad y los cambios estructurales que produce. Es cierto que al comparar la gravedad de nuestras pacientes con respecto a otros trabajos nos encontramos como limitación tanto la subjetividad inherente a la valoración del observador, como la variabilidad del concepto de gravedad, pero sí consideramos que es útil para realizar una aproximación al grado de afectación que tienen nuestras pacientes y estudiar posibles asociaciones con otros parámetros.

Tal y como se ha señalado, la revisión de otras clasificaciones de gravedad existentes, demuestran la gran variabilidad existente entre ellas. Cooper en su estudio de 2004 no estadifica el LE en sí sino sólo los cambios estructurales presentes (36). Chi et al. recomiendan la valoración de unas variables clínicas específicas (palidez, púrpura, hiperqueratosis, ulceración, erosión, eritema, esclerosis y cicatrización) por parte del investigador para evaluar la respuesta al

tratamiento (184). Günthert et al. (7) diseñaron una escala de puntuación clínica que ha sido validada y que determina la gravedad del LEV tanto desde el punto de vista del investigador, que valora 6 variables clínicas, como del paciente, que responde a un cuestionario administrado previamente a la consulta y que se centra en 4 síntomas principales. Se denomina *Clinical Scoring System for Vulvar Lichen Sclerosus (CSS)*. La utilidad radica sobre todo en la posibilidad de evaluar la respuesta al tratamiento comparando las variables antes y después del mismo. En el caso del cuestionario de síntomas del paciente se valoran prurito, escozor, dolor y dispareunia con una puntuación de 0 a 10. En el caso de la escala de puntuación clínica valorada por el médico se puntúan de 0 a 2 los cambios existentes y los clasifica en grado 1 (cambios moderados) y grado 2 (cambios graves). Estos 6 parámetros clínicos son la presencia de erosiones, hiperqueratosis, presencia de fisuras, adherencias, estenosis y atrofia. El rango global oscila de 0 a 12 puntos. Esta clasificación ha sido utilizada posteriormente por otros autores (183, 276), que apoyan el uso de este score clínico para validar el diagnóstico (183). Terras et al. (185) en su propia clasificación de gravedad para determinar la eficacia del tratamiento (*Total clinician's score (TCS)*) valoran hipopigmentación, esclerosis, atrofia, hiperqueratosis, erosiones, edema y eritema con una puntuación de 0 a 3 (0: Ausentes, 1: Leve, 2: Moderado, 3: Grave). Virgili et al. (186) valoran a las pacientes desde un punto de vista subjetivo (sintomático) y objetivo (signos clínicos valorados por el facultativo) y crean una puntuación global subjetiva (*Global subjective score o GLS*) y otra objetiva (*Global Objective score o GOS*) que clasifican el LE en leve, moderado y grave. En el primer apartado incluyen 3 síntomas (prurito, escozor y dispareunia) utilizando una escala analógica visual (VAS). En la valoración objetiva incluyen 5 parámetros clínicos (eritema, placas blancas, cambios cicatriciales-esclerosis-atrofia, hiperqueratosis y lesiones purpúricas/excoriaciones) con diferentes puntuaciones según el grado de afectación.

Por otro lado, Lee et al. (173) y Bradford et al. (187) utilizan la hiperqueratosis como principal marcador de gravedad y subdividen el LEV en función de esta en 1: Leve, 2: Moderado, 3: Grave y 4: Muy grave. En estos dos trabajos, por tanto,

es difícil la comparación con nuestros datos ya que miden la gravedad sólo en términos de hiperqueratosis.

En nuestro estudio un 10,6% de los casos se clasificó como leve, un 38,8% como moderado y un 50,7% como grave. El porcentaje de casos graves es alto y probablemente se deba, del mismo modo que la elevada presencia de cambios estructurales, a la derivación predominante de casos complicados y al criterio de inclusión de confirmación histológica utilizado. En el trabajo descriptivo realizado por Virgili et al y según su score de gravedad en el que incluyen la valoración subjetiva de las pacientes nos encontramos con que la gran mayoría son graves (76,4%) seguidas de casos moderados (13,8%) y leves (9,8%). Considerando sólo los signos clínicos la distribución cambia y los casos graves representan el 29,3% de los casos, los moderados un 49,8% y los leves el 20,9%. Dado que la afectación subjetiva sintomática de las pacientes es muy importante, quizá las clasificaciones clínicas basadas en signos clínicos deban acompañarse del estudio de la calidad de vida mediante test adaptados. Sin embargo, creemos que nuestra clasificación supone una interesante aproximación a la valoración de estas pacientes, que ayuda en el estudio inicial y a determinar posibles asociaciones de los casos más graves.

6.2.4. Relaciones entre los síntomas del LEV y otras variables

En nuestra serie, con respecto a la presencia de síntomas y la edad al diagnóstico de nuestras pacientes, no encontramos diferencias significativas entre el grupo de mujeres sintomáticas y asintomáticas, de tal manera que la ausencia de síntomas no implicó una mayor edad al diagnóstico en este grupo (asintomáticas: 58,1 +/- 23,34 vs sintomáticas: 60,06 +/- 15,61). Estudiando cada uno de los síntomas de forma independiente (prurito, escozor, dolor y dispareunia), tampoco se hallaron diferencias significativas clínicamente relevantes. Así, en nuestra población de estudio, no podemos apoyar la teoría de que las mujeres asintomáticas se diagnostiquen más tardíamente por la ausencia de los diferentes síntomas, si bien los datos deben interpretarse con precaución dado el bajo número de pacientes asintomáticas.

Otro hallazgo que encontramos con respecto a la sintomatología, y que es bastante coherente, fue que las pacientes con mayor afectación y distribución

vulvoanal tenían mayor proporción de síntomas y de prurito (92% vs 82,5%) con respecto a las que tenían el LEV localizado en la vulva. Sin embargo, sorprende el hecho de que no encontramos diferencias significativas entre la sintomatología y la existencia de cambios estructurales, ni globales ni individualizados, ni entre la presencia de sintomatología y la gravedad del LEV. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta relación está condicionada por el alto porcentaje de mujeres sintomáticas en el estudio, y por el también alto porcentaje de mujeres con cambios estructurales que, además, podrían reflejar alteraciones cicatriciales irreversibles, pero no ser indicativas de brote agudo sintomático de la enfermedad.

En cuanto a la relación de la sintomatología con las diferentes lesiones características del LEV (eritema, placas blanco-nacaradas, atrofia, hiperqueratosis, sufusiones hemorrágicas, erosiones-fisuras-úlceras, masa, signos de rascado o melanosis) no se encontraron diferencias clínicamente relevantes. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre la sintomatología y las diferentes características histológicas.

Son pocos los estudios que han investigado las asociaciones entre las distintas características clínicas y epidemiológicas del LEV. Virgili et al (186) demostraron de forma consistente que no existía relación significativa entre la gravedad de los síntomas y los signos y que, además, la gravedad media de los síntomas era mayor que la de los signos objetivos. Yang et al (293) demostraron que las pacientes con prurito más grave tenían más cambios hiperqueratósicos y afectación de la horquilla posterior. En nuestro caso no existe una clasificación de los síntomas en función de su intensidad, sino que sólo valoramos su presencia o ausencia. Nuestros datos también apoyan esta independencia de la sintomatología con respecto a los signos clínicos objetivos, a los diferentes hallazgos histológicos, a la posible asociación a otras enfermedades o neoplasias y a la menor o mayor gravedad. Podríamos entender que la vivencia subjetiva de los síntomas es diferente en cada individuo e, independientemente de la fase de la enfermedad. Sin embargo, llama la atención que algunos datos no se asocien a mayor sintomatología como que en los casos con alteraciones estructurales graves, sobre todo con estenosis y enterramiento del clítoris, no haya mayor presencia de dispareunia. Es difícil explicar este hecho, quizá se

deba a que se trate del grupo de mujeres que no tiene relaciones sexuales precisamente por esos problemas y no se recogiera el dato.

A nivel práctico, y de acuerdo con los diferentes estudios, estos resultados alertan del hecho de que la valoración de la eficacia del tratamiento y la evolución de la enfermedad siempre debe ir acompañada de la valoración de los signos objetivos ya que la sintomatología no se correlaciona con los mismos.

6.2.5. Relaciones entre los signos del LEV y diferentes parámetros clínicos

En el estudio de las asociaciones de los diferentes signos de la enfermedad con otros parámetros clínicos nos encontramos varios hallazgos interesantes.

En cuanto a la extensión del LE, en las formas localizadas en vulva, la edad de inicio de los síntomas y de diagnóstico es menor que en los casos que tienen afectación anogenital ($p < 0,05$) lo que podría ser reflejo de la propia evolución de la enfermedad con el paso del tiempo, es decir, en las mujeres más jóvenes con un cuadro inicial la afectación suele estar localizada. No se encontraron diferencias en el tiempo de retraso diagnóstico entre los casos localizados y los anogenitales, por lo cual este no parece ser un factor que condicione su identificación.

Del mismo modo, las pacientes que tienen cambios estructurales típicos del LEV tienen una edad media al diagnóstico superior a las que no los tienen (61,16 años vs 45,02 años), una demora en el diagnóstico superior (24 meses vs 13 meses) y una edad media de inicio de los síntomas también superior (54,54 años vs 43,42), siendo todas las diferencias estadísticamente significativas. Es complejo explicar estos hallazgos. Parte se podría deber a que las mujeres de mayor edad tienen un LEV más avanzado y por tanto con más cambios estructurales, que además consulten más tardíamente por diferentes factores, fundamentalmente educacionales, y por eso el retraso en el diagnóstico sea mayor pero no justificaría la mayor edad al inicio de los síntomas salvo por el posible sesgo de memoria que pueda existir. Además, observamos que la gravedad de estos datos estructurales (parciales o totales o casi totales) aumenta con la edad al diagnóstico. Así, a medida que aumenta la edad al diagnóstico, es mayor la gravedad de la reabsorción del clítoris (parcial o total) y

de los labios menores, mayor la gravedad de la estenosis del introito y del enterramiento del clítoris. Del mismo modo también se obtuvo una correlación con el tiempo de demora en el diagnóstico en algunos parámetros. A medida que aumenta el tiempo de demora diagnóstica, mayor es la reabsorción de los labios menores y el enterramiento del clítoris. Todos estos datos demostrarían que en principio son hallazgos tardíos y que el retraso en el diagnóstico produciría una mayor evolución y, por tanto, un peor pronóstico.

Esto estaría unido a los resultados que hemos obtenido valorando la gravedad de nuestras pacientes. También se ha hallado una correlación significativa entre la edad al diagnóstico y la demora diagnóstica y la gravedad, de modo que la gravedad es mayor en las mujeres con mayor edad al diagnóstico y con mayor tiempo de retraso en el mismo.

De forma similar a nuestro estudio, otros trabajos han demostrado una asociación entre cambios estructurales y mayor edad al diagnóstico y entre cambios estructurales y mayor retraso diagnóstico. Cooper et al. (36) concluyeron en 2004 que un retraso diagnóstico corto (2 años o menos) se asociaba con una menor gravedad de cambios cicatriciales al diagnóstico. Sánchez-Largo et al. (35) encontraron que los pacientes de mayor edad eran los que más complicaciones estenóticas presentaban en el momento del diagnóstico. Lee et al. (173) demostraron que las pacientes que tienen alteraciones cicatriciales tienen una duración media de los síntomas previa al diagnóstico (retraso diagnóstico) de 5,8 años, superior de forma significativa a los 4,1 años de media de las que no los tienen. Sin embargo, todos estos resultados, incluidos los de nuestra serie, son diferentes a los encontrados por Virgili et al. (186) que en su serie no encontraron una asociación significativa entre la edad de inicio, el retraso diagnóstico o la duración de la enfermedad con la gravedad objetiva de los signos evaluados con su escala (GOS) que incluye entre otros factores los cambios cicatriciales, y que estarían en discordancia con el concepto de curso progresivo de la enfermedad.

En cuanto a las lesiones características del LEV, se encontraron diferencias significativas en algunos parámetros. Se encontró asociación de algunos de ellos con la gravedad del LEV de tal manera que la proporción de pacientes con

presencia de eritema, atrofia, hiperqueratosis, erosiones y melanosos vulvar es significativamente superior en las pacientes más graves. Del mismo modo, y consecuente con nuestra clasificación de gravedad, que en parte se basa en las características arquitecturales del LEV, las pacientes más graves tenían mayor proporción de cambios estructurales a todos los niveles.

De forma global, y de forma superponible a otros estudios, es complicado establecer una correlación entre el tipo de lesión y la gravedad de la enfermedad (110). Sin embargo, es importante el hallazgo de que la mayor demora diagnóstica se correlaciona con la presencia de cambios estructurales, y en concreto con la gravedad de la reabsorción de los labios menores y el enterramiento del clítoris, y con la mayor gravedad del LEV. Esto indicaría que ambas situaciones podrían llegar a evitarse con un diagnóstico y tratamiento precoces, objetivos de nuestra consulta.

6.3. ASOCIACIÓN A NEOPLASIAS

El LE es un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas escamosas vulvares, que incluyen tanto al carcinoma epidermoide de vulva (CEV) como a la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), lesión precursora de CEV (139). Este término engloba a todas las lesiones displásicas vulvares de naturaleza escamosa que tienen potencial para evolucionar a carcinoma epidermoide invasivo vulvar, es decir, a todas las lesiones escamosas premalignas de la vulva (146).

La verdadera lesión premaligna en el caso del CE asociado a LE es el VIN tipo diferenciado o simple (VINd), no VPH-dependiente, y que aparece en mujeres con antecedentes de una dermatosis vulvar crónica previa, y en concreto, de LEV (151, 153, 154).

Aunque el LEV no es premaligno en sí, la asociación entre LEV y CE está ampliamente documentada en la literatura y se acepta que el riesgo estimado es de aproximadamente un 5%, con oscilaciones entre un 2-6% (4, 5, 27, 36, 111, 140-144). Existen casos publicados de carcinoma verrugoso, carcinoma basocelular y melanoma en LE pero la relación de LEV y estos cánceres no ha

sido establecida y no hay estudios que hayan demostrado un aumento en su frecuencia (37).

Mucha de la evidencia de la relación entre LEV y CEV se basa en estudios históricos y series de casos retrospectivas. La evaluación del potencial oncogénico del LE se ha valorado a partir de dos tipos de trabajos: Por un lado, el estudio retrospectivo o prospectivo de series de pacientes con LE y, por otro lado, el estudio histopatológico de las lesiones adyacentes a las neoplasias vulvares (140). La incidencia media de neoplasia en mujeres con LEV es de un 2,8% (140) aunque revisando todos los trabajos existe una gran variabilidad que oscila entre un 0% (299) y un 31,3% (142) de manera que el riesgo exacto de transformación es desconocido (36, 142, 143, 172, 173, 187, 299, 300).

En nuestra serie, del total de 227 pacientes, 12 de ellas (5,3%) desarrollaron una neoplasia vulvar asociada. En 5 casos (2,2%) se diagnosticó un VINd mientras que en 7 casos (3,1%) se diagnosticó un CEV. El tiempo de evolución medio hasta que se desarrolló la neoplasia fue de 4,6 años desde el diagnóstico del LE y de 20,57 años desde el inicio de los síntomas. En 4 casos el diagnóstico de LEV y CEV fue simultáneo ya que el motivo de consulta fue directamente la presencia de una lesión que ya se correspondía con un tumor. El resto de los casos se trataba de mujeres con un LE conocido y con un tiempo medio de seguimiento en consulta de 5,78 años. La edad media al diagnóstico de la neoplasia asociada fue de 75,58 años, bastante superior a la edad media del diagnóstico de LEV (68,24 años) en este subgrupo.

Son múltiples los estudios descriptivos que, de una forma similar a nuestro trabajo, han intentado describir la incidencia y las características de las mujeres con LEV que desarrollan una neoplasia vulvar. Algunos se centran sólo en los CEV, pero los trabajos más recientes también tienen en cuenta la aparición de VINd como precursor de CEV y verdadera lesión premaligna. Cooper et al. (36) describieron la aparición de 6 casos de CEV y 4 casos de VINd (prevalencia aproximada de un 3%) en su cohorte de 327 mujeres tras un seguimiento de 69 meses (5,75 años). La media de edad al CEV fue de 63,8 años y la duración media del inicio de los síntomas hasta que se desarrolló la neoplasia de 30,8 años. Estos datos son bastante similares a los obtenidos en nuestro caso. En

nuestra cohorte también llama la atención el largo intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el desarrollo de la neoplasia, así como que, a excepción de las diagnosticadas en la primera visita donde en realidad es la sintomatología o sospecha de tumor lo que lleva a consultar, muchas de ellas son pacientes ya en seguimiento. Este dato refuerza la necesidad del seguimiento a largo plazo de estas pacientes. El diagnóstico simultáneo no es excepcional, Renaud-Vilmer et al. (172) lo observaron en 6 de los 8 casos de CEV de su serie (prevalencia del 9,6% en total), donde la edad media al diagnóstico fue de 68,6 años, similar a la encontrada en nuestra serie. Podría explicarse porque la sintomatología se hace más florida y lleva a muchas mujeres que antes no habían consultado a buscar atención médica. En el estudio realizado por Lee et al. (173) en 507 mujeres adultas, 7 mujeres desarrollaron neoplasias vulvares sobre LE (4 VINd, 3 CEV). Estratificando según el cumplimiento terapéutico, todas pertenecían al grupo de pacientes parcialmente cumplidoras y representan un 4,7% dentro de este grupo. Ninguna de las mujeres que seguía el tratamiento desarrolló ninguna neoplasia vulvar.

Existen trabajos aún más recientes que recogen un mayor número de pacientes y que de nuevo vuelven a corroborar la existencia del riesgo de CE. Micheletti et al. hallaron una incidencia media de riesgo de 3,5% con el desarrollo de 34 casos de CEV en sus 976 pacientes de LE, un seguimiento medio de 4,3 años y una incidencia comparable a la de estudios previos. Representa casi un 1% de las pacientes de LE cada año y refuerza la idea de que es preciso el seguimiento de por vida en estas pacientes (140). Bleeker et al. recogen los datos de 3038 mujeres con diagnóstico de LE y demuestran que 75 casos (2,6%) desarrollan un CEV con una media de seguimiento de 3,3 años después del diagnóstico de LE. La incidencia acumulada de CEV aumenta con la edad y en esta cohorte la incidencia de CEV a los 20 años de seguimiento asciende a un 6,7%, sobre todo en mujeres con VIN y mayores de 70 años (27). Por último, un estudio reciente finés ha demostrado un ratio de incidencia estandarizada (SIR) de 33,6% (95% CI 28,9-38,6), más marcada en el primer año de seguimiento, aun cuando la mayoría de los cánceres tienen lugar después de 5 años de seguimiento (141). Los autores consideraron que este riesgo elevado el primer año puede explicarse porque estas mujeres buscan ayuda por los síntomas relacionados con el cáncer

más que con el LE en sí. En el mismo estudio y por primera vez, describieron un riesgo aumentado de cáncer vaginal en mujeres con LEV (141).

Por otro lado, existen estudios con datos de incidencia más bajos (143) e incluso en algunos de los estudios descriptivos existentes, llama la atención que no observen ninguno (35, 291) o sólo un caso de CEV (293), ya que la mayoría de los trabajos tiene una mayor incidencia. Esto puede deberse a que las características basales de las pacientes son diferentes. Así, por ejemplo, Yang et al. lo achacan a que probablemente las mujeres de su estudio son más jóvenes (293). En estudios más antiguos podría relacionarse con el hecho de que sólo se incluyeran los CEV ya desarrollados y no los VINd.

La forma de presentación más frecuente en nuestro estudio fue la placa hiperqueratósica o leucoplásica persistente en el 50% de los casos (4 CE, 2 VIN) seguida de la aparición de una masa exofítica en un 41,6% (4 CE, 1 VIN) y de la presencia de erosión o eritema intenso persistente en el 33,3% de los casos (1 CE, 3 VIN). Del mismo modo que en otros trabajos (173), no observamos ninguna característica clínica definitoria para diferenciar los casos de peor pronóstico y mayor posibilidad de desarrollar una neoplasia asociada, salvo la presencia de hiperqueratosis clínica y la aparición de masa vulvar. A pesar de que el número de casos es bajo, y hay que tenerlo en cuenta a la hora de considerar la validez estadística, se encontraron diferencias significativas entre el grupo que desarrolló neoplasia y el que no, de modo que ambos parámetros son más frecuentes en las pacientes que desarrollan un tumor. En los casos asociados a neoplasia, encontramos hiperqueratosis localizada en el 58,3%, hiperqueratosis difusa en el 16,7% y ausencia de hiperqueratosis en el 25%. La ausencia de hiperqueratosis ascendía al 76,3% de los casos no asociados a neoplasia. La lesión descrita como masa no aparece en ninguno de los casos no asociados a neoplasia, de modo que, en realidad, podría considerarse como un posible signo de tumor y no de LEV en sí. En cuanto a la sintomatología, si bien son sintomáticas el 83,3% de las mujeres con LEV asociado a neoplasia vulvar, no se observaron diferencias significativas entre los grupos.

Las manifestaciones clínicas descritas en nuestra serie representan las formas de presentación descritas en la literatura. En el caso del VINd, las lesiones

suelen ser unifocales y unicéntricas y se manifiestan macroscópicamente como una zona eritematosa plana o ulcerada o como una lesión blanquecina hiperqueratósica sobre una dermatosis inflamatoria crónica previa (142, 155-157). El VINd puede ser asintomático o acompañarse de prurito o dolor. Es frecuente que las pacientes refieran estos síntomas de muchos años de evolución, coincidiendo con el tiempo desde que padecen el liquen escleroso u otra dermatosis previa. Esta sintomatología crónica hace que en las pacientes la fase intraepitelial pase desapercibida y las pacientes con LEV deban ser vigiladas muy estrechamente (139). Una vez desarrollado el CEV, debemos tener en cuenta que puede manifestarse en forma de nódulos eritematosos, fisuras persistentes, placas hiperqueratósicas, úlceras que no curan y tumores excrecentes en la región vulvar. Cualquier área de LE sobre la que se produce un cambio (sobre todo en forma de eritema, de erosiones superficiales que no curan o de placas hiperqueratósicas) o que no responde al tratamiento sería susceptible de biopsia. Es vital reconocer estos cambios, y pensar en la posibilidad de aparición de neoplasia, sobre todo en los casos en que aparece hiperqueratosis o lesiones exofíticas, tal y como hemos visto en estos casos. Nuestro objetivo debe ser identificarlas lo más precozmente posible, para lograr un manejo y tratamiento óptimos.

En ocasiones son necesarias varias biopsias para llegar al diagnóstico. Es importante señalar que tanto el diagnóstico clínico como el histológico de VINd es complejo, incluso para patólogos especialistas en patología vulvar, ya que las alteraciones histopatológicas son muy sutiles y puede pasar desapercibido o diagnosticarse como una entidad benigna (162). El VINd no muestra desorganización arquitectural, atipia ni pleomorfismo nuclear y además puede aparecer sobre un epitelio atrófico de LE o tener un liquen simple sobreimpuesto o una espongirosis que dificulte el diagnóstico (155, 301). De hecho, Van Nieuwenhof et al. publicaron un estudio donde tras revisar todas las biopsias de mujeres diagnosticadas de LE que posteriormente evolucionaron a CEV, demostraron que un 42% de las mismas tenía datos histológicos de VINd (162). Su inmunohistoquímica característica es p16-, p53+ y ki67+ (148). La tinción con p53 está ampliamente aceptada pero tampoco es definitiva ya que el epitelio

vulvar normal puede ser positivo hasta en un 25% de los casos, los LE hasta en un 80% y la hiperplasia escamosa en algunos casos (164, 302).

Se ha demostrado asociación entre LE, VINd y carcinoma epidermoide en múltiples estudios (158-160). El estudio histopatológico de los tumores de pacientes con LEV ha evidenciado esta relación y varios de ellos han demostrado que tanto el VINd como el LE pueden encontrarse adyacentes al CEV entre un 25-65% de los casos (142, 149, 303, 304). Dada la estrecha asociación entre VINd, CEC y LE, recomiendan una evaluación cuidadosa de pacientes con LE tanto clínica como histológicamente (161). La posibilidad de progresión a carcinoma invasivo a partir del VINd es considerada alta (146) con un corto periodo de fase intraepitelial y una rápida progresión (2,3)(152, 159, 160, 162). No existen marcadores que permitan distinguir a las pacientes de mayor riesgo (162). Según algunos estudios hasta un 33% de las VINd evolucionan a CE (en comparación con el 5,7% de los HSIL), en contraposición con las cifras ya citadas de un 3-7% de los LE (163, 305). Esta vía patogénica del VINd independiente del VPH es la responsable de la mayoría de los CEV y comprende entre el 60%-80% de los CEV (149, 306) aunque el VINd sólo represente entre un 2-10% de los diagnósticos de VIN según los diferentes estudios (162, 305, 307, 308). Algunos autores creen que la incidencia puede estar infraestimada debido a la dificultad en su identificación (162) o debido a la rápida progresión a invasión (140, 307).

Series de casos retrospectivas han descrito la presencia de CEV oculto entre el 10-22% de las mujeres con un diagnóstico preoperatorio de VINd que fueron tratadas mediante extirpación quirúrgica (150) y en una revisión sistemática de 3222 pacientes tratadas por VIN se encontró un 3.2% de carcinoma oculto (309). Sin embargo, algunos autores señalan que la evidencia que apoya la evolución de VINd a CEV a veces es circunstancial y faltan datos de prevalencia y riesgo de invasión en un mayor número de pacientes (149). Observaron que el tiempo de evolución a CEV era menor cuando la patología precursora era un VINd que cuando era un LE. En el estudio minucioso de la histología de las piezas de CEV intervenidos también se podría llegar a observar datos de LE hasta en un 60% de las muestras (5). Existen varios autores que han investigado la presencia de

LE en estos casos determinando unas frecuencias de LE en el 32% (160), 50% (310) o en el 61% (303) de los pacientes con CEV.

El mecanismo exacto de la carcinogénesis es desconocido. Existe una hipótesis que propone una ineffectividad de la vigilancia inmune local que crearía un ambiente permisivo permitiendo el “escape” inmunitario de los tumores malignos (68). Muchos estudios han relacionado el gen supresor de tumores p53 con la evolución de los VINd a CEV, pero el mecanismo exacto no es bien conocido (164, 165). La aneuploidía de alto grado del cromosoma 17 (que contiene p53) también se ha asociado a los LE alrededor del tumor (166). En una revisión realizada por Trietsch et al. se señaló que las mutaciones en TP53 se encontraban en un 3% de los HSIL y en un 21% de los VINd, demostrando que aunque esta vía es importante en los VINd, existen otras vías oncogénicas no conocidas (167).

Determinar los casos de LE con alto riesgo de evolución a CEV es un área de investigación activa (171). Tal y como hemos señalado previamente, no existen características clínicas descritas que permitan anticiparnos e incluir a las mujeres con mayor riesgo. Jones et al. demostraron en un estudio retrospectivo de casos y controles que, en el LEV, la edad avanzada y la evidencia clínica de hiperplasia son factores de riesgo independientes para el desarrollo de CEV (147). Algunos autores creen que el riesgo de CEV sobre LEV depende más del tiempo de evolución y gravedad que haya alcanzado el LEV, sobre todo sus alteraciones cicatriciales, que de la edad de las pacientes (172, 243). Otros autores habían señalado que el riesgo de malignidad era menor en los casos no complicados, o en aquellos diagnosticados y tratados adecuadamente, pero no habían podido demostrarlo (172). De hecho, durante años los vulvólogos habían sospechado que el mal cumplimiento terapéutico podía incrementar el riesgo de desarrollo de neoplasia maligna y que el propionato de clobetasol tópico al 0,05% podía tener un efecto protector en las pacientes que lo utilizaban ya que los CEV en estas series sólo aparecían en pacientes no tratadas o irregularmente tratadas. Sin embargo, el número de pacientes estudiadas no era suficiente para que los resultados fueran estadísticamente significativos (36, 172).

En nuestro trabajo, sí encontramos diferencias significativas entre la gravedad (basada fundamentalmente en la gravedad de los cambios arquitecturales y su extensión) del LEV de las mujeres que desarrollaron neoplasia vulvar con respecto a las que no, de modo que las complicaciones neoplásicas son más frecuentes en los casos más graves de LEV. Ningún caso de LEV leve se asoció a neoplasia, solo 1 de los 88 casos moderados lo hizo (1,1%) mientras que se observó el desarrollo de neoplasia en 11 de los 115 graves (9,6%). Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, encontramos que las pacientes con neoplasias asociadas a LEV tienen una media de edad al diagnóstico (media: 68,24 vs 59,49 años) y una demora diagnóstica (mediana: 210 vs 24 meses) mayores que las que no las desarrollan y una edad media de inicio de los síntomas (49,82 vs 53,88) menor. Estos datos son similares a los descritos por Cooper et al. (36) que observaron también que no existían diferencias entre la media de edad al inicio de los síntomas ni del diagnóstico del LE. Sin embargo, aunque estadísticamente no fue posible por el bajo número de casos y por tanto no podía excluirse que fuera casual, sí observaron que existía una relación entre el desarrollo de CEV y el mayor retraso diagnóstico del LEV (media 15,3 vs 4,4 años). En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a los antecedentes familiares de LEV.

Finalmente, en 2015, se describió un factor claro y significativo que diferencia a las mujeres que asocian neoplasia sobre LEV de las que no. Lee et al. realizaron un estudio prospectivo de 507 mujeres adultas con LEV y demostraron que durante el tiempo de seguimiento ninguna de las mujeres que cumplía el tratamiento (0/357) desarrollaba ninguna neoplasia vulvar mientras que 7 de las 150 parcialmente cumplidoras (4,7%) sí lo hacían ($p < 0,001$). Este hallazgo es muy importante ya que, apoyando estudios previos (172), demuestra que el cumplimiento del tratamiento a largo plazo reduce el riesgo de desarrollar CEV, además de mejorar sintomatología, funcionalidad y detener la progresión de las alteraciones cicatriciales. De este hallazgo deducen la importancia del uso del tratamiento de mantenimiento en el manejo de las pacientes con LEV, incluso si es asintomático (173). Esto apoya las recomendaciones de otros trabajos previos y de la mayoría de los especialistas en patología vulvar (187, 279, 311). Sin

embargo, la falta de ensayos clínicos con fuerza estadística suficiente hace que el tratamiento recomendado en las principales guías de manejo del LEV se continúe basando en los síntomas de las pacientes (5, 84).

Otro punto a destacar es que el LEV además de ser un factor de riesgo para el desarrollo del CEV, es el principal factor etiológico para la recurrencia del CEV (aparte de los márgenes quirúrgicos inadecuados). En nuestra serie no había ninguna paciente con LEV que hubiese desarrollado un CEV previo al diagnóstico, pero posteriormente, nuestras pacientes van a precisar un seguimiento muy estrecho. El LEV residual después de la resección de un CEV con márgenes libres tiene un riesgo muy elevado de desarrollo de cáncer de *novo*. Esta recurrencia local afecta aproximadamente a 1 de cada 4 mujeres intervenidas quirúrgicamente por CEV (312-315). En algunos trabajos en los que se observó que el riesgo de recurrencia era de casi el 47% y que la mayoría de las mujeres sin recurrencias eran las que habían sufrido grandes extirpaciones, se propuso que las extirpaciones de las lesiones de CEV en mujeres con LEV debían ser amplias (314). Sin embargo, en la actualidad existen evidencias de que el tratamiento a largo plazo con corticoides tópicos también puede prevenir estas recurrencias y algunos autores defienden su uso tras la cirugía basándose en que estas recurrencias se deben a la dermatosis inflamatoria subyacente y en que la inflamación crónica induce cambios moleculares acumulativos en el epitelio que pueden llevar a la recurrencia dentro del concepto actual de “campo de cancerización” (312, 313, 316). El seguimiento y tratamiento de mujeres con LEV que han sufrido un CEV no está estandarizado y es muy variable, ya que incluso algunas de las mujeres no son conscientes de que tienen un LEV. En los centros especializados, la mayoría de estas pacientes reciben corticoides tópicos por largos periodos de tiempo ya que han demostrado disminuir el riesgo de recurrencia con mínimos efectos adversos, pero se precisan más estudios a largo plazo para optimizar su manejo (313).

El diagnóstico precoz, la introducción de tratamientos con corticoides tópicos potentes, el mayor uso de la biopsia y la escisión de las áreas cutáneas anormalmente engrosadas y resistentes a los tratamientos, así como el tratamiento de mantenimiento, pueden conducir a una disminución del riesgo de CEV y a la prevención de las alteraciones estructurales cicatriciales de mujeres

diagnosticadas de LEV (173, 317). De todos modos, el riesgo demostrado existente justifica que estas pacientes deban revisarse al menos anualmente y las lesiones que no se resuelvan (hiperqueratosis localizadas persistentes) deban ser biopsiadas. Dado su potencial maligno a largo plazo se recomienda el seguimiento periódico de las pacientes con LE anogenital al menos cada 6 meses (37). Es importante explicar y comunicar a estas mujeres el mensaje de que el tratamiento a largo plazo con corticoides tópicos previene la progresión del LEV, el riesgo de malignización y las alteraciones cicatriciales. Se precisan grandes estudios multicéntricos longitudinales para evaluar las características de los LEV sobre los que se desarrolla un CEV.

6.4. ASOCIACIÓN A OTRAS ENFERMEDADES

6.4.1. Asociación a otras enfermedades autoinmunes

Existe evidencia clínica e histológica de la presencia de mecanismos patogénicos autoinmunes tanto humorales como mediados por células en el LE (66-71). Por lo tanto, en el momento actual, el LE es considerado una enfermedad autoinmune con base genética. Esto se pone de manifiesto mediante la demostración de su asociación a otras enfermedades autoinmunes (15-34%), la alta incidencia de auto-anticuerpos órgano-específicos (anticuerpos antitiroideos, antimicrosomales, anticélulas parietales y antinucleares, entre otros) y la historia familiar de enfermedades autoinmunes (21-65%) (8). Entre las enfermedades descritas asociadas a LE destacan: enfermedad tiroidea, alopecia areata, anemia perniciosa, morfea, vitíligo, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca y psoriasis (39, 72, 74). Además, en común con muchas enfermedades autoinmunes, el LE es más prevalente en mujeres (4). La enfermedad tiroidea parece ser el hallazgo más frecuente en estos pacientes (12-30%)(39, 72, 73), e incluso en un artículo de revisión se llegó exageradamente a definir el LE como una manifestación cutánea de la enfermedad tiroidea (78). En una revisión sistemática actual de toda la literatura se sugiere que un mecanismo patogénico común podría ser la causa de la coexistencia de las dos entidades, al menos en algunos pacientes (79).

En nuestras pacientes existe enfermedad autoinmune documentada en un 23,3% de los casos (n=53) siendo la más prevalente la enfermedad tiroidea (16,3% de los casos). Estos datos apoyarían lo descrito previamente en la literatura (6, 39, 72, 73, 120, 186, 290, 291, 293) y se relacionarían con la supuesta fisiopatología autoinmune ya que en nuestra población, la prevalencia de estas enfermedades superaría la estimada en la población general del 4,5% (2,7% en hombres y 6,4% en mujeres) (318). También superaría a la estimada globalmente en la población española, donde si bien son escasas las investigaciones dada la heterogeneidad de los cuadros, un estudio transversal encontró una prevalencia de 6,39% en 10 enfermedades seleccionadas (CI 95%: 6,02-6,76) (319). Los otros cuadros asociados hallados en nuestras pacientes fueron psoriasis (4,4%), vitíligo (2,2%), morfea (1,3%), diabetes mellitus tipo 1 (0,9%), artritis reumatoide (0,9%), alopecia areata (0,9%) y enfermedad inflamatoria intestinal (0,4%).

En nuestro estudio se han observado datos similares a los obtenidos en trabajos descriptivos previos. En un amplio y pionero estudio realizado por Meyrick Thomas en 350 mujeres con LE confirmado histológicamente se observó que un 21,5% tenían una o más enfermedades autoinmunes relacionadas, el 21% tenía historia familiar de enfermedades autoinmunes y un 42% presentaban anticuerpos autoinmunes (25% anticuerpos antitiroideos y un 9,5% anticélulas gástricas). Las enfermedades autoinmunes más comunes en este grupo fueron la tiroiditis autoinmune (12%), alopecia areata (9%), vitíligo (6%) y anemia perniciosa (2%) (39). Simpkin et al. (120) en 2002 describieron la presencia de enfermedad tiroidea en un 19% de sus pacientes y de psoriasis en un 17%, una prevalencia mayor a la esperada en la población general (2-3%). Se llevó a cabo analítica con autoanticuerpos en 142 pacientes (70%) y se detectaron niveles inusuales de anticuerpos antitiroideos en un 20%. Otro estudio retrospectivo de 211 mujeres con LE confirmado histológicamente determinó que la prevalencia de la enfermedad autoinmune era de un 29,9% (73) y al igual que el anterior, otros estudios retrospectivos observaron también porcentajes significativos de enfermedades autoinmunes, oscilando entre el 15% y el 20,4 % (186, 290, 291). Sin embargo, se han encontrado prevalencias más bajas en el estudio realizado en China por Yang et al. (293), donde un 9,3% (n=12) de sus pacientes estaban

afectadas de forma concomitante por enfermedades autoinmunes. Aunque mayor que en la población china, es significativamente menor a otros estudios y creen que puede deberse a las diferencias entre razas.

El primer estudio controlado para el estudio de la asociación de enfermedades autoinmunes y LE fue realizado en 2008 por Cooper et al. (72). Esto es importante ya que las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres y aumentan con la edad, variables que no se habían tenido en cuenta previamente. Estudiaron 190 mujeres adultas con clínica típica de LEV y 933 controles sanos por edad. Se observó que el 28% tenían una o más enfermedades autoinmunes asociadas comparado con el 9% de los controles ($p < 0,01$). La enfermedad tiroidea fue la alteración autoinmune más prevalente con un 16,3% de las pacientes con LEV vs un 7,9% de los controles ($p < 0,001$). La determinación de autoanticuerpos fue positiva en un 21% pero a diferencia de estudios previos, no era superior de forma significativa con respecto a los controles (72).

El estudio más amplio disponible en LE y enfermedad autoinmune fue realizado de forma retrospectiva sobre 532 pacientes (396 mujeres/136 hombres), predominantemente adultos valorados en un hospital alemán durante 12 años (85% con LE genital) (6). Todos los pacientes se examinaron para determinar enfermedades autoinmunes cutáneas y extracutáneas. Las analíticas incluyeron hemograma, bioquímica, C3, C4, PCR y panel de autoinmunidad. Este panel incluía anticuerpos antinucleares (ANAS), FR, anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-TG). Los datos de prevalencia de enfermedad autoinmune global en mujeres son algo más bajos que en otros estudios (18,9%) pero la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune (15,2%) es similar (72). Encontraron 1 o más enfermedades autoinmunes en un 15,4% de pacientes, con diferencias significativas entre mujeres (18,9%) y hombres (5,1%). La enfermedad tiroidea autoinmune fue la entidad más frecuentemente asociada (12,2% de pacientes), siendo de nuevo más prevalente entre mujeres (15,2%) que en hombres ($p = 0,0002$). Además, se encontraron casos de otras enfermedades autoinmunes en un 3,3% de las pacientes (artritis reumatoide, esclerodermia localizada, colitis ulcerosa o psoriasis) pero no se hallaron casos de alopecia areata, anemia perniciosa ni vitíligo. Este estudio es

importante porque demuestra diferencias entre hombres y mujeres y sugiere que sólo estas deberían ser estudiadas en búsqueda de otras enfermedades autoinmunes.

Por el contrario, algunos trabajos recientes no confirman la asociación con enfermedades autoinmunes (31). Para autores como Lee (111) la existencia de altas tasas de enfermedades autoinmunes y/o detección de autoanticuerpos no confirman que el LE sea definitivamente autoinmune y sugiere que la condición de mujeres de mediana edad predominante en estas pacientes ha podido suponer un sesgo ya que este grupo tiene unas tasas de autoanticuerpos superiores. Sin embargo, y de nuevo a favor del papel de la autoinmunidad, hay que volver a citar el trabajo de Cooper et al. que al tener un grupo control por sexo y edad sería verdaderamente valorable y en el que se halló una asociación a enfermedad autoinmune de un 28% en comparación con el 10% de la población general. De todos modos, es cierto que, en la interpretación de los datos, sobre todo en los relacionados con la presencia de autoanticuerpos (que no fueron superiores a los controles de forma significativa en el estudio de Cooper), debe considerarse que la presencia de autoanticuerpos en adultos no siempre indica la existencia de una enfermedad autoinmune y que su presencia aumenta con la edad y en el sexo femenino. De hecho, en Estados Unidos, un 18% de adultos (hasta 22,9% en mujeres) tienen positividad para autoanticuerpos tiroideos con un 7,7% (95% CI:6,9-8,5%) para anticuerpos anti-tiroglobulina y de un 11,7% (95% CI: 10,5-12,8%) para anti-tiroperoxidasa (320). En España, el estudio de disfunción tiroidea puede alcanzar el 12,3% (321) y la positividad para anticuerpos anti-tiroperoxidasa el 5,7% de los sujetos (322). Así, nuestros hallazgos, de un 21% de anticuerpos anti-tiroideos en los casos que se realizó analítica (6,8% de anticuerpos anti-TPO, 5,6% de anticuerpos anti-TG y 8,5% de ambos) aunque elevados y similares a los de otros estudios descriptivos (39, 72, 120), deben interpretarse con cierta precaución al no estar estudiados según la edad de las pacientes y no disponer de grupo control.

Por otro lado, en nuestras pacientes, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de antecedentes familiares entre las mujeres que tenían enfermedades asociadas (7,5%) y las que no (9,8%). Tampoco existen diferencias en cuanto a la edad de inicio ni de diagnóstico del cuadro, la mayor

o menor sintomatología, ni la presencia de unos u otras lesiones características. Del mismo modo, tampoco se observaron diferencias ni en la gravedad ni en la presencia de neoplasias vulvares asociadas. Estos datos son superponibles a los obtenidos por Virgili et al. (186) que concluyeron que la historia personal de enfermedades autoinmunes no parece predisponer a las pacientes ni a un inicio precoz ni a un peor pronóstico.

Todos estos datos nos sirven a nivel práctico para considerar que en mujeres con LE debe tenerse en cuenta la posibilidad de que existan enfermedades autoinmunes concomitantes (58) si bien no se recomienda la determinación analítica de autoanticuerpos de forma rutinaria sino sólo si existe sospecha clínica de las mismas (39, 84).

6.4.2. Asociación a otras enfermedades cutáneas

Dentro de las asociaciones a otras enfermedades dermatológicas destacamos:

- **LEV y morfea**

La coexistencia de LE y esclerodermia localizada o morfea ha sido descrita en la literatura por diferentes autores. Sin embargo, en la mayoría de los casos publicados se relaciona con el LE extragenital, siendo más escasos los trabajos que hacen referencia a las formas genitales (72, 177, 179, 180).

Por otra parte, existen dos estudios importantes que han demostrado la existencia de una alta prevalencia de LE en pacientes con morfea. En el primero, Lutz et al. (180) llevaron a cabo un estudio prospectivo multicéntrico para determinar la frecuencia de LE genital en pacientes con morfea (hombres y mujeres) examinando para ello la zona genital de todos ellos. Concluyeron que un 45% de los pacientes con morfea en placas tienen asociado un LE genital y que, por tanto, es básica una exploración física completa que incluya la zona genital en todos ellos. Posteriormente, Kreuter et al. (179) realizaron un estudio retrospectivo en un centro de referencia alemán y determinaron que de 472 pacientes con esclerodermia localizada, 27 (5,7%) presentaban un LE concomitante (19 con lesiones extragenitales y 8 vulvares) y que el LE ocurría exclusivamente en pacientes con morfea en placas y generalizada. Todos los pacientes con morfea y LE genital fueron mujeres. En un trabajo publicado por

nuestro grupo, se obtuvieron resultados similares, con la presencia de LE en un 5% de las pacientes con esclerodermia (323).

En cuanto al estudio de las pacientes con LEV que se asocian a morfea, los estudios existentes son más escasos. En nuestro estudio hallamos 3 casos de LEV asociado a morfea (1,3%) con existencia de LE extragenital concomitante en dos de ellas. En 2 de las pacientes el diagnóstico fue de morfea en placas mientras que la tercera paciente tenía una morfea generalizada. El motivo de consulta en nuestra unidad fue la sintomatología vulvar existente (prurito y escozor) en 2 de las pacientes (66,7%) pero en la tercera, que era asintomática, ambos diagnósticos habían sido incidentales. Los tiempos de aparición de la sintomatología de LE con respecto a la morfea no son muy valorables, ya que en un caso era desconocido, en otro anterior y en el último posterior.

Existen otros estudios descriptivos donde se ha valorado la presencia de morfea en una cohorte de mujeres con LEV. Existen referencias de que Wallace (23), en 1971, describió 13 casos de morfea en 380 pacientes con LE. Meyrick-Thomas (289) diagnosticó 10 casos de morfea en su serie de 357 mujeres con LEV, pero hizo referencia a que en algunas de las ocasiones la diferencia con el LE extragenital no es sencilla. Farrell (177) describió 8 casos de LEV asociado a morfea, estando uno de ellos además asociado a liquen plano y otro, a esclerosis sistémica. En 2 de los casos, los síntomas de LE precedieron a los de morfea, en 4 fueron diagnósticos simultáneos, y en otro el LEV siguió al de morfea. Cooper et al. (72), en su estudio controlado, encontraron un total de 3 casos de morfea en sus 190 pacientes con LEV, un 1,5%, si bien fue más frecuente de forma significativa en estas mujeres con respecto a los controles. Nuestros datos son superponibles a estos últimos (1,3%). Ningún trabajo estudia más detalladamente las características del LEV en este subgrupo de pacientes. Si bien muy escaso para darle validez a las pruebas estadísticas, los datos descriptivos son interesantes. Todos los casos tenían un LEV avanzado, con afectación anogenital y los tres tenían cambios arquitecturales al diagnóstico, incluyendo estenosis del introito y enterramiento del clítoris. Uno de ellos era un LEV grave y los otros dos moderados. No se encontraron diferencias con las mujeres que no tenían morfea con respecto a ningún síntoma, característica

clínica concreta ni gravedad. Ninguno de los casos tenía antecedentes familiares de LE.

Un reto importante en estas pacientes lo constituye el diagnóstico diferencial entre morfea y LE extragenital, ya que a veces son indistinguibles y además pueden asociarse. Sus presentaciones clínicas clásicas, donde el LE se manifiesta predominantemente en genitales (los cambios morfeiformes son excepcionales en esta localización) y la morfea lo hace en forma de placas firmes con una superficie blanquecina lisa y un borde violáceo fundamentalmente en piel, no suele provocar dudas diagnósticas, que sí existen cuando el LE se desarrolla fuera de la vulva. En esta localización ambas entidades pueden ser indistinguibles, sobre todo en casos evolucionados donde una misma lesión puede tener rasgos de los dos procesos (116). Aunque se han propuesto hipótesis patogénicas autoinmunes y genéticas (49) para ambas entidades, aún están en estudio (177) y la posible relación entre ellas continúa siendo controvertida (181). Para algunos autores, la observación de cambios microscópicos tipo LE en casos de morfea, así como la coincidencia en un mismo paciente de placas de morfea clásica y LE, conducen a considerar ambas entidades un espectro de la misma enfermedad de forma que el LE sería una forma superficial o subepidérmica de morfea en placa. Sin embargo, otros autores sugieren que son entidades diferentes y han desarrollado criterios y técnicas para intentar diferenciar ambas enfermedades (181).

Como conclusión, creemos que es importante una exploración física completa en estas pacientes para descartar la asociación a una enfermedad autoinmune como es la morfea, del mismo modo que es importante la observación del área vulvar en mujeres con morfea, dada la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces para evitar la aparición de CEV.

• LEV y liquen plano

El LE y el LP son dos dermatosis inflamatorias crónicas que presentan algunas semejanzas clínicas, histológicas y patogénicas. Se han descrito casos de asociación o coexistencia entre ambas entidades (174, 178, 324-326). La relación entre ellos no está clara y aunque actualmente se consideran enfermedades diferentes, y para algunos autores se trata simplemente de una

asociación frecuente debido a la presencia de aspectos patogénicos comunes, para otros el LP y el LE serían parte de un mismo espectro continuo más que dos entidades separadas (174). Incluso algunos autores describen un cierto paralelismo con la enfermedad injerto contra huésped (EICH) donde las lesiones precoces del EICH crónico son liquenoides y las tardías son predominantemente escleróticas, considerando una posible etiopatogenia inmunológica (178, 327).

En nuestras pacientes se observaron lesiones de liquen plano confirmado histológicamente en 14 pacientes (6,17%). De estas, 7 pacientes tenían LP oral (LPO), 6 LP vulvar (LPV) y 1 LP cutáneo, de forma concomitante. Es decir, de nuestra población, un 3,08% tenía LPO, un 2,64% LPV y un 0,44% LP cutáneo.

En principio, el LEV había sido descrito conjuntamente al LP extragenital, típicamente oral o con lesiones cutáneas en extremidades y tronco (174, 178, 325, 328-330). En el estudio de la asociación con el LP oral destaca el trabajo realizado por Saunders et al. en 2009 (331), donde en una cohorte de 1326 mujeres con LEV valoradas entre 1997 y 2007, se identificaron 13 casos de LP oral, siendo la prevalencia periodo de LP oral en mujeres con LEV de un 0,6%, similar a la descrita para la población general (1-2%) (332). La mayoría de ellas (8/13) presentaron un cuadro leve asintomático reticulado de la mucosa oral. Por otro lado, existen dos series de mujeres con LP oral en las que se ha demostrado la coexistencia con lesiones de LEV (328, 329). En la primera de ellas, se identificó un 12% de pacientes con LEV en 42 casos que tenían un LP oral confirmado histológicamente (328) mientras que en la segunda, tras el examen genital de sus 41 pacientes con LP oral, se encontraron un 7% de casos asociados a LEV, un 53,66% asociados a LP vulvar y un 5% de LE y LP vulvar concomitantes (329).

Aunque algunos trabajos sobre dermatosis vulvares hacían referencia a la coexistencia de ambas entidades en una única localización en la vulva, en lo que se conoce como síndrome de solapamiento vulvar, las referencias a la coexistencia a este nivel son escasas (175, 188, 333). Además, cuando sólo se manifiestan en mucosas, y en concreto en la mucosa vulvar, el diagnóstico diferencial entre ellas puede ser complejo.

De nuestra población de estudio, un 2,64% de los casos presentan simultáneamente datos de LP y LE vulvares. En todos los casos, el diagnóstico de LPV fue posterior al de LEV con un tiempo medio de diferencia de 4,25 años, y en todos los casos se diagnosticó tras la persistencia o agravamiento de los síntomas después del manejo adecuado del LEV previo. La edad media del diagnóstico del LEV en este grupo fue de 70,16 años, algo superior a los 59,95 años de la población total de estudio. Un 83,33% de los casos presentaban escozor y dolor añadidos al prurito inicial, también superiores a las frecuencias halladas en el resto del trabajo (56,8% y 22,5% respectivamente). El 100% de los casos presentaban alteraciones estructurales con reabsorción de estructuras. La forma de presentación más frecuente (83,33%) fue la erosión o el eritema intenso con rodete blanquecino periférico en la cara interna de los labios menores y vestíbulo con placas blanquecinas esclerosas periféricamente.

Estos datos serían superponibles a los publicados recientemente. Varios estudios describen las características clínicas e histopatológicas de estas pacientes. Las descripciones de este solapamiento muestran que cuando ambos diagnósticos tienen lugar de forma simultánea en la vulva, de forma casi invariable se manifiestan de forma similar a lo encontrado en nuestras pacientes, como LP erosivo en cara interna de labios menores y vestíbulo con lesiones blanquecinas típicas de LE periféricamente y de forma contigua al LP (334, 335). Se desconoce cuál es la proporción de LPV que se acompaña de LEV y viceversa pero se cree que este solapamiento pueda estar infradiagnosticado (335). Es vital hacer hincapié en la importancia de la sospecha clínica ante cuadros que no responden bien a los tratamientos habituales y en la necesidad de repetir las biopsias (a pesar de que en ocasiones no sean confirmatorias) cuando esto se produzca debido a las implicaciones terapéuticas y de manejo en estas pacientes.

6.5. ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA

El LEV, de forma similar a otras patologías crónicas con afectación vulvar, tiene un impacto muy importante en la calidad de vida (CV) de las mujeres que lo padecen, y produce limitaciones en sus actividades de la vida diaria, restringe su actividad física, el descanso nocturno, ciertas posturas o el uso de ciertas

prendas, influye en su percepción corporal, su vida social y sexual, e incluso puede desencadenar trastornos de ansiedad y depresión (137, 138). Para algunos autores, el LEV tiene valores de afectación de la CV similares a otras enfermedades dermatológicas como la dermatitis atópica, la hiperhidrosis, la psoriasis y la dermatomiositis sin miositis (134). A pesar de ello, se cree que la repercusión psicológica que tiene está infraestimada y no suele tenerse en cuenta en la práctica diaria (137).

Diferentes estudios demuestran que las pacientes con LEV sufren tanto una disminución significativa de la CV, como disfunción sexual. La aparición de dispareunia y la evitación de las relaciones sexuales pueden afectar a la vida en pareja (3, 134, 136). Sin embargo, los trabajos y datos existentes son escasos y en la literatura científica son pocos los estudios que hacen referencia a los efectos del LEV en la CV y en la función sexual de forma estandarizada.

Para el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es necesario el uso de instrumentos de medida de la CV. La CVRS es la percepción que tiene el paciente de los efectos de una enfermedad o su tratamiento en diversos ámbitos de su vida, especialmente de las consecuencias que provoca sobre su bienestar físico, emocional y social. Los instrumentos de medida de la CVRS pueden ser genéricos (proporcionan una idea global de la calidad de vida) o específicos (focalizados en problemas asociados con estados concretos de enfermedad, grupos de pacientes o áreas de función) (283).

Los principales cuestionarios de calidad de vida específicos dermatológicos y los únicos con adaptaciones transculturales validadas en castellano son el *Dermatology Life Questionnaire Index* (DLQI) y el Skindex-29 (280, 281). No existen cuestionarios específicos para pacientes con patología vulvar, pero ambos test miden dimensiones que pueden verse afectadas en las pacientes con LEV. Existen algunos estudios que utilizan el Skindex-29 en el estudio de la CVRS en el LEV e incluso en un estudio realizado por Schwegler et al. (297) utilizaron una adaptación para patología vulvar que había sido realizada por la doctora Chren, autora del test y que incluyó a 208 pacientes con vulvodinia para elaborarlo (336).

El Skindex-29 es un cuestionario autoadministrado de 29 preguntas que hacen referencia a la CVRS en las últimas 4 semanas. Además, incluye preguntas acerca de la disfunción sexual que pueden ser útiles en el estudio de estas pacientes. Es el instrumento de elección recomendado en dermatología (337).

Con la finalidad de estudiar el impacto que tiene la enfermedad en la CVRS de nuestras pacientes, se administró y obtuvo respuesta para el Skindex-29 a 195 mujeres (85,9% del total). El hecho de que los cuestionarios fueran distribuidos y cumplimentados haciendo referencia al peor momento de su enfermedad, puede suponer un posible sesgo de memoria, pero también consigue minimizar las variaciones en las respuestas que pudieran resultar del momento en el que se encontraran (brote o remisión). De este modo, aunque no es un abordaje estandarizado y protocolizado, sí puede reflejar una aproximación inicial al impacto que la enfermedad tiene en nuestras pacientes.

En nuestra serie, las puntuaciones del Skindex-29 demostraron que el dominio sintomático fue el que más influyó de forma negativa en las mujeres con LEV, seguido en importancia del dominio emocional y posteriormente del funcional. El hecho de que la mayor reducción de la CV sea causada por los síntomas vulvares ya ha sido evaluada por otros autores que concluyen que, del mismo modo, la mejoría de la sintomatología también debería mejorar la CV. Se ha demostrado con el propionato de clobetasol (297).

Existen dos tipos de interpretaciones del Skindex-29 que difieren entre sí (286, 338). El objetivo de ambas es establecer puntos de corte en los resultados del cuestionario que determinen el grado de gravedad en la CV. La interpretación de Nijsten et al. (287) está basada en el método de distribución, que distribuye las variables sin referentes externos, mientras que la interpretación de Prinsen et al. (284, 288) se basa en el método “anchor” que utiliza referentes externos de forma conjunta. Es decir, compara los resultados de este cuestionario con los resultados de otras herramientas de CV aplicados. Se considera necesario un consenso entre ambas. Actualmente la más utilizada y recomendada es esta última ya que se cree que el método “anchor” conduce a menores variaciones en los puntos de corte y que son menos dependientes de las características socioculturales y clínicas de la muestra (285).

Aplicando estos puntos de corte en los resultados de nuestro estudio, se observó que la afectación global media de la CVRS de las mujeres con LEV era leve (25,67 puntos), al igual que en el dominio emocional. Sin embargo, en el dominio sintomático se reveló un impacto moderado y en la esfera funcional no se observó afectación. Estos datos son similares a los hallados en otros trabajos donde la CV está mayoritariamente afectada por los síntomas somáticos seguidos de los factores emocionales y, por último, de los funcionales. En el estudio realizado por Schwegler et al. en 48 mujeres con LEV confirmado se concluyó que sus pacientes sentían que su CV había empeorado sobre todo en los aspectos sintomáticos y emocionales mientras que los sociales tenían un menor impacto. Los valores no son comparables con los de nuestro estudio ya que no realizaron la ponderación de 0-100 (286). En los estudios realizados en Holanda por Lansdorp et al. (3) en 2013 y por Van Cranenburgh et al. (136) en 2017 sobre la CV en 262 y 303 mujeres (respectivamente) con LEV pertenecientes a la asociación holandesa de LE, también se demostró un deterioro global de la CV. Aunque las condiciones en que se cumplimentó el cuestionario del Skindex-29 son diferentes en cada estudio, ya que en el primero se indicó a las pacientes que hicieran referencia a ese momento y en el segundo a la semana anterior, en los dos trabajos la gravedad de la afectación global de la CVRS es moderada (Lansdorp 38,4, Van Cranenburgh 34,7) y, por tanto, superior a la de nuestro estudio (26,67).

La puntuación del dominio sintomático en nuestra serie (45,56) fue similar a la obtenida en los otros estudios (46,8 y 43,9 respectivamente) y se clasificó como impacto moderado de la enfermedad. En la esfera emocional, aunque los valores de nuestro trabajo eran menores (24,40) que los obtenidos por Lansdorp (38,2) y Van Cranenburgh (33,8) todos se encuadraban dentro del impacto emocional leve. Por último, en nuestras pacientes no se observó ninguna influencia del LEV en el dominio funcional (17,41) mientras que en los demás estudios se observó un impacto leve (33,6 y 30,1 respectivamente). Ambos trabajos incluyeron miembros de la asociación holandesa de LE con una gravedad similar. Esto explicaría la similitud de los dominios sintomático y global pero no las diferencias en los dominios emocional y funcional (3, 136).

Al valorar el porcentaje de pacientes de nuestra serie en cada uno de los grupos de gravedad según el impacto que producía el LEV en su CVRS, se determinó que un 31,8% tenía un deterioro de la CVRS moderado-grave y que más de la mitad (56,4%) tenía un impacto moderado-grave en la esfera sintomática (similar al obtenido por Van Cranenburgh). Un 28,7% y un 20% de las pacientes padecía una afectación moderada-grave en los dominios emocional y funcional respectivamente. Esto es bastante indicativo de lo afectadas que están estas mujeres, aunque los niveles sean más bajos que en los trabajos holandeses. Es difícil interpretar estas diferencias. Por un lado, no se han tenido en cuenta los perfiles epidemiológicos de las mujeres estudiadas en cada serie, es posible que las edades medias de las pacientes sean diferentes (la edad media al diagnóstico es ligeramente superior en nuestro estudio 59,95 con respecto a los 44,6 años del estudio de Lansdorp y los 54,8 de Van Cranenburgh) y es también complicado inferir a priori cómo va a influir esto en las respuestas. Es posible que las mujeres de mayor edad experimenten mayor vergüenza o resten importancia a ítems como las molestias en las relaciones sexuales. De hecho, aunque el cuestionario era anónimo, en ocasiones solicitaron ayuda en la comprensión de algunas preguntas en la consulta. Es posible que exista sesgo de selección y que las mujeres con mayor impacto en la calidad de vida contesten más activamente o que, al contrario, tengan más miedo a expresarse y no contesten a los cuestionarios.

En nuestra serie, el ítem con un mayor valor medio fue “la piel me pica” con una respuesta de “a menudo y todo el tiempo” en un 61% de las pacientes. Además, también fue el ítem con más impacto de todo el cuestionario. Por lo tanto, podemos considerar que el prurito fue el factor que más influyó en la CVRS de las mujeres con LEV de nuestra serie. Le siguieron, con unos valores altos en las respuestas “a menudo y todo el tiempo” la mayor sensibilidad de la piel (50%), la irritación vulvar (45%) y el escozor-quemazón de la piel (44%). Estos ítems también fueron en orden decreciente los que mayor importancia tuvieron en la globalidad del cuestionario. A continuación, encontramos los primeros ítems del dominio emocional (“Me preocupa que mi enfermedad de la piel empeore”) y funcional (“Mi enfermedad de la piel interfiere con mi vida sexual”). Los datos referentes al sangrado de la piel y al empeoramiento con el agua mostraron unos

porcentajes de afectación bajos (10% y 7 % respectivamente). Estos podrían ser valorados como síntomas con menor impacto en la CVRS a pesar de que, tanto en nuestra experiencia clínica, como en la literatura, los agentes irritantes, entre los que se encuentra el agua, son considerados uno de los factores que pueden empeorar el LEV.

Estos datos difieren en parte de los obtenidos por Schwegler et al. (297) donde el prurito fue el segundo ítem en el dominio sintomático y el tercero a nivel global (por detrás de la mayor sensibilidad vulvar y el mayor enfado por su condición) con un porcentaje de mujeres que lo describían “a menudo y todo el tiempo” inferior al de nuestra serie (31,3% vs 61% de nuestras pacientes). El ítem con mayor impacto global en su estudio fue la mayor sensibilidad de la piel de la vulva (47,9%) pero con valores ligeramente inferiores a los de nuestra serie (50%). Sin embargo, los datos de nuestra serie y los de Schwegler et al. (297) contrastan con los obtenidos por Lansdorp et al. (3) donde es el dolor el ítem que mayor impacto tiene en este dominio seguido de la irritación y el prurito (no se muestran porcentajes ni medias de las preguntas). En nuestro trabajo el dolor no apareció “nunca” o lo hizo “raramente” en más de la mitad de las pacientes (57%).

En el dominio emocional, el impacto global de la enfermedad fue leve. Destacaron el sentimiento de preocupación porque la enfermedad empeorara (42%) y el sentimiento de preocupación porque su enfermedad de la piel pudiera ser algo grave (38%). Son parámetros que pueden causar gran angustia y que pueden mejorarse con una buena relación médico-paciente y explicación sencilla y precisa de la enfermedad en nuestras consultas. Es importante informar de la inexistencia de potencial infectivo, de la posibilidad, pero infrecuencia de la aparición de lesiones malignas y de la importancia de hacer revisiones periódicas (339). En el estudio de Lansdorp la preocupación porque el cuadro empeorara también fue el ítem más frecuente en este dominio, pero en su trabajo fue seguido de los ítems “Me enoja mi enfermedad de la piel” y “Estoy frustrado por mi enfermedad de la piel” que en nuestro caso fueron excepcionales, con unos valores de respuesta “nunca” en el 56% y 61% de las pacientes respectivamente (3).

En el dominio funcional no se objetivó impacto del LEV en la CVRS de nuestras pacientes. Sin embargo, analizando los ítems por separado, se observó la gran interferencia del LEV en la vida sexual de las pacientes estudiadas. El ítem “Mi enfermedad de la piel interfiere con mi vida sexual” tiene un 45% de pacientes que responden “a menudo o siempre”. De hecho, es el ítem del Skindex-29 con un mayor porcentaje de respuestas “siempre” en un 34% de las mujeres. El resto de las preguntas de este dominio fueron muy poco frecuentes en nuestra serie, de tal manera que, cabe deducir que la afectación de las relaciones sociales, con los amigos o con la familia es baja. Estos datos son similares a los obtenidos en otros trabajos aunque nuestro porcentaje de afectación es más alto (45% vs 27,1%) (297).

El impacto negativo del LEV en la función sexual está ampliamente demostrado. Uno de los primeros estudios fue el realizado por Dalziel et al. que describieron la frecuente presencia de dispareunia y disminución de las relaciones sexuales en 45 pacientes con LEV (252, 340). Posteriormente, otros trabajos estudiaron el notable empeoramiento de la calidad de vida, las repercusiones psicológicas y el impacto en la vida sexual, el estado de ánimo y la autoestima (339, 340). El primer estudio realizado con cuestionarios validados y de forma controlada fue llevado a cabo por Van de Nieuwenhof et al. Demostraron que el LE tiene una influencia considerable en la calidad de vida y que, dentro de esta, lo más afectado es la vida sexual. Relacionaron las dificultades sexuales y la dispareunia en pacientes con LE con 3 causas: La tendencia de la piel a rasgarse y fisurarse debido a que es más fina, el miedo al dolor que disminuye la excitación, la lubricación y causa contracturas musculares, y los cambios anatómicos producidos por el LEV como, por ejemplo, la estenosis del introito vaginal. Concluyeron que es fundamental considerar la posible disfunción sexual en el manejo de estas pacientes (134). Posteriormente, Burrows et al. describieron que el tratamiento médico estándar (propionato de clobetasol) mejora pero no resuelve los problemas sexuales en el LEV (dispareunia, disminución de los orgasmos y menor frecuencia sexual en comparación con las mujeres sanas) (253). Se cree que puede deberse a que el tratamiento sólo actúa sobre la fase activa del LE y no sobre las cicatrices ni las alteraciones estructurales (19, 21, 23, 26). Las cicatrices pueden afectar negativamente a la

imagen corporal que tiene la mujer sobre sí misma, así como causar dispareunia y disminución de la sensibilidad del clítoris (244) por lo que algunas mujeres precisan corrección quirúrgica para mejorar la función sexual (228, 244, 248). Además, las mujeres con LEV pueden desarrollar alteraciones de la sensibilidad (disestesia o dolor neuropático) que pueden persistir tras la mejoría de las lesiones cutáneas (341).

En un estudio realizado por Haefner et al. en 2014 se demostró que las mujeres con LEV tienen una menor actividad sexual y que éstas son menos satisfactorias que las de los controles. EL 23,7% de las mujeres con LEV referían que sus relaciones son casi nunca o nunca satisfactorias (135). Gordon et al. (138) estudiaron los predictores de disfunción sexual (definida como un problema sexual persistente que causa diestrés personal) en la población que acudía a una clínica vulvovaginal. El liquen plano o escleroso representaban un 15% de los diagnósticos primarios de estas mujeres. Del total de 161 mujeres estudiadas, la disfunción sexual está presente en más de la mitad comparado con el 20% encontrado en la población general. No encontraron ningún diagnóstico ni síntoma concreto que estuviera asociado con un riesgo mayor de disfunción sexual. En definitiva, las mujeres con LEV tienen una prevalencia significativamente mayor de disfunción sexual que las mujeres sin él, son menos activas sexualmente, tienen orgasmos menos frecuentemente, menos relaciones sexuales vaginales y tienen un menor índice de satisfacción sexual (134).

Se requieren más estudios, siendo importante evaluar el impacto del LEV en la función sexual y el abordaje correcto por parte de los médicos de los problemas que pueden surgir en estas pacientes. En nuestra serie destaca el hecho de que se observa la dispareunia como motivo de consulta inicial en un 2,2 % de las mujeres, después en la anamnesis un 54,6% describe la dispareunia como síntomas y finalmente en el cuestionario Skindex-29 un 45% de los casos responde que el LE interfiere en su vida sexual “a menudo o siempre”. Vuelve a demostrarse el impacto de la enfermedad en la vida sexual y cómo los factores educacionales o la falta de atención a este factor por nuestra parte, hacen que en ocasiones sea infraestimado.

Por último, en nuestro trabajo no se encontraron diferencias significativas entre los valores globales del Skindex-29 ni de ninguno de los dominios (sintomático, emocional o funcional) con respecto a la gravedad objetiva de las pacientes. En el estudio de Lansdorp sí refieren una relación entre el Skindex-29 y la gravedad del LEV. Sin embargo, esta gravedad no es objetivada por el médico sino descrita por las propias pacientes a los investigadores. Demuestran que a mayor gravedad y a mayor número de síntomas referidos existe un mayor descenso en la CV (3). Existen varios autores que consideran que en dermatología, en ocasiones, la percepción del paciente y la del clínico no son exactamente las mismas y enfermedades consideradas como leves por el médico pueden tener un gran efecto en la CV del paciente, mientras que algunas enfermedades potencialmente graves no ejercen un gran efecto en la CV (342). Por ello es importante el uso de instrumentos específicos que midan la CV.

Como conclusión en cuanto al impacto del LEV en la CV de nuestras pacientes, cabe resaltar que la puntuación global del Skindex-29 muestra una afectación negativa leve en la CVRS. Esta afectación es multidimensional y el dominio más afectado es el sintomático (impacto moderado) seguido del emocional (impacto leve) mientras que el dominio funcional no produce empeoramiento global de la CVRS a pesar de que la disfunción sexual es una de las mayores preocupaciones de estas pacientes. El picor (dominio sintomático), la preocupación porque la piel vulvar empeore (dominio emocional) y la disfunción sexual (dominio funcional) resultan ser los indicadores relacionados con una peor calidad de vida. Aunque pueden existir sesgos, se ha utilizado un cuestionario específico y validado en un alto número de pacientes, y estos resultados pueden ser una aproximación inicial al estudio de la CVRS de estas mujeres. Se precisan más estudios controlados en estas pacientes que permitan conocer el verdadero efecto del LEV en la CV. En la consulta dermatológica especializada se recomienda un abordaje multidisciplinar y añadir a la práctica habitual una exploración rutinaria de la dimensión psicológica pueda ayudar a identificar problemas asociados como ansiedad, depresión o alteraciones en la vida sexual. Estas pacientes pueden beneficiarse de intervenciones psicológicas, que han demostrado un beneficio significativo en la CV, mayor adaptación psicosocial y mejoría de la vida sexual. Se podrían aplicar una

evaluación inicial con una entrevista semiestructurada con preguntas abiertas complementada con cuestionarios validados en español (137, 298).

6.6. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

6.6.1. Estudio descriptivo histológico

El 100% de nuestras pacientes tienen realizado el estudio de confirmación histológica. Se revisaron un total de 207 biopsias (92,7%) con la finalidad de estudiar las principales características histológicas del LEV. Los estudios descriptivos sobre la histopatología del LE son escasos (196, 207, 290, 343) y las series de casos descriptivas de pacientes con LE no siempre se basan en casos confirmados histológicamente de forma exclusiva ni describen las características anatomopatológicas de las que sí han sido biopsiadas.

Las características del LE establecido son bien conocidas y constituyen un patrón histológico específico. La imagen clásica del LE completamente desarrollado incluye como criterio específico, y único para algunos autores, una banda de hialinización o esclerosis acelular, de espesor y extensión variable, inmediatamente subyacente al epitelio escamoso en la dermis papilar (198). Así, la presencia de esclerosis en la dermis superficial es una clave diagnóstica útil, patognomónica para algunos autores, y clave en el diagnóstico diferencial con el liquen simple crónico (201). Además, el LE suele acompañarse de un infiltrado inflamatorio linfocitario dispuesto en banda por debajo de la esclerosis descrita (200). El grado de infiltrado inflamatorio y la esclerosis son muy variables (15).

En nuestro estudio, estas características esenciales (presencia de esclerosis dérmica junto con un infiltrado inflamatorio en banda) se consideraron datos necesarios para el diagnóstico y, por lo tanto, se observaron en todos los casos. Ambos parámetros se clasificaron según su gravedad. Nos encontramos con un 37,2% de esclerosis leve, un 41,5% moderada y un 21,3% grave. En cuanto a la intensidad del infiltrado inflamatorio sólo en un 4,8% de los casos fue grave, siendo en el 46,4% leve y en el 44,5% moderado. Algunos estudios muestran porcentajes menores en la presencia de este parámetro. Carlson et al. observaron un infiltrado inflamatorio en banda en un 64% de sus casos (196) mientras que Gadaldi et al. lo hicieron en un 40% de los suyos (343). En este

último estudio, consideraron como criterio diagnóstico inicial sólo uno de los dos hallazgos (presencia de esclerosis subepitelial y/o infiltrado inflamatorio liquenoide) y observaron ambas sólo en el 24% de los casos, señalando que la ausencia de alguno de estos parámetros complica el diagnóstico de LE y hace necesaria la evaluación de otros criterios (343). De hecho, el diagnóstico de casos de LEV incipiente, donde la esclerosis puede no haberse desarrollado, es muy complejo y especialmente difícil de diferenciar del LP con el que puede existir cierto solapamiento.

En nuestra serie, con los criterios diagnósticos aplicados, puede que hayan quedado excluidos casos leves o iniciales que no hubieran desarrollado completamente estas características en el momento de la biopsia y que fueran tipificados como dermatosis liquenoides inespecíficas. Sin embargo, es mayor la seguridad diagnóstica de los casos al ser mayor la especificidad de dichos criterios y se habrían descartado casos dudosos, solapados o diagnosticados erróneamente (sobre todo LP o vulvitis de células plasmáticas). Mientras algunos autores defienden que no es posible el diagnóstico de LE sin esclerosis (344), otros señalan la posibilidad de que existan muchos falsos negativos cuando se utilizan sólo los criterios patognomónicos de LE establecido (hialinización de la dermis bajo una epidermis generalmente atrófica con pérdida de las crestas epidérmicas) (198, 199) y han intentado establecer una serie de criterios histológicos para el diagnóstico del LE precoz cuando no existe esclerosis (191). Regauer et al. describen como útiles la observación del engrosamiento de la membrana basal, la acantosis epitelial irregular, la hiperqueratosis e hipergranulosis de los anejos, la presencia de vasos sanguíneos dilatados subyacentes a membrana basal y de linfocitos a lo largo de la membrana basal, que sin embargo no son suficientes para el diagnóstico diferencial con el eczema (344). Por otro lado, Carlson et al. proponen como criterio histológico mínimo para el diagnóstico de LE una banda de esclerosis dérmica de cualquier grosor junto con la presencia de un patrón inflamatorio de la interfase (196).

Actualmente, uno de los hallazgos precoces descritos es la alteración de la capa basal de la epidermis con ocasionales queratinocitos necróticos y edema superficial acompañado de un infiltrado inflamatorio linfocitario en banda en la dermis superficial, dato común a otras dermatosis como el LP o la vulvitis de

Zoon, con las que puede confundirse. Se explicaría porque antes de que se desarrolle la homogeneización del colágeno, el infiltrado linfocitario interacciona directamente con la epidermis y se observaría una dermatitis liquenoide de la interfase (191, 206). En ocasiones sólo una banda fina de colágeno hialinizado entre la capa basal y el infiltrado puede sugerir el diagnóstico y diferenciarlo del LP y el eczema o el liquen simple crónico (198). En las lesiones de mayor evolución sólo se observa un infiltrado escaso y focal con pequeñas islas de células mononucleares dispersas en la dermis hialinizada (201, 345). Fung y Leboit (199) establecieron que los datos para establecer el diagnóstico de LE precoz sin esclerosis consistían en un patrón liquenoide psoriasiforme, epidermotropismo (exocitosis de linfocitos), pérdida de las fibras elásticas, engrosamiento de la membrana basal (MB) y atrofia junto con ausencia de hipergranulosis y crestas epidérmicas marcadas. Aun así, en su estudio identificaron casos de coexistencia entre ambas entidades. Existen trabajos que describen otros datos indicadores de LE inicial como la “fibrosis con atrapamiento de linfocitos” que puede considerarse previa a la formación de la zona esclerosa (207). Algunos autores apoyan el estudio de múltiples secciones, el uso de tinciones especiales como el ácido peryódico de Schiff (PAS) o incluso la microscopía electrónica para valorar estas biopsias de fases precoces (191, 204, 205).

El diagnóstico del LE precoz es un reto diagnóstico histológico (195) y, además de la observación de ciertas características, es básica una adecuada correlación entre el clínico y el patólogo (191, 196). La identificación de hallazgos histológicos precoces que ayuden al diagnóstico de los casos más leves e iniciales es un campo de investigación actual y activo. Los cambios precoces del LE pueden ser muy sutiles, inespecíficos y pasar desapercibidos de tal manera que una histología inespecífica no descarta el diagnóstico de LE y puede preceder al diagnóstico definitivo de LE incluso en años (23). Nosotros, en un futuro, planteamos investigar las características histológicas de los casos que quedaron excluidos como dermatosis liquenoides vulvares inespecíficas y estudiar su evolución clínica y anatomopatológica.

Existen otros datos que analizamos en nuestra serie. La presencia de la degeneración vacuolar de la capa basal se observó en un 83,7% de nuestras

biopsias. En algunos estudios, como el de Carlson et al. (196), esta característica se describe en el 100% de los casos. Estos hallazgos serían compatibles con el hecho de que el LE es una dermatitis con un patrón vacuolar de la interfase que tal y como hemos señalado, para algunos dermatopatólogos debería ser uno de los criterios mínimos diagnósticos si se acompaña al menos por una banda focal de esclerosis entre el infiltrado linfocítico y el epitelio de los vasos sanguíneos (200).

Al igual que en dermis, también existen cambios en la epidermis pero son más inespecíficos y extremadamente variables, sobre todo en lo referente al grosor epitelial (198). Esta variabilidad se demuestra también en nuestros datos. En la revisión de nuestras biopsias, se observó hiperqueratosis ortoqueratósica en el 99% de los casos, siendo los cambios clasificados como moderados-graves en la mayoría de los casos. Esta observación es similar a la de Carlson et al. (196) que también hallaron ortohiperqueratosis en el 100 % de los casos. En un 42,5% de nuestras muestras se observó hiperplasia epidérmica, del mismo modo que otros estudios que la encontraron en un 53% de los casos (psoriasiforme) o en un 26% (acantósica) (196). Estos hallazgos, pueden ser considerados como un dato de liquen simple crónico o liquenificación sobreimpuesta y en algunos estudios estos cambios se observan hasta en un 75% de los LEV. Es decir, el rascado crónico a consecuencia del prurito que produce el LEV, puede producir una hiperplasia psoriasiforme de la epidermis (200).

Por otro lado, llama la atención que sólo encontremos atrofia en un 27,1% de los casos. Estos datos son superponibles a los observados por Carlson et al. que encontraron atrofia sólo en el 32% de sus pacientes (196). Aunque clásicamente se señalara que la epidermis en el LEV suele estar atrófica y el patrón de las crestas interpilares suele estar borrado o aplanado (15), el abandono de esta nomenclatura se sustenta precisamente en que en ocasiones no existe atrofia y sí hiperplasia epidérmica. Además, se ha demostrado que este hallazgo tampoco aumentaría con la mayor duración de la enfermedad (197).

Otros cambios más inespecíficos encontrados en nuestras pacientes fueron la presencia de queratinocitos necróticos en un 68,1% y edema en la dermis papilar en un 32,9%, a diferencia del trabajo de Carlson et al. donde estos hallazgos

alcanzan el 92% y el 69% de los casos respectivamente (196). Del mismo modo, la presencia de eosinófilos en el infiltrado fue observada en el 20,35% de las biopsias de las pacientes, mientras que en otros estudios este hallazgo era algo superior y alcanzaba hasta el 35% de los casos. La espongiosis eosinofílica (exocitosis de eosinófilos dentro de focos de espongíoticos), los eosinófilos en el infiltrado inflamatorio y la exocitosis de linfocitos identificados en conjunto con el patrón espongíótico se pueden encontrar en la dermatitis de contacto alérgica. De hecho, es frecuente el hallazgo de LE con dermatosis espongíótica subaguda que puede sugerir un componente de hipersensibilidad e incluso algunos autores recomiendan pruebas para descartar una dermatitis de contacto alérgica asociada (142, 210). Si esto predispone al LE o es un hallazgo coincidente aún debe ser estudiado (207).

6.6.2. Relaciones entre histología y otros parámetros

En nuestro trabajo se encontraron algunas correlaciones estadísticamente significativas entre ciertas características clínicas e histológicas. Las pacientes en cuyas biopsias se objetivó hiperplasia del epitelio, presentaban clínicamente con mayor frecuencia hiperqueratosis clínica, liquenificación o lesiones por rascado y fisuras mientras que la presencia de sufusiones hemorrágicas era menor. Por el contrario, las mujeres en cuya biopsia se objetivó atrofia del epitelio, presentaban una menor frecuencia de liquenificación o lesiones por rascado. Estas correlaciones podrían considerarse una manifestación de un mismo fenómeno por el cual el prurito conduce al rascado, a sus lesiones y a la hiperplasia del epitelio reactiva. En el caso de las sufusiones podría deberse a que el mayor grosor del epitelio hace que se produzcan menos frecuentemente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros histológicos estudiados (atrofia del epitelio, hiperplasia del epitelio, hiperqueratosis histológica, edema, degeneración de la basal, queratinocitos necróticos y eosinófilos) y otros parámetros. Ni en la edad del inicio de los síntomas, la edad al diagnóstico o la mayor o menor demora diagnóstica, ni en la presencia de síntomas (globales ni individualmente), la presencia de neoplasias asociadas ni la gravedad del LE según nuestra escala, de modo que

los casos más graves de esclerosis y de infiltrado inflamatorio no siempre son más frecuentes en los casos que consideramos más graves clínicamente.

Dado que en nuestra unidad la gran mayoría de las biopsias se realizan en la primera visita (salvo en casos en las que ya se ha realizado en otro centro o casos en los que se realiza posteriormente tras empeoramiento o dudas diagnósticas), esta diferencia entre la edad al inicio de los síntomas y la edad al diagnóstico (tiempo de demora diagnóstica) también podría considerarse una aproximación al tiempo de evolución de la enfermedad. Los casos asintomáticos no cumplirían esta premisa. Diferentes estudios han señalado que los hallazgos histopatológicos del LEV pueden variar según el tiempo de evolución de las lesiones, de la localización de la biopsia y de su tratamiento (195). Sin embargo, para otros autores, el LE es un proceso dinámico y los datos encontrados no dependen de la duración estimada de la enfermedad (196, 197). Marren et al. en 1997 llevaron a cabo un estudio para intentar correlacionar los criterios histológicos del LE con la duración de la enfermedad, basándose en esta hipótesis de que con el tiempo el infiltrado inflamatorio se hace más profundo y más difuso y la homogeneización del colágeno se va haciendo más prominente. Concluyeron que los signos histológicos no se correlacionan bien ni con la duración ni con la gravedad de la enfermedad. Demostraron que la localización, densidad y configuración del infiltrado es variable e independiente de la duración estimada de la enfermedad. Concluyeron que el proceso patogénico del LE es continuo, al igual que su clínica y que el componente inflamatorio puede ser un fenómeno persistente o recurrente y depender de la localización. Del mismo modo, demostraron que la presencia de hiperqueratosis era un hallazgo frecuente independiente de la duración de la enfermedad (197).

6.7. APLICACIÓN PRÁCTICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

El objetivo principal de este estudio es describir, de forma detallada y global, las diferentes características de una amplia serie de pacientes con LEV con la finalidad de mejorar el conocimiento, diagnóstico, seguimiento y manejo de esta enfermedad.

Nuestro trabajo es el mayor estudio descriptivo observacional llevado a cabo en nuestro medio sobre una amplia cohorte de pacientes con LEV histológicamente confirmado (n=227). El análisis de las distintas características del LEV y del impacto que puede tener la enfermedad en diferentes esferas de las pacientes, es importante para llevar a cabo un estudio integral, que permita un abordaje global y completo del cuadro. Son especialmente importantes el reconocimiento de los datos que pueden ayudar a un diagnóstico precoz, la valoración de las complicaciones anatómicas estructurales irreversibles y, sobre todo, el estudio de la posible aparición de neoplasias vulvares asociadas.

El hecho de haber utilizado como criterio de inclusión en este trabajo la confirmación histológica del LEV, si bien le confiere un mayor rigor en el diagnóstico (alta especificidad con un mínimo índice de falsos positivos), excluyendo casos dudosos o solapados, puede haber limitado la inclusión de casos leves o incipientes que hayan sido tipificados como dermatosis liquenoides inespecíficas. Por otra parte, el estudio se ha llevado a cabo en una consulta monográfica especializada dentro de un hospital terciario, y aunque se valora en ella gran parte de la patología cutánea de la vulva del centro, las pacientes podrían no ser representativas de la población general y corresponder con los casos más complicados o evolucionados. Es decir, podrían representar una cohorte de pacientes con las formas más graves de la enfermedad. Estos hechos pueden ser el motivo por el que, si bien nuestros datos son concordantes con la mayoría de los publicados en otros trabajos, tienen unos porcentajes de afectación superior. Por tanto, estas peculiaridades deben tenerse en cuenta a la hora de valorar los resultados, pero creemos que son válidos para lograr un mayor conocimiento de las manifestaciones de la enfermedad y sus repercusiones, así como para establecer las bases para futuras investigaciones y estudios.

De los resultados obtenidos en nuestra serie se pueden extraer varias conclusiones importantes. Por un lado, nuestros datos demuestran la existencia de un importante retraso en el diagnóstico del LEV, con una media de 5,62 años. Esta demora diagnóstica es uno de los principales problemas en esta enfermedad y, si bien puede deberse a varias causas (retraso en la consulta por parte de las pacientes, existencia de casos asintomáticos, casos difíciles o

solapados), tiene como consecuencia una mayor evolución del cuadro y la posibilidad de que aparezcan complicaciones que, en muchas ocasiones, son graves e irreversibles. En nuestra serie la mayor demora diagnóstica se asocia con la presencia de cambios estructurales, y en concreto con la mayor gravedad de la reabsorción de los labios menores y del enterramiento del clítoris, así como con la mayor gravedad global del LEV. Esto, unido a que el porcentaje de sospecha diagnóstica inicial es inferior al 50% de los casos y a la instauración de tratamientos inadecuados en muchas ocasiones, nos lleva a plantear la importancia de la existencia de unidades especializadas en patología cutánea vulvar, así como de programas o cursos de formación para dar a conocer tanto la enfermedad, como la labor del dermatólogo en este campo. El objetivo sería lograr un diagnóstico y un tratamiento más precoces que evitaran la progresión del LEV.

El conocimiento de las principales características clínicas del LEV nos puede ayudar en el diagnóstico precoz y de ahí la importancia de describirlas en nuestra serie. El prurito, la afectación de la zona anterior de la vulva (periclitoridea) y el hallazgo de alteraciones estructurales, por leves que sean, pueden ser claves en el diagnóstico. La falta de concordancia entre la sintomatología y los signos objetivos y la gravedad de la enfermedad, ya demostrada en otros trabajos(186), demuestra la necesidad de la exploración completa y detallada de la paciente ante cualquier consulta por sintomatología vulvar, independientemente del grupo de edad.

La relación médico-paciente es muy importante. La educación y la información son básicas. Es vital llevar a cabo una explicación sencilla y completa, tanto de la enfermedad como del tratamiento, recordando que es un proceso crónico, y que el seguimiento y el tratamiento deberían ser de por vida, pese a que se encuentren asintomáticas. También consideramos útil explicar a nuestras pacientes la anatomía de la vulva para ayudarlas en la autoexploración y en la aplicación del tratamiento, así como de la posibilidad de que existan casos familiares, ya que en ocasiones ha supuesto el diagnóstico de algunos de ellos en nuestra consulta. Por otra parte, debería realizarse un abordaje integral, que incluya siempre que sea posible la valoración de la calidad de vida, y en concreto de la disfunción sexual. En nuestra serie más de la mitad de las pacientes

presentaron dispareunia, y considerando sólo a las mujeres sexualmente activas podría alcanzar casi al 70% de las pacientes. Estos datos son similares a los obtenidos en otros estudios (173, 186, 293). Sin embargo, sólo representa el 2,2% de los motivos de consulta iniciales en nuestro trabajo. Esto podría ser indicativo de la dificultad de estas mujeres para expresar sus molestias en el ámbito sexual, y de la importancia que puede llegar a tener una relación de confianza en la consulta. Nuestros datos reafirmarían la afectación de la vida sexual que tiene el LEV, y el reto que supone para los dermatólogos su abordaje. Además, hay que tener en cuenta que en ocasiones la sintomatología persiste pese a la mejoría clínica por lo que debemos desarrollar las estrategias necesarias para detectar el problema y aconsejar opciones como la fisioterapia o las intervenciones psicológicas en unidades especializadas (137, 298).

La complicación más grave en el LEV es la aparición de una neoplasia vulvar asociada al mismo. Nuestro trabajo estudió los casos en que se desarrolló una lesión maligna sobre LEV con la finalidad valorar los factores que los acompañaron. Aunque el número de casos no es elevado y los datos deben analizarse con precaución, sí nos indican algunos factores que deben tenerse en cuenta. Algunas de las preguntas que nos habíamos planteado inicialmente, como si en estos casos había existido una mayor demora diagnóstica o si las pacientes tenían una mayor edad al diagnóstico, no pudieron ser demostradas de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, entre los diferentes tipos de lesión clínica, sí se demostró que, de forma significativa, la presencia de hiperqueratosis era más frecuente entre las pacientes que desarrollaron una lesión maligna y, por tanto, de acuerdo con otros estudios, podría ser un posible indicador clínico que nos debería alertar (147, 172). Es vital reconocer las características de los VINd, pensar en la posibilidad de aparición de neoplasia, sobre todo en los casos en que aparece hiperqueratosis o directamente lesiones exofíticas. Nuestro objetivo debe ser identificarlas lo más precozmente posible, para lograr un manejo y tratamiento óptimos.

Otras dos conclusiones importantes son, por una parte, el largo intervalo de tiempo desde el diagnóstico del LEV hasta la aparición del tumor (media de 4,6 años, de 5,78 años si excluimos los 4 casos de diagnóstico simultáneo) y por otro, el hecho de que las complicaciones neoplásicas hayan sido más frecuentes

en las pacientes más graves de forma estadísticamente significativa. De estos datos podemos inferir algunas aplicaciones en nuestra práctica diaria, que por otra parte corresponderían con lo ya recomendado en las principales guías y por la mayoría de los expertos: Es necesario un seguimiento a largo plazo de las pacientes de forma indefinida, ya que la mayoría de los casos de tumores se desarrollan tras tiempo de seguimiento. Los casos más graves, con más alteraciones, deben ser controlados más estrechamente y por una unidad especializada. Los protocolos de revisión deben individualizarse de tal manera que los casos más graves, así como los no controlados, los que no responden al tratamiento, los atípicos o los solapados con otros cuadros cutáneos como el LP, deberían revisarse con menor periodicidad.

Actualmente, y basándonos en los resultados obtenidos, los objetivos de esta consulta especializada serían:

- Lograr un diagnóstico precoz de la enfermedad e instaurar un tratamiento que permita reducir el número de complicaciones, de casos graves evolucionados y consecuentemente del número de neoplasias asociadas.
- Seguimiento a largo plazo de las pacientes de LEV. Identificar los casos de mayor riesgo y realizar una monitorización estrecha de estas pacientes.
- Identificar precozmente las áreas sospechosas de malignidad. Indicación de biopsia en caso de cambios sobre lesiones preexistentes, persistencia de la lesión pese al tratamiento, presencia de erosión o hiperqueratosis.
- Valorar la coexistencia de otras enfermedades cutáneas vulvares.
- Valoración integral de las pacientes, anamnesis para descartar enfermedades autoinmunes y valoración de la calidad de vida y disfunción sexual.
- Colaboración multidisciplinar, sobre todo con las secciones de ginecología oncológica, suelo pélvico y fisioterapia.
- Educación de las pacientes en la enfermedad. Supervisión del tratamiento de mantenimiento y refuerzo del mismo. Consejos de autoexploración.

- Formación de residentes, matronas y otros especialistas implicados en la valoración de la región vulvar de la mujer, que son de vital importancia en la detección de casos, incluso asintomáticos, dado su papel en la exploración rutinaria de la mujer sana.

Creemos que en el futuro es importante continuar y mejorar el estudio de esta entidad, y consideramos que son necesarios estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados en este campo tanto en el tratamiento, como en el estudio de la asociación a neoplasias y su impacto en otros ámbitos de la vida. La realización de este trabajo nos ha llevado a plantearnos nuevos estudios en esta enfermedad como, entre otros, estudios prospectivos de respuesta a diferentes tratamientos, estudios prospectivos del seguimiento a largo plazo de las pacientes con LEV, estudio del subgrupo de mujeres que han tenido un CEV asociado a LEV (tasas de recidiva y respuesta al tratamiento), estudios estandarizados y controlados de calidad de vida, estudio del subgrupo de mujeres con solapamiento o coexistencia de liquen plano vulvar así como estudio a largo plazo de las pacientes que fueron diagnosticadas de dermatosis liquenoide.

7. CONCLUSIONES

1. Se incluyeron en el estudio un total de 227 mujeres con LEV confirmado histológicamente. El motivo de consulta más frecuente lo constituyó el prurito vulvar. La mayoría eran mujeres postmenopáusicas. El 9,7% de las pacientes presentaba antecedentes familiares de LEV. El tiempo medio de demora en el diagnóstico fue de 5,62 años.
2. La mayoría de las pacientes (94,7%) presentaba síntomas, siendo el prurito vulvar el más frecuentemente asociado. Un 54,6% de los casos presentaba dispareunia. La localización inicial de los síntomas más habitual fue la zona anterior periclitoridea. Las lesiones más observadas fueron las placas blanco-nacaradas. Se encontraron cambios estructurales cicatriciales en el 92,51% de las pacientes. Aproximadamente la mitad padecía un LEV grave (50,3%).
3. El 5,3% de las pacientes desarrollaron una neoplasia vulvar asociada a LEV. El tiempo medio de aparición de la neoplasia desde el diagnóstico fue de 4,6 años. Las neoplasias vulvares fueron más frecuentes en los casos más graves de LEV. Se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre hiperqueratosis clínica y neoplasia vulvar.
4. El 23,3% de los casos presentaron alguna enfermedad autoinmune, siendo la enfermedad tiroidea la más prevalente.
5. La afectación global de la calidad de vida producida por el LEV fue leve. El impacto en la función sexual fue importante en nuestra serie.
6. En la totalidad de las biopsias se observaron esclerosis de la dermis superficial e infiltrado inflamatorio en banda subyacente. El resto de los parámetros histológicos fueron más variables.

Se han establecido una serie de correlaciones estadísticamente significativas entre diferentes variables ($p < 0,05$): La presencia de cambios estructurales vulvares se asoció con una edad media al diagnóstico, al inicio de los síntomas y una demora en el diagnóstico superiores. La gravedad del LEV fue mayor en mujeres con mayor edad al diagnóstico y demora en el mismo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *The Lancet*. 1999;353(9166):1777-83.
2. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(2):128-33.
3. Lansdorp CA, van den Hondel KE, Korfage IJ, van Gestel MJ, van der Meijden WI. Quality of life in Dutch women with lichen sclerosis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):787-93.
4. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):27-47.
5. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):672-82.
6. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P, et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):238-41.
7. Günthert AR, Duclos K, Jahns BG, Krause E, Amann E, Limacher A, et al. Clinical scoring system for vulvar lichen sclerosis. *J Sex Med*. 2012;9(9):2342-50.
8. Perez-Lopez FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosis in women: a review. *Climacteric*. 2017;20(4):339-47.
9. Lewis FM. Vulval disease from the 1800s to the new millennium. *J Cutan Med Surg*. 2002;6(4):340-4.
10. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 23.^a ed.[versión 23.4 en línea]: <<https://dle.rae.es>> [20 de agosto de 2016].
11. Margesson LJ. Vulvar disease pearls. *Dermatol Clin*. 2006;24(2):145-55.

12. Haefner H. Vulvar anatomy. En: Black M, Ambros-Rudolph C, Edwards L, Lynch P, editores. *Obstetric and Gynecologic Dermatology*. 3rd ed. London: Mosby Elsevier. 2008:124-31.
13. Guerra-Tapia A, Carrillo-Gijón R, Rodríguez-Peralto J. Vulva normal. In: Guerra Tapia A, editor. *Manual y atlas de las enfermedades de la vulva*. Barcelona: Glosa; 2006. p. 13-5.
14. Feneis H, Dauber W. *Nomenclatura anatómica ilustrada*. 5a ed. Barcelona 2006.
15. Parra-Blanco V, López-Martínez-Bernal B. Vulva normal: anatomía e histología. Clasificación histológica de las dermatosis vulvares. *Monogr Dermatol*. 2015;28:157-64.
16. Farage MA, Maibach HI. Tissue structure and physiology of the vulva. In: Farage MA, Maibach HI, editors. *The vulva Anatomy, Physiology and Pathology*. New York: Informa Healthcare USA; 2006. p. 9-22.
17. Hallopeau H. Leçons cliniques sur les maladies cutanées et syphilitiques. *Union Med Can*. 1887;43:472.
18. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(3):393-416; quiz 7-8.
19. Nomland R. Lichen sclerosus et atrophicus (hallopeau) and related cutaneous atrophies. *Archives of Dermatology and Syphilology*. 1930;21(4):575-94.
20. Friedrich EG. International Society for the Study of Vulval Disease. New nomenclature for vulvar disease. *Obstet Gynecol*. 1976;47:122-4.
21. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Bogliatto F, Micheletti L, Scurry J. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. *J Reprod Med*. 2007;52(1):3-9.
22. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Scurry J, Stockdale C. 2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(4):339-44.

23. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. Transactions of the St John's Hospital Dermatological Society. 1971;57(1):9-30.
24. Fischer GO. The commonest causes of symptomatic vulvar disease: a dermatologist's perspective. Australas J Dermatol. 1996;37(1):12-8.
25. Leibovitz A, Kaplun VV, Saposhnicov N, Habot B. Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. Archives of gerontology and geriatrics. 2000;31(1):1-4.
26. Stiles M, Redmer J, Paddock E, Schrage S. Gynecologic issues in geriatric women. Journal of women's health (2002). 2012;21(1):4-9.
27. Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M, Berkhof J. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(8):1224-30.
28. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. J Reprod Med. 2005;50(7):477-80.
29. Sullivan AK, Straughair GJ, Marwood RP, Staughton RC, Barton SE. A multidisciplinary vulva clinic: the role of genito-urinary medicine. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1999;13(1):36-40.
30. Cheung ST, Gach JE, Lewis FM. A retrospective study of the referral patterns to a vulval clinic: highlighting educational needs in this subspecialty. J Obstet Gynaecol. 2006;26(5):435-7.
31. Higgins CA, Cruickshank ME. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus. J Obstet Gynaecol. 2012;32(3):271-5.
32. Garcia-Llaver V PV, Flores F, Sánchez C, Tennerini L. Liquen escleroso vulvar y carcinoma espinocelular. Dermatol Argent. 2011;17(5):365-9.
33. Heller DS, Randolph P, Young A, Tancer ML, Fromer D. The cutaneous-vulvar clinic revisited: a 5-year experience of the Columbia Presbyterian Medical Center Cutaneous-Vulvar Service. Dermatology. 1997;195(1):26-9.

34. Garcia-Bravo B, Sanchez-Pedreno P, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Lichen sclerosus et atrophicus. A study of 76 cases and their relation to diabetes. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(3):482-5.
35. Sánchez-Largo E, Guerra-Tapia A. Caracterización clínica y epidemiológica del liquen escleroso. *Act Dermatolog*. 2006;4:249-54.
36. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol*. 2004;140(6):702-6.
37. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol*. 2002;147(4):640-9.
38. Schlosser BJ, Mirowski GW. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(1):125-42.
39. Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity--a study of 350 women. *Br J Dermatol*. 1988;118(1):41-6.
40. Smith SD, Fischer G. Paediatric vulval lichen sclerosus. *Australas J Dermatol*. 2009;50(4):243-8.
41. Tong LX, Sun GS, Teng JM. Pediatric Lichen Sclerosus: A Review of the Epidemiology and Treatment Options. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(5):593-9.
42. Poindexter G, Morrell DS. Anogenital pruritus: lichen sclerosus in children. *Pediatric annals*. 2007;36(12):785-91.
43. Berth-Jones JG-B, R.A.; Burns, D.A. Lichen sclerosus et atrophicus: a review of 15 cases in young girls. . *Clin Exp Dermatol*. 1991;16(1):14-7.
44. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):803-6.
45. Fischer G, Rogers M. Vulvar disease in children: a clinical audit of 130 cases. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(1):1-6.
46. Fischer GO. Vulval disease in pre-pubertal girls. *Australas J Dermatol*. 2001;42(4):225-34; quiz, 35-6.

47. Funaro D. Lichen sclerosus: a review and practical approach. *Dermatol Ther.* 2004;17(1):28-37.
48. Edwards SK, Bates CM, Lewis F, Sethi G, Grover D. 2014 UK national guideline on the management of vulval conditions. *Int J STD AIDS.* 2015;26(9):611-24.
49. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Gao XH, Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(9):1031-4.
50. Dendrinios ML, Quint EH. Lichen sclerosus in children and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(5):370-4.
51. Monsálvez V, Rivera R, Vanaclocha F. Liquen escleroso. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(1):31-8.
52. Gambichler T, Terras S, Kreuter A, Skrygan M. Altered global methylation and hydroxymethylation status in vulvar lichen sclerosus: further support for epigenetic mechanisms. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):687-93.
53. Meyrick Thomas RH, Kennedy CT. The development of lichen sclerosus et atrophicus in monozygotic twin girls. *Br J Dermatol.* 1986;114(3):377-9.
54. Cox NH, Mitchell JN, Morley WN. Lichen sclerosus et atrophicus in non-identical female twins. *Br J Dermatol.* 1986;115(6):743.
55. Jordá E QD, Galán A, Torres V, Zayas A, Verdaguer JM et al. Liquen escleroatrófico cutáneo familiar: presentación a lo largo de tres generaciones. *Actas Dermosifiliogr.* 1991;82:470-2.
56. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosus : pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(2):105-25.
57. Purcell KG, Spencer LV, Simpson PM, Helman SW, Oldfather JW, Fowler JF, Jr. HLA antigens in lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol.* 1990;126(8):1043-5.
58. Murphy R. Lichen sclerosus. *Dermatol Clin.* 2010;28(4):707-15.

59. Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol.* 1995;132(2):197-203.
60. Azurdia RM, Luzzi GA, Byren I, Welsh K, Wojnarowska F, Marren P, et al. Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol.* 1999;140(1):79-83.
61. Powell J, Wojnarowska F, Winsey S, Marren P, Welsh K. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol.* 2000;142(3):481-4.
62. Senturk N, Aydin F, Birinci A, Yildiz L, Canturk T, Durupinar B, et al. Coexistence of HLA-B*08 and HLA-B*18 in four siblings with Lichen sclerosus. *Dermatology.* 2004;208(1):64-6.
63. Aslanian FM, Marques MT, Matos HJ, Pontes LF, Porto LC, Azevedo LM, et al. HLA markers in familial Lichen sclerosus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4(10):842-7.
64. Gao XH, Barnardo MC, Winsey S, Ahmad T, Cook J, Agudelo JD, et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosus. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):895-9.
65. Clay FE, Cork MJ, Tarlow JK, Blakemore AI, Harrington CI, Lewis F, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosus. *Hum Genet.* 1994;94(4):407-10.
66. Terlouw A, Santegoets LA, van der Meijden WI, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SM, 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.* 2012;132(3 Pt 1):658-66.
67. Farrell AM, Dean D, Millard PR, Charnock FM, Wojnarowska F. Cytokine alterations in lichen sclerosus: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):931-40.

68. Regauer S. Immune dysregulation in lichen sclerosus. *European journal of cell biology*. 2005;84(2-3):273-7.
69. Baldo M, Bailey A, Bhogal B, Groves RW, Ogg G, Wojnarowska F. T cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(2):186-90.
70. Baldo M, Bhogal B, Groves RW, Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulval lichen sclerosus: autoimmunity to the basement membrane zone protein BP180 and its relationship to autoimmunity. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(5):543-5.
71. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *The Lancet*. 2003;362(9378):118-23.
72. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2008;144(11):1432-5.
73. Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus. *J Reprod Med*. 2007;52(1):28-30.
74. Eberz B, Berghold A, Regauer S. High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol*. 2008;111(5):1143-7.
75. Goolamali SK, Barnes EW, Irvine WJ, Shuster S. Organ-specific antibodies in patients with lichen sclerosus. *Br Med J*. 1974;4(5936):78-9.
76. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of autoimmune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol*. 1981;104(5):563-6.
77. Lipscombe TK, Wayte J, Wojnarowska F, Marren P, Luzzi G. A study of clinical and aetiological factors and possible associations of lichen sclerosus in males. *Australas J Dermatol*. 1997;38(3):132-6.
78. Poskitt L, Wojnarowska F. Lichen sclerosus as a cutaneous manifestation of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(4):665.

79. Guarneri F, Giuffrida R, Di Bari F, Cannavo SP, Benvenga S. Thyroid Autoimmunity and Lichen. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:146.
80. Edmonds EV, Oyama N, Chan I, Francis N, McGrath JA, Bunker CB. Extracellular matrix protein 1 autoantibodies in male genital lichen sclerosus. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):218-9.
81. Chan I, Oyama N, Neill SM, Wojnarowska F, Black MM, McGrath JA. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(5):499-504.
82. Howard A, Dean D, Cooper S, Kirtshig G, Wojnarowska F. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Australas J Dermatol*. 2004;45(1):12-5.
83. Gambichler T, Hoxtermann S, Skrygan M, Eberz B, Regauer S, Scola N, et al. Occurrence of circulating anti-bullous pemphigoid antibodies in patients with lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):369-70.
84. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):839-53.
85. Pass CJ. An unusual variant of lichen sclerosus et atrophicus: delayed appearance in a surgical scar. *Cutis*. 1984;33(4):405, 8.
86. Yates VM, King CM, Dave VK. Lichen sclerosus et atrophicus following radiation therapy. *Arch Dermatol*. 1985;121(8):1044-7.
87. Bunker CB. Re: Sanjay Kulkarni, Guido Barbagli, Deepak Kirpekar, et al. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. *Eur Urol* 2009;55:945-56. *Eur Urol*. 2010;58(6):e55-6; author reply e7-8.
88. Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D, Dinneen M, Francis N, Bunker CB. Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(6):730-7.
89. Haidopoulos D, Bakolas G, Michala L. Turner syndrome: don't forget the vulva. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:160016.

90. Potter JE, Moore KA. Lichen sclerosus in a breast cancer survivor on an aromatase inhibitor: a case report. *J Gen Intern Med.* 2013;28(4):592-5.
91. Vieira-Baptista P. Lichen sclerosus in breast cancer survivor. *J Gen Intern Med.* 2013;28(3):344.
92. Friedrich EG, Jr., Kalra PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus, and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med.* 1984;310(8):488-91.
93. Clifton MM, Garner IB, Kohler S, Smoller BR. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosus: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(1):43-6.
94. Carlson JA, Murphy M. Androgen receptors and lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(3):559-60.
95. Gunthert AR, Faber M, Knappe G, Hellriegel S, Emons G. Early onset vulvar Lichen Sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137(1):56-60.
96. Eisendle K, Grabner T, Kutzner H, Zelger B. Possible role of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in lichen sclerosus. *Arch Dermatol.* 2008;144(5):591-8.
97. Powell J, Strauss S, Gray J, Wojnarowska F. Genital carriage of human papilloma virus (HPV) DNA in prepubertal girls with and without vulval disease. *Pediatr Dermatol.* 2003;20(3):191-4.
98. Bunker CB, Shim TN. Male genital lichen sclerosus. *Indian J Dermatol.* 2015;60(2):111-7.
99. Aide S, Lattario FR, Almeida G, do Val IC, da Costa Carvalho M. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14(4):319-22.
100. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, Schmitt A, Pfaltz M, Kempf W. *Borrelia* in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2010;37(5):571-7.

101. Edmonds E, Mavin S, Francis N, Ho-Yen D, Bunker C. *Borrelia burgdorferi* is not associated with genital lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol.* 2009;160(2):459-60.
102. Alonso-Llamazares J, Persing DH, Anda P, Gibson LE, Rutledge BJ, Iglesias L. No evidence for *Borrelia burgdorferi* infection in lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in Spain. A prospective study and literature review. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(4):299-304.
103. Hald AK, Blaakaer J. The possible role of human papillomavirus infection in the development of lichen sclerosus. *Int J Dermatol.* 2018;57(2):139-46.
104. Vignale R AG, Paciel J, González V. Presencia del virus del papiloma humano en lesiones de liquen escleroso y atrófico vulvar. Estudio por inmunohistoquímica e hibridación in situ. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93(6):389-92.
105. von Krogh G, Dahlman-Ghozlan K, Syrjanen S. Potential human papillomavirus reactivation following topical corticosteroid therapy of genital lichen sclerosus and erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(2):130-3.
106. Bilenchi R, Poggiali S, De Padova LA, Pisani C, De Paola M, Fimiani M. Human papillomavirus reactivation following topical tacrolimus therapy of anogenital lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):405-6.
107. Pranteda G, Muscianese M, Grimaldi M, Fidanza L, Narcisi A, Nistico S, et al. Lichen sclerosus et atrophicus induced by carbamazepine: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26(3):791-4.
108. Skupsky H, Abuav R, High W, Pass C, Goldenberg G. Development of lichen sclerosus et atrophicus while receiving a therapeutic dose of imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. *J Cutan Pathol.* 2010;37(8):877-80.
109. Baldo M, Ali I, Wojnarowska F. The contribution of drugs to lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(2):234.

110. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Cavaco-Gomes J, Beires J, Martinez-de-Oliveira J. What differentiates symptomatic from asymptomatic women with lichen sclerosus? *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(4):263-8.
111. Lee A, Fischer G. Diagnosis and Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(5):695-706.
112. Berger MB, Damico NJ, Menees SB, Fenner DE, Haefner HK. Rates of self-reported urinary, gastrointestinal, and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):285-9.
113. Kennedy CM, Nygaard IE, Bradley CS, Galask RP. Bladder and bowel symptoms among women with vulvar disease: are they universal? *J Reprod Med.* 2007;52(12):1073-8.
114. Christmann-Schmid C, Hediger M, Groger S, Krebs J, Gunthert AR, In cooperation with the Verein Lichen s. Vulvar lichen sclerosus in women is associated with lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J.* 2018;29(2):217-21.
115. Moyal-Barracco M, Wendling J. Vulvar dermatosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):946-58.
116. Guerra A. Liqueen escleroso. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94(10):633-41.
117. Zendell K, Edwards L. Lichen sclerosus with vaginal involvement: report of 2 cases and review of the literature. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1199-202.
118. Owen CM, Yell JA. Genital lichen sclerosus associated with incontinence. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22(2):209-10.
119. Carlson JA, Mu XC, Slominski A, Weismann K, Crowson AN, Malfetano J, et al. Melanocytic proliferations associated with lichen sclerosus. *Arch Dermatol.* 2002;138(1):77-87.
120. Simpkin S, Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: A possible association with psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2007;48(1):28-31.

121. Kirtschig G. Lichen Sclerosus-Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(19):337-43.
122. Attili VR, Attili SK. Lichen sclerosus of lips: a clinical and histopathologic study of 27 cases. *Int J Dermatol.* 2010;49(5):520-5.
123. Wakumoto K, Goto H, Sugita K, Ito A, Yamamoto O. Lichen sclerosus on the face. *Australas J Dermatol.* 2018;59(4):330-2.
124. Yu L, Li Z, Feng S. Lichen Sclerosus of Face: A Case Report and Review of Literature. *Indian J Dermatol.* 2016;61(1):120.
125. Khachemoune A, Guldbakke KK, Ehram E. Infantile perineal protrusion. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(6):1046-9.
126. Zavras N, Christianakis E, Tsamoudaki S, Velaoras K. Infantile perianal pyramidal protrusion: a report of 8 new cases and a review of the literature. *Case Rep Dermatol.* 2012;4(3):202-6.
127. Fleet SL, Davis LS. Infantile perianal pyramidal protrusion: report of a case and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(2):151-2.
128. Cruces MJ, De La Torre C, Losada A, Ocampo C, Garcia-Doval I. Infantile pyramidal protrusion as a manifestation of lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol.* 1998;134(9):1118-20.
129. Kayashima K, Kitoh M, Ono T. Infantile perianal pyramidal protrusion. *Arch Dermatol.* 1996;132(12):1481-4.
130. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulval lichen sclerosus and sexual abuse are not mutually exclusive diagnoses. *BMJ (Clinical research ed).* 2000;320(7230):311.
131. Warrington SA, de San Lazaro C. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. *Arch Dis Child.* 1996;75(6):512-6.
132. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. *J Reprod Med.* 2002;47(9):706-9.

133. Smith SD, Fischer G. Childhood onset vulvar lichen sclerosis does not resolve at puberty: a prospective case series. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(6):725-9.
134. Van de Nieuwenhof HP, Meeuwis KA, Nieboer TE, Vergeer MC, Massuger LF, De Hullu JA. The effect of vulvar lichen sclerosis on quality of life and sexual functioning. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2010;31(4):279-84.
135. Haefner HK, Aldrich NZ, Dalton VK, Gagne HM, Marcus SB, Patel DA, et al. The impact of vulvar lichen sclerosis on sexual dysfunction. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(9):765-70.
136. Van Cranenburgh OD, Nijland SBW, Lindeboom R, de Korte J, de Rie MA, Ter Stege JA, et al. Patients with lichen sclerosis experience moderate satisfaction with treatment and impairment of quality of life: results of a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1508-15.
137. Conde-Montero E. Abordaje psicológico en patología vulvar. *Monogr Dermatol*. 2015;28:180-3.
138. Gordon D, Gardella C, Eschenbach D, Mitchell CM. High Prevalence of Sexual Dysfunction in a Vulvovaginal Specialty Clinic. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(1):80-4.
139. Van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68(2):131-56.
140. Micheletti L, Preti M, Radici G, Boveri S, Di Pumpo O, Privitera SS, et al. Vulvar Lichen Sclerosis and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(2):180-3.
141. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosis and risk of cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(9):1998-2002.
142. Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, et al. Vulvar lichen sclerosis and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic

inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Hum Pathol.* 1998;29(9):932-48.

143. Carli P, Cattaneo A, De Magnis A, Biggeri A, Taddei G, Giannotti B. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen sclerosus: a longitudinal cohort study. *Eur J Cancer Prev.* 1995;4(6):491-5.

144. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol.* 2007;178(6):2268-76.

145. Bercaw-Pratt JL, Boardman LA, Simms-Cendan JS, North American Society for P, Adolescent G. Clinical recommendation: pediatric lichen sclerosus. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(2):111-6.

146. Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *Journal of clinical pathology.* 2014;67(4):290-4.

147. Jones RW, Sadler L, Grant S, Whineray J, Exeter M, Rowan D. Clinically identifying women with vulvar lichen sclerosus at increased risk of squamous cell carcinoma: a case-control study. *J Reprod Med.* 2004;49(10):808-11.

148. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 2016;48(4):291-302.

149. Bigby SM, Eva LJ, Fong KL, Jones RW. The Natural History of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Differentiated Type: Evidence for Progression and Diagnostic Challenges. *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35(6):574-84.

150. Holschneider CH. Vulvar intraepithelial neoplasia [Monografía en Internet]. En: UpToDate, Goff B, García RL (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018. 2018.

151. van der Avoort IA, Shirango H, Hoevenaars BM, Grefte JM, de Hullu JA, de Wilde PC, et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25(1):22-9.

152. Mulvany NJ, Allen DG. Differentiated intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(1):125-35.
153. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med.* 2005;50(11):807-10.
154. Scurry JP, Vanin K. Vulvar squamous cell carcinoma and lichen sclerosus. *Australas J Dermatol.* 1997;38 Suppl 1:S20-5.
155. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20(1):16-30.
156. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(3):429-41.
157. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2013;62(1):161-75.
158. Haefner HK, Tate JE, McLachlin CM, Crum CP. Vulvar intraepithelial neoplasia: age, morphological phenotype, papillomavirus DNA, and coexisting invasive carcinoma. *Hum Pathol.* 1995;26(2):147-54.
159. Preti M, Van Seters M, Sideri M, Van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(4):845-61.
160. Chiesa-Vottero A, Dvoretzky PM, Hart WR. Histopathologic study of thin vulvar squamous cell carcinomas and associated cutaneous lesions: a correlative study of 48 tumors in 44 patients with analysis of adjacent vulvar intraepithelial neoplasia types and lichen sclerosus. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(3):310-8.
161. Davick JJ, Samuelson M, Krone JT, Stockdale CK. The Prevalence of Lichen Sclerosus in Patients With Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(4):305-9.
162. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, van der Zee AG, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often

- found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(2):297-305.
163. Gutiérrez-Pascual M, Vicente-Martín FJ, López-Estebaranz JL. [Lichen sclerosus and squamous cell carcinoma]. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(1):21-8.
164. Rolfe KJ, MacLean AB, Crow JC, Benjamin E, Reid WM, Perrett CW. TP53 mutations in vulval lichen sclerosus adjacent to squamous cell carcinoma of the vulva. *British journal of cancer.* 2003;89(12):2249-53.
165. Pinto AP, Miron A, Yassin Y, Monte N, Woo TY, Mehra KK, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia contains Tp53 mutations and is genetically linked to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2010;23(3):404-12.
166. Carlson JA, Amin S, Malfetano J, Tien AT, Selkin B, Hou J, et al. Concordant p53 and mdm-2 protein expression in vulvar squamous cell carcinoma and adjacent lichen sclerosus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2001;9(2):150-63.
167. Trietsch MD, Nooij LS, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MI. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: a review of the current literature. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):143-57.
168. Dong F, Kojiro S, Borger DR, Growdon WB, Oliva E. Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Subclassification of 97 Cases by Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features (p16, p53, and EGFR). *Am J Surg Pathol.* 2015;39(8):1045-53.
169. Rotondo JC, Borghi A, Selvatici R, Magri E, Bianchini E, Montinari E, et al. Hypermethylation-Induced Inactivation of the IRF6 Gene as a Possible Early Event in Progression of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Associated With Lichen Sclerosus. *JAMA Dermatol.* 2016;152(8):928-33.
170. Rotondo JC, Borghi A, Selvatici R, Mazzoni E, Bononi I, Corazza M, et al. Association of Retinoic Acid Receptor beta Gene With Onset and Progression of Lichen Sclerosus-Associated Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2018;154(7):819-23.

171. Raspollini MR, Asirelli G, Moncini D, Taddei GL. A comparative analysis of lichen sclerosus of the vulva and lichen sclerosus that evolves to vulvar squamous cell carcinoma. *Am J Obstet Gynecology*. 2007;197(6):592.e1-5.
172. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol*. 2004;140(6):709-12.
173. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1061-7.
174. Marren P, Millard P, Chia Y, Wojnarowska F. Mucosal lichen sclerosus/lichen planus overlap syndromes. *Br J Dermatol*. 1994;131(1):118-23.
175. Green CMG, J.; Guest, J.; Paterson, J. P-4: Review of patients with dual diagnosis of vulval lichen planus and vulval lichen sclerosus (lichen sclerosus/lichen planus overlap). *Br J Dermatol*. 2010;163(Suppl.1):21.
176. Kim DH, Lee KR, Kim TY, Yoon MS. Coexistence of lichen sclerosus with morphea showing bilateral symmetry. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(7):e416-8.
177. Farrell AM, Marren PM, Wojnarowska F. Genital lichen sclerosus associated with morphea or systemic sclerosis: clinical and HLA characteristics. *Br J Dermatol*. 2000;143(3):598-603.
178. Connelly MG, Winkelmann RK. Coexistence of lichen sclerosus, morphea, and lichen planus. Report of four cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12(5 Pt 1):844-51.
179. Kreuter A, Wischnewski J, Terras S, Altmeyer P, Stücker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1157-62.
180. Lutz V, Francès C, Bessis D, Cosnes A, Kluger N, Godet J, et al. High frequency of genital lichen sclerosus in a prospective series of 76 patients with morphea: toward a better understanding of the spectrum of morphea. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):24-8.

181. Bielsa Marsol I. Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(8):654-66.
182. Walls AC, Qureshi AA. Psoriasis and concomitant fibrosing disorders: lichen sclerosus, morphea, and systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):1079-83.
183. Naswa S, Marfatia YS. Physician-administered clinical score of vulvar lichen sclerosus: A study of 36 cases. *Indian J Sex Transm Dis.* 2015;36(2):174-7.
184. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Lewis F, Wang SH, Wojnarowska F. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(2):305-12.
185. Terras S, Gambichler T, Moritz RK, Stücker M, Kreuter A. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2014;150(6):621-7.
186. Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M. Prospective clinical and epidemiologic study of vulvar lichen sclerosus: analysis of prevalence and severity of clinical features, together with historical and demographic associations. *Dermatology.* 2014;228(2):145-51.
187. Bradford J, Fischer G. Long-term management of vulval lichen sclerosus in adult women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(2):148-52.
188. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):e1-43.
189. Perez-Lopez FR, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinouadaki I, Rees M, et al. EMAS clinical guide: vulvar lichen sclerosus in peri and postmenopausal women. *Maturitas.* 2013;74(3):279-82.
190. Lee A, Bradford J, Fischer G. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus. *JEADV.* 2015; 29(10):e1-e43. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(1):e57-e8.

191. Regauer S, Liegl B, Reich O. Early vulvar lichen sclerosis: a histopathological challenge. *Histopathology*. 2005;47(4):340-7.
192. Dalziel KL, Millard PR, Wojnarowska F. The treatment of vulval lichen sclerosis with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. *Br J Dermatol*. 1991;124(5):461-4.
193. La Spina M, Meli MC, De Pasquale R, Perrotta RE, Lanzafame S, Caltabiano R, et al. Vulvar Melanoma Associated with Lichen Sclerosis in a Child: Case Report and Literature Review. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(3):e190-e4.
194. Bercaw-Pratt JL, Boardman LA, Simms-Cendan JS. Clinical recommendation: pediatric lichen sclerosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(2):111-6.
195. Selim MA, Hoang MP. A histologic review of vulvar inflammatory dermatoses and intraepithelial neoplasm. *Dermatol Clin*. 2010;28(4):649-67.
196. Carlson JA, Lamb P, Malfetano J, Ambros RA, Mihm MC, Jr. Clinicopathologic comparison of vulvar and extragenital lichen sclerosis: histologic variants, evolving lesions, and etiology of 141 cases. *Mod Pathol*. 1998;11(9):844-54.
197. Marren P, Millard PR, Wojnarowska F. Vulval lichen sclerosis: lack of correlation between duration of clinical symptoms and histological appearances. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1997;8(3):212-6.
198. Hewitt J. Histologic criteria for lichen sclerosis of the vulva. *J Reprod Med*. 1986;31(9):781-7.
199. Fung MA, LeBoit PE. Light microscopic criteria for the diagnosis of early vulvar lichen sclerosis: a comparison with lichen planus. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(4):473-8.
200. Requena L. Liquen escleroso y atrófico. In: Herrera Ceballos E, Moreno Carazo A, Requena Caballero L, Rodríguez Peralto J, editors. *Dermatopatología: Correlación clínico-patológica*. Madrid: Área científica Menarini; 2007. p. 330-3.

201. Hoang MP, Reutter J, Papalas JA, Edwards L, Selim MA. Vulvar inflammatory dermatoses: an update and review. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(9):689-704.
202. Guerra-Tapia A, González-Guerra E. Liquen escleroso de la vulva. *Monogr Dermatol.* 2015;28:184-91.
203. Weyers W. Hypertrophic lichen sclerosus with dyskeratosis and parakeratosis--a common presentation of vulvar lichen sclerosus not associated with a significant risk of malignancy. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(7):713-21.
204. Branisteanu DE, Branisteanu DC, Stoleriu G, Ferariu D, Voicu CM, Stoica LE, et al. Histopathological and clinical traps in lichen sclerosus: a case report. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57(2 Suppl):817-23.
205. Slater DN, Wagner BE. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathology.* 2007;50(3):388-9; author reply 9-91.
206. LeBoit PE. A thickened basement membrane is a clue to...lichen sclerosus! *Am J Dermatopathol.* 2000;22(5):457-8.
207. Chan MP, Zimarowski MJ. Vulvar dermatoses: a histopathologic review and classification of 183 cases. *J Cutan Pathol.* 2015;42(8):510-8.
208. Shiba Y, Ono K, Akiyama M, Fujimoto N, Tajima S. Increase of elastic fibers in lichen sclerosus et atrophicus. *J Cutan Pathol.* 2014;41(8):646-9.
209. Farrell AM, Dean D, Millard PR, Charnock FM, Wojnarowska F. Alterations in fibrillin as well as collagens I and III and elastin occur in vulval lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(3):212-7.
210. Marren P, Wojnarowska F, Powell S. Allergic contact dermatitis and vulvar dermatoses. *Br J Dermatol.* 1992;126(1):52-6.
211. 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.* 2016;232(1):71-7.
212. Vyas A. Genital Lichen Sclerosus and its Mimics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(3):389-406.

213. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosus: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient. *Eur J Dermatol.* 2013;23(2):189-94.
214. Corazza M, Borghi A, Minghetti S, Toni G, Virgili A. Effectiveness of silk fabric underwear as an adjuvant tool in the management of vulvar lichen simplex chronicus: results of a double-blind randomized controlled trial. *Menopause.* 2015;22(8):850-6.
215. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD008240.
216. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, Stadler R, Gross G, Meurer M, et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1021-8.
217. Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol.* 2014;171(2):388-96.
218. Corazza M, Borghi A, Minghetti S, Toni G, Virgili A. Clobetasol propionate vs. mometasone furoate in 1-year proactive maintenance therapy of vulvar lichen sclerosus: results from a comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(6):956-61.
219. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: preliminary results of a randomized study. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1316-24.
220. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol.* 2006;142(3):289-94.
221. Lorenz B, Kaufman RH, Kutzner SK. Lichen sclerosus. Therapy with clobetasol propionate. *J Reprod Med.* 1998;43(9):790-4.

222. LeFevre C, Hoffstetter S, Meyer S, Gavard J. Management of lichen sclerosus with triamcinolone ointment: effectiveness in reduction of patient symptom scores. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(3):205-9.
223. Borghi A, Corazza M, Minghetti S, Toni G, Virgili A. Continuous vs. tapering application of the potent topical corticosteroid mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of a randomized trial. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1381-6.
224. Bunker CB. Comments on the British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):894-5.
225. Fischer G, Bradford J. Topical immunosuppressants, genital lichen sclerosus and the risk of squamous cell carcinoma: a case report. *J Reprod Med.* 2007;52(4):329-31.
226. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):84-91.
227. Matsumoto Y, Yamamoto T, Isobe T, Kusunoki T, Tsuboi R. Successful treatment of vulvar lichen sclerosus in a child with low-concentration topical tacrolimus ointment. *J Dermatol.* 2007;34(2):114-6.
228. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):e99-104.
229. Li Y, Xiao Y, Wang H, Li H, Luo X. Low-concentration Topical Tacrolimus for the Treatment of Anogenital Lichen Sclerosus in Childhood: Maintenance Treatment to Reduce Recurrence. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2013;26(4):239-42.
230. Virgili A, Corazza M, Bianchi A, Mollica G, Califano A. Open study of topical 0.025% tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosus. One year of therapy. *J Reprod Med.* 1995;40(9):614-8.

231. Mørk NJ, Jensen P, Hoel PS. Vulval lichen sclerosus et atrophicus treated with etretinate (Tigason). *Acta Derm Venereol.* 1986;66(4):363-5.
232. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, Baudin M, Vähä-Eskeli K, Vartiainen J, et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(2 Pt 1):225-31.
233. Borghi A, Corazza M, Minghetti S, Virgili A. Topical tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosus: an advisable option? *Eur J Dermatol.* 2015;25(5):404-9.
234. Virgili A, Corazza M, Minghetti S, Borghi A. Growing evidence for topical mometasone fuoroate in the treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *Maturitas.* 2015;80(1):113-5.
235. Borghi A, Minghetti S, Toni G, Virgili A, Corazza M. Combined therapy in vulvar lichen sclerosus: does topical tretinoin improve the efficacy of mometasone furoate? *J Dermatolog Treat.* 2017:1-8.
236. Bracco GL, Carli P, Sonni L, Maestrini G, De Marco A, Taddei GL, et al. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval lichen sclerosus. A critical evaluation. *J Reprod Med.* 1993;38(1):37-40.
237. Sideri M, Origoni M, Spinaci L, Ferrari A. Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994;46(1):53-6.
238. Cattaneo A, Carli P, De Marco A, Sonni L, Bracco G, De Magnis A, et al. Testosterone maintenance therapy. Effects on vulvar lichen sclerosus treated with clobetasol propionate. *J Reprod Med.* 1996;41(2):99-102.
239. Kreuter A, Tigges C, Gaifullina R, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate treatment in patients with refractory generalized extragenital lichen sclerosus. *Arch Dermatol.* 2009;145(11):1303-8.
240. Burger MP, Obdeijn MC. Complications after surgery for the relief of dyspareunia in women with lichen sclerosus: a case series. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(4):467-72.

241. Wolf B, Horn LC, Hockel M. Anogenital lichen sclerosis: Change of tissue position as pathogenetic factor. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;20:73-4.
242. Abramov Y, Elchalal U, Abramov D, Goldfarb A, Schenker JG. Surgical treatment of vulvar lichen sclerosis: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1996;51(3):193-9.
243. Brodrick B, Belkin ZR, Goldstein AT. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(6):780-6.
244. Goldstein AT, Burrows LJ. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):126.e1-4.
245. Flynn AN, King M, Rieff M, Krapf J, Goldstein AT. Patient Satisfaction of Surgical Treatment of Clitoral Phimosis and Labial Adhesions Caused by Lichen Sclerosis. *Sex Med.* 2015;3(4):251-5.
246. Rangatchew F, Knudsen J, Thomsen MV, Drzewiecki KT. Surgical treatment of disabling conditions caused by anogenital lichen sclerosis in women: An account of surgical procedures and results, including patient satisfaction, benefits, and improvements in health-related quality of life. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(4):501-8.
247. Brauer M, van Lunsen RH, Laan ET, Burger MP. A Qualitative Study on Experiences After Vulvar Surgery in Women With Lichen Sclerosis and Sexual Pain. *J Sex Med.* 2016;13(7):1080-90.
248. Rouzier R, Haddad B, Deyrolle C, Pelisse M, Moyal-Barracco M, Paniel B-J. Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):49-52.
249. Bradford J, Fischer G. Surgical division of labial adhesions in vulvar lichen sclerosis and lichen planus. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(1):48-50.
250. Cooper SM, Arnold SJ. Vulvar lichen sclerosis. In: Ofori AO, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. Consultado el 21 de Febrero de 2019.

251. Gulumurthy M, Morah N, Gioffre G, Cruickshank ME. The surgical management of complications of vulval lichen sclerosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162(1):79-82.
252. Dalziel KL. Effect of lichen sclerosus on sexual function and parturition. *J Reprod Med.* 1995;40(5):351-4.
253. Burrows LJ, Creasey A, Goldstein AT. The treatment of vulvar lichen sclerosus and female sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2011;8(1):219-22.
254. Olejek A, Gabriel I, Bilska-Janosik A, Kozak-Darmas I, Kawczyk-Krupka A. ALA-Photodynamic treatment in Lichen sclerosus-clinical and immunological outcome focusing on the assesment of antinuclear antibodies. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;18:128-32.
255. Belotto RA, Chavantes MC, Tardivo JP, Euzebio Dos Santos R, Fernandes RCM, Horliana A, et al. Therapeutic comparison between treatments for Vulvar Lichen Sclerosus: study protocol of a randomized prospective and controlled trial. *BMC Womens Health.* 2017;17(1):61.
256. Hillemanns P, Untch M, Prove F, Baumgartner R, Hillemanns M, Korell M. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. *Obstet Gynecol.* 1999;93(1):71-4.
257. Biniszkiewicz T, Olejek A, Kozak-Darmas I, Sieron A. Therapeutic effects of 5-ALA-induced photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosus. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2005;2(2):157-60.
258. Romero A, Hernandez-Nunez A, Cordoba-Guijarro S, Arias-Palomo D, Borbujo-Martinez J. Treatment of recalcitrant erosive vulvar lichen sclerosus with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2 Suppl):S46-7.
259. Sotiriou E, Apalla Z, Patsatsi A, Panagiotidou D. Recalcitrant vulvar lichen sclerosis treated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy: a report of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(11):1398-9.
260. Shi L, Miao F, Zhang LL, Zhang GL, Wang PR, Ji J, et al. Comparison of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy and Clobetasol Propionate in Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(5):684-8.

261. Imbernon-Moya A, Martinez-Perez M, Churruca-Grijelmo M, Lobato-Berezo A, Vargas-Laguna E, Fernandez-Cogolludo E, et al. Photodynamic therapy as a therapeutic alternative in vulvar lichen sclerosis: series of 8 cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016;32(5-6):307-10.
262. Criscuolo AA, Schipani C, Cannizzaro MV, Messinese S, Chimenti S, Piccione E, et al. New therapeutic approaches in the treatment of anogenital lichen sclerosis: does photodynamic therapy represent a novel option? *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152(2):117-21.
263. Vano-Galvan S, Fernandez-Guarino M, Bea-Ardebol S, Perez B, Harto A, Jaen P. Successful treatment of erosive vulvar lichen sclerosis with methylaminolaevulinic acid and laser-mediated photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(1):71-2.
264. Prodromidou A, Chatziioannou E, Daskalakis G, Stergios K, Pergialiotis V. Photodynamic Therapy for Vulvar Lichen Sclerosis-A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(1):58-65.
265. Peterson CM, Lane JE, Ratz JL. Successful carbon dioxide laser therapy for refractory anogenital lichen sclerosis. *Dermatol Surg*. 2004;30(8):1148-51.
266. Lee A, Lim A, Fischer G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosis. *Australas J Dermatol*. 2016;57(1):39-43.
267. Hobson JG, Ibrahim SF, Mercurio MG. Recalcitrant Vulvar Lichen Sclerosis Treated With Erbium YAG Laser. *JAMA Dermatol*. 2019;155(2):254-6.
268. Boero V, Brambilla M, Sipio E, Liverani CA, Di Martino M, Agnoli B, et al. Vulvar lichen sclerosis: A new regenerative approach through fat grafting. *Gynecol Oncol*. 2015;139(3):471-5.
269. Eshtiaghi P, Sadownik LA. Fact or Fiction? Adipose-Derived Stem Cells and Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosis. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(1):65-70.
270. Casabona F, Gambelli I, Santi P, Santori G, Baldelli I. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosis: the impact on tissue repair and patient quality of life. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(4):573-80.

271. Casabona F, Priano V, Vallerino V, Cogliandro A, Lavagnino G. New surgical approach to lichen sclerosus of the vulva: the role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(4):210e-1e.
272. Behnia-Willison F, Pour NR, Mohamadi B, Willison N, Rock M, Holten IW, et al. Use of Platelet-rich Plasma for Vulvovaginal Autoimmune Conditions Like Lichen Sclerosus. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(11):e1124.
273. Goldstein AT, King M, Runels C, Gloth M, Pfau R. Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):158-60.
274. Tedesco M, Pranteda G, Chichierchia G, Paolino G, Latini A, Orsini D, et al. The use of PRP (platelet-rich plasma) in patients affected by genital lichen sclerosus: clinical analysis and results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):e58-e9.
275. Tamburino S, Lombardo GA, Tarico MS, Perrotta RE. The Role of Nanofat Grafting in Vulvar Lichen Sclerosus: A Preliminary Report. *Arch Plast Surg*. 2016;43(1):93-5.
276. Goldstein AT, Mitchell L, Govind V, Heller D. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1788-9.
277. Jones RW, Scurry J, Neill S, MacLean AB. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):496.e1-3.
278. Balasubramaniam P, Lewis FM. Long-term follow-up of patients with lichen sclerosus: does it really happen? *J Obstet Gynaecol*. 2007;27(3):282.
279. Ellis E, Fischer G. Prepubertal-Onset Vulvar Lichen Sclerosus: The Importance of Maintenance Therapy in Long-Term Outcomes. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(4):461-7.

280. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol.* 1996;107(5):707-13.
281. Jones-Caballero M, Penas PF, Garcia-Diez A, Badia X, Chren MM. The Spanish version of Skindex-29. *Int J Dermatol.* 2000;39(12):907-12.
282. Jones-Caballero M, Penas PF, Garcia-Diez A, Chren MM, Badia X. [The Spanish version of Skindex-29. An instrument for measuring quality of life in patients with cutaneous diseases]. *Med Clin (Barc).* 2002;118(1):5-9.
283. Jones-Caballero M, Peñas P. Calidad de vida (II). Calidad de vida en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93(8):481-9.
284. Prinsen CA, Lindeboom R, de Korte J. Interpretation of Skindex-29 scores: cutoffs for mild, moderate, and severe impairment of health-related quality of life. *J Invest Dermatol.* 2011;131(9):1945-7.
285. Prinsen CA, Lindeboom R, de Korte J. Interpretation of Skindex-29 scores: response to Sampogna and Abeni. *J Invest Dermatol.* 2012;132(5):1500-1.
286. Chren MM. Interpretation of quality-of-life scores. *J Invest Dermatol.* 2010;130(5):1207-9.
287. Nijsten T, Sampogna F, Abeni D. Categorization of Skindex-29 scores using mixture analysis. *Dermatology.* 2009;218(2):151-4.
288. Prinsen CA, Lindeboom R, Sprangers MA, Legierse CM, de Korte J. Health-related quality of life assessment in dermatology: interpretation of Skindex-29 scores using patient-based anchors. *J Invest Dermatol.* 2010;130(5):1318-22.
289. Meyrick Thomas RHR, C.M.; McGibbon, D.H.; Black, M.M. Anogenital lichen sclerosis in women. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1996;69:694-8.
290. Knio Z, Kurban M, Abbas O. Lichen sclerosis: clinicopathological study of 60 cases from Lebanon. *Int J Dermatol.* 2016;55(10):1076-81.

291. Kazandi M, Sahin C, Terek MC, Cirpan T, Oztekin K. Clinical evaluation of vulvar lichen sclerosus: case series. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(5):555-8.
292. Virgili A, Borghi A, Cazzaniga S, Di Landro A, Naldi L, Minghetti S, et al. New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosus: Data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):699-704.
293. Yang M, Wen W, Chang J. Vulvar lichen sclerosus: A single-center retrospective study in China. *J Dermatol*. 2018;45(9):1101-4.
294. Santos Pérez de la Blanca R. Liqueen escleroso pediátrico: Descripción de una serie hospitalaria.(Trabajo fin de grado). Madrid: Universidad Complutense; 2016.
295. Lagerstedt M, Karvinen K, Joki-Erkkilä M, Huotari-Orava R, Snellman E, Laasanen SL. Childhood lichen sclerosus--a challenge for clinicians. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):444-50.
296. Kirtschig G, Kuik D. A Dutch cohort study confirms familial occurrence of anogenital lichen sclerosus. *J Women´s Health Care*. 2014;3(6):209.
297. Schwegler J, Schwarz J, Eulenburg C, Blome C, Ihnen M, Mahner S, et al. Health-related quality of life and patient-defined benefit of clobetasol 0.05% in women with chronic lichen sclerosus of the vulva. *Dermatology*. 2011;223(2):152-60.
298. Hickey S, Bell H. Quality of life in the vulvar clinic: a pilot study. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14(3):225-9.
299. Simonart T, Lahaye M, Simonart JM. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. *Menopause*. 2008;15(1):74-7.
300. van der Avoort IA, Tiemes DE, van Rossum MM, van der Vleuten CJ, Massuger LF, de Hullu JA. Lichen sclerosus: treatment and follow-up at the departments of gynaecology and dermatology. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14(2):118-23.

301. van den Einden LC, van der Avoort IA, de Hullu JA. Prevention, identification and treatment of vulvar squamous (pre)malignancies: a review focusing on quality of care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13(7):845-59.
302. Liegl B, Regauer S. p53 immunostaining in lichen sclerosus is related to ischaemic stress and is not a marker of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (d-VIN). *Histopathology.* 2006;48(3):268-74.
303. Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(12):1135-9.
304. Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Nogues C, Trassard M, Le Doussal V. Analysis of alterations adjacent to invasive vulvar carcinoma and their relationship with the associated carcinoma: a study of 67 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19(1):25-31.
305. van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer.* 2009;45(5):851-6.
306. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol.* 2016;127(2):264-8.
307. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):1051-62.
308. Roma AA, Hart WR. Progression of simplex (differentiated) vulvar intraepithelial neoplasia to invasive squamous cell carcinoma: a prospective case study confirming its precursor role in the pathogenesis of vulvar cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(3):248-53.
309. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):645-51.

310. Poulsen H, Junge J, Vyberg M, Horn T, Lundvall F. Small vulvar squamous cell carcinomas and adjacent tissues. A morphologic study. *APMIS*. 2003;111(9):835-42.
311. Virgili A, Borghi A, Minghetti S, Corazza M. Mometasone fuoroate 0.1% ointment in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a study of efficacy and safety on a large cohort of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(7):943-8.
312. Yap JK, Fox R, Leonard S, Ganesan R, Kehoe ST, Dawson CW, et al. Adjacent Lichen Sclerosus predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2016;142(3):420-6.
313. Pounds R, Tahir S, Dawson C, Woodman C, Luesley D, Yap J. A survey on the use of topical steroids in patients treated for lichen sclerosus-associated vulval squamous cell carcinoma. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(2):265-9.
314. Regauer S. Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol*. 2011;123(2):289-94.
315. Yap J, O'Neill D, Nagenthiran S, Dawson CW, Luesley DM. Current insights into the aetiology, pathobiology, and management of local disease recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(6):946-54.
316. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(1):9-22.
317. Jones RW, Scurry J, Neill S, MacLean AB. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(5):496 e1-3.
318. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(10):754-65.

319. Puig L, Ruiz de Morales J, Dauden E, Andreu J, Cervera R, Adán A, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. *Rev Esp Salud Pública [Internet]*. 2019; 93:[25 de marzo e201903013].
320. Dillon CF, Weisman MH, Miller FW. Population-based estimates of humoral autoimmunity from the U.S. National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960-2014. *PLoS One*. 2020;15(1):e0226516.
321. Santos Palacios S, Llaveró Valero M, Brugos-Larumbe A, Díez JJ, Guillén-Grima F, Galofré JC. Prevalence of thyroid dysfunction in a Large Southern European Population. Analysis of modulatory factors. The APNA study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(3):367-75.
322. Olmedo Carrillo P, Santiago Fernández P, García Fuentes E, Ureña Fernández T, Gutiérrez Alcántara C, Sánchez-Malo C, et al. Definition of reference ranges for free T4, TSH, and thyroglobulin levels in healthy subjects of the Jaén Health District. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(8):417-23.
323. Mateos-Mayo A, Sánchez-Herrero A, Vilas Boas-da Silva P, Ruedas-Martínez A, Suárez-Fernández R, Avilés-Izquierdo J. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con esclerodermia. *Piel*. 2020;35(2):72-6.
324. Lessani T, Gallego H, Lynch PJ. Lichen planus and lichen sclerosis overlap. *Cutis*. 1998;61(2):103-4.
325. Holmes SC, Burden AD. Lichen sclerosis and lichen planus: a spectrum of disease? Report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 1998;23(3):129-31.
326. González-López MA, Yáñez S, González-Vela C, Armesto S, Drake M, Val-Berna JF, et al. Coexistencia de liquen escleroso y liquen plano: una asociación infrecuente. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95(6):399-402.
327. Yashar S, Han KF, Haley JC. Lichen sclerosis-lichen planus overlap in a patient with hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol*. 2004;150(1):168-9.
328. Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, Campisi G, Amaru GS, De Cantis S, et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):994-8.

329. Di Fede O, Belfiore P, Cabibi D, De Cantis S, Maresi E, Kerr AR, et al. Unexpectedly high frequency of genital involvement in women with clinical and histological features of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(5):433-8.
330. Yahiro C, Oka M, Fukunaga A, Fukumoto T, Sakaguchi M, Takahashi Y, et al. Mucosal lichen sclerosus/lichen planus overlap syndrome with cutaneous lesions of lichen sclerosus. *Eur J Dermatol.* 2016;26(2):204-5.
331. Saunders H, Buchanan JA, Cooper S, Hollowood K, Sherman V, Wojnarowska F. The period prevalence of oral lichen planus in a cohort of patients with vulvar lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(1):18-21.
332. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis.* 2005;11(6):338-49.
333. Day T, Bowden N, Jaaback K, Otton G, Scurry J. Distinguishing Erosive Lichen Planus From Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(2):174-9.
334. Day T, Moore S, Bohl TG, Scurry J. Comorbid Vulvar Lichen Planus and Lichen Sclerosus. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(3):204-8.
335. Howard M, Hall A. Vulval lichen planus-lichen sclerosus overlap. *Int J STD AIDS.* 2018;29(10):1017-23.
336. Ponte M, Klemperer E, Sahay A, Chren MM. Effects of vulvodynia on quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(1):70-6.
337. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.* 2007;127(12):2726-39.
338. Sampogna F, Abeni D. Interpretation of Skindex-29 scores. *J Invest Dermatol.* 2011;131(9):1790-2.

339. Shasi PB, Chapman HT, Evans DT, Jaleel H. Psychological and psychiatric morbidity in lichen sclerosus in a cohort recruited from a genitourinary medicine clinic. *Int J STD AIDS*. 2010;21(1):17-8.
340. Yesudian PD, Sugunendran H, Bates CM, O'Mahony C. Lichen sclerosus. *Int J STD AIDS*. 2005;16(7):465-73, test 74.
341. Pinelli S, D'Erme AM, Lotti T. Management of sexual dysfunction due to vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women. *Dermatol Ther*. 2013;26(1):79-82.
342. Halioua B, Beumont MG, Lunel F. Quality of life in dermatology. *Int J Dermatol*. 2000;39(11):801-6.
343. Gadaldi K, Cazzaniga S, Feldmeyer L, Krause E, Günthert AR, Beltraminelli H. Genital lichen sclerosus in women: a histopathological analysis of 38 criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):e418-e20.
344. Niamh L, Naveen S, Hazel B. Diagnosis of vulval inflammatory dermatoses: a pathological study with clinical correlation. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(6):554-8.
345. Carlson JA, Grabowski R, Chichester P, Paunovich E, Malfetano J. Comparative immunophenotypic study of lichen sclerosus: epidermotropic CD57+ lymphocytes are numerous--implications for pathogenesis. *Am J Dermatopathol*. 2000;22(1):7-16.