

**Titel**

Lichen Planus ( DL 43 )

**Forfattere:**

Susanne Christau

Mette Meinert

Lisbeth Mørup

Bente Braad Sander

Tine Henriksen Schnack

**Korrespondance:**

Susanne Christau

[sus.christau@dadlnet.dk](mailto:sus.christau@dadlnet.dk)

**Status**

Første udkast: Juni 2005

Korrigeret udkast dato: September 2012

Diskuteret på Hindsgavl dato: September 2012

Endelig guideline dato

Guideline skal revideres seneste dato:

**Indholdsfortegnelse:**

Indledning	side 2
Litteratur søgningsmetode	side 2
Det kliniske billede	side 3
Hvordan stilles diagnosen	side 4
Udredning	side 4
Behandling med steroid	side 5
Behandling med calcineurininhibitorer	side 6
Behandling med Aloe vera gel	side 6
Behandling med systemisk steroid	side 6
Behandling med Methotrexat	side 7
Kirurgisk behandling	side 7
Behandling af papulosquamøs og hypertrofisk lichen planus	side 8
Follow-up	side 8
Resumé af evidens	side 9
Resumé af kliniske rekommandationer	side 10
Baggrund	side 11
Referencer:	side 31

## **Indledning:**

### **Baggrund:**

Lichen planus (tidligere benævnt lichen ruber) er en kronisk mucokutan lidelse. Tilstanden bliver ofte overset af læger eller mistolkes som svamp eller eksem. Lidelsen afficerer gerne flere områder samtidig, hvorfor optimal diagnosticering og behandling involverer flere specialer herunder gynækologer, dermatologer, tandlæger, patologer sexologer, m.fl.

### **Definitioner:**

Lichen planus (LP) er en kronisk inflammatorisk lidelse, som udover vulva og vagina afficerer keratiniseret hud, negle samt slimhinder i mund, øre, næse, conjunctiva, svælg, esophagus, tarmen, blære samt perianalt. Der findes tre kliniske varianter, der afficerer vulva og vagina: erosiv LP, hypertrofisk LP, papulosquamøs LP.

### **Afgrænsning af emnet:**

Guidelinen vil beskæftige sig med vulvovaginal LP. Grundet sparsom forskning på området, vil vi overføre viden om LP fra andre lokalisationer, da ætiologi og patogenese antages at være den samme.

## **Litteratur søgningsmetode:**

Litteratur søgning afsluttet dato: 7.5.2012. Der er søgt systematisk på pubmed og Cochrane. Søgesproget har været engelsk. Søgeord: Vulvar Lichen Ruber, Vulvar Lichen Planus, Vaginal Lichen Planus og Lichen Ruber Planus. Der er lagt vægt på at finde de få kontrollerede studier.

## **Problemstilling**

Årsagen til lichen planus er ukendt. Nyere forskning støtter, at lidelsen er en T-celle medieret autoimmun sygdom. Behandlingen er vanskelig og kun i ringe grad evidensbaseret.

## **Udredning og behandling en praktisk guideline**

### **Symptomer ved vulvar LP:**

- Kløe, irritation og eller ømhed/smerter i vulvovaginal området
- Dyspareuni
- Blødning ved samleje
- Gulligt udflåd
- Dysuri
- Kan være asymptomatisk

## Kliniske fund ved genital LP

### Erosiv Lichen Planus:

- Erosioner med varierende grad af erytem og atrofi i vulva og vagina.
- Wickhamske striae: netmelon tegning på intakt epitel kan ses i randzonerne af læsioner i vulva.
- Vaginal involvering (ca. hos 70%).
- Varierende grad af hæmorrhagisk vævsdestruktion, adhærencedannelse og stenosering i vagina
- Deskvamativ vaginit med rigeligt gulligt og eller blodigt fluor.
- Sekundær infektion med fx candidia eller streptokokker.

### Komplikationer ved erosiv lichen planus:

- Forsnævring, afkortning eller total obliteration af vagina.
- Udvikling af planocellulært carcinom. Incidensen er opgjort til 1-3%.

### Hypertrofisk lichen planus:

- hvide fortykkede hyperkeratotiske plaques/læsioner i perineum og perianalt.
- Områder med fissurer og erosioner.
- Tilstanden kan forveksles med lichen sclerosus og planocellulært carcinom.

### Papulosquamøs lichen planus:

- små flade blåviolette, hvide eller rosa papler på den keratiniserede (huddækkede) del af labia majora og/eller mons pubis.
- Spontan remission inden for 18-24 mdr. uden arvævsdannelse.

Der ses ekstragenitale manifestationer hos op til 60 % af patienter med genital LP

### Hvordan stilles diagnosen:

- Stilles ud fra det kliniske billede suppleret med en biopsi.
- Biopsi fra hud giver langt sikrere diagnostik end biopsi fra slimhinde på grund af de beskedne forandringer her.
- Biopsien er dog ofte uspecifik og er sjældent i sig selv diagnostisk.
- Fund i vagina bestyrker mistanken om genital lichen planus (udelukker flere diff. diagnoser bl.a. lichen sclerosus).
- Ekstragenitale manifestationer kan ligeledes bestyrke mistanken om lichen planus.

## Udredning ved mistanke om genital lichen planus

### Anamnese:

- Debut af symptomer (akut eller kronisk)
- Tidligere udredning og behandling
- Medicinsk anamnese
- Symptomer fra andre organsystemer særligt hud, negle og mundhule
- Andre autoimmune lidelser samt symptomer herpå
- Gynækologisk og obstetrisk anamnese
- Seksualitet og livskvalitet

### Objektivt:

- GU med optegning af læsioner på en skitse eller fotodokumentation (Husk accept mundtlig eller skriftlig).
- Biopsi: 4 mm stanse biopsi i randzonen. Sendes i formalin.
- Biopsi til direkte immunofluorescens 4 mm stansebiopsi i randzonen. Sendes i saltvand, Michels medie eller efter hurtig nedfrysning vha. flydende nitrogen. Tages når en immunobulløs sygdom indgår i de differentialdiagnostiske overvejelser.
- Podning fra vulva og vagina for at udelukke sekundære infektioner (ofte herpes eller candida)
- Wet smear
- Klinisk undersøgelse for ekstragenitale manifestationer
- Screening for thyreoidea lidelser (TSH og TPO) samt for andre autoimmune sygdomme på mistanke.
- Priktest hos hudlæge: på mistanke om medikamentel allergi
- Ved risikofaktorer screening for hepatitis C infektion
- Ved risikofaktorer for DM screening herfor Hb A1c

### Hvordan behandles erosiv LP

Initialt foretrækkes lokal behandling. Ved behandlingssvigt eller i meget svære tilstande kan behandling med systemiske lægemidler overvejes.

### Primært behandlingsvalg ved erosiv LP:

#### Behandling med steroid med Dermovatsalve 0,05 % (grp. IV steroid).

#### Ved svære forandringer:

- |           |                                  |
|-----------|----------------------------------|
| 1.-4. uge | Salven påsmøres morgen og aften. |
| 5.-8. uge | Salven påsmøres hver aften.      |

9.-12. uge Salven påsmøres hver anden aften.

12.-16. uge Salven påsmøres 2-3 aftener om ugen afhængig af klinik

Herefter stillingtagen til videre aftrapning eller vedligeholdelsesbehandling 1 gang ugentlig.

**Ved moderate/milde forandringer:**

1.-4. uge Salven påsmøres hver aften

5.-8. uge hver anden aften

9.-12. uge hver tredje aften

Herefter stillingtagen til videre aftrapning eller vedligeholdelsesbehandling 1 gang ugentlig.

Ved opblussen af sygdommen informeres patienten om at intensivere behandling til påsmøring 1 x daglig i 1 uge, herefter aftrapning efter behov. Ved manglende effekt skal patienten søge læge.

**Primær behandling ved erosiv LP med vaginale forandringer:**

Behandling med Colifoam rektalskum ved vaginale forandringer.

1.-8. uge Colifoam indføres i skeden hver morgen og aften (til sengetid)

9.-12. uge Colifoam indføres i skeden 2-7 gange om ugen til sengetid.

13.- Stillingtagen til aftrapning eller evt. vedligeholdelsesbehandling (1-3 x ugl.).

Denne behandling er sjældent tilstrækkelig til at forhindre arvævsdannelse i vagina og behandlingen bør ofte suppleres med dilatationsbehandling . Dilatoren kan smøres i hydrocortison creme før indføring.

Ved samtidige forandringer i vulva behandles disse som ovenfor angivet.

Der bør maksimalt anvendes 25 gr. Dermovat salve de første 3 mdr. af behandlingen.

Herefter 30-60 gr Dermovat salve per løbende år.

Der er stor recidivfrekvens efter ophørt steroid behandling.

25% responderer ikke på steroid behandling.

## Sekundær behandling af erosiv LP med calcineurininhibitorer

### Behandling med tacrolimus 0,1% salve (Protopic) eller pimecrolimus (Elidel) 1% creme

1-12 uger Salven/cremen påsmøres 2 x dagligt i 1-3 mdr. (til klinisk godt respons)

Ved respons Salven påsmøres 1x dagligt hver aften

Ved respons Salven påsmøres hver anden aften

Pt. overgår til vedligeholdelsesbehandling 1-2 x ugentligt, når tilstanden anses for stabil.

Nogle patienter må anvende daglig behandling som vedligeholdelsesbehandling.

Pt. skal informeres om svie eller lokal irritation efter påføring af disse lægemidler. Generne kan mindskes, hvis præparatet opbevares i køleskab og påføres køligt.

### Behandling med Aloe vera gel

1.-8. uge Gelen påsmøres 2 x dgl.

Herefter Udtrapning efter behov

### Systemisk behandling af genital erosiv LP

Til sværere tilfælde som ikke responderer tilfredsstillende på lokal behandling eller ved opblussen i sygdommen kan behandling med systemiske lægemidler forsøges. I Danmark anvendes hovedsageligt systemisk steroidbehandling samt sjældnere Methotrexat behandling. Ved behandlingssvigt kan eksperimentel behandling med andre systemiske lægemidler forsøges.

### Behandling med systemiske steroider

Behandling med prednisolon 0,5-1 mg/kg per døgn

1.-6. uger Behandling med tablet prednisolon 0,5-1 mg/kg per døgn. Behandlingen skal nedtrappes/seponeres hurtigst muligt gerne allerede efter 2-4 uger grundet risiko for bivirkninger

6.- Nedtrapning/ophør af behandlingen skal kombineres med opstart af lokal behandling med Dermovat salve jvf. afsnittet om behandling af svær erosiv LP.

Ved opblussen af sygdommen

Prednisolon 40 mg/dag i 7-10 dage eller Kenalog 20-40 mg im

## Behandling med Methotrexat:

Medicin: Tbl. Methotrexat 2,5-7,5mg 1 x ugentligt  
Tbl Følinsyre 1 mg/dag

Lab test Hæmoglobin, leukocyt- og differentialtælling, trombocytal,  
Urinstiks for blod og protein,  
Nyrefunktionstest,  
Leverfunktionstest (transaminaser og albumin)

(Alle analyser skal tages ved behandlingsstart og i begyndelsen hver 14. dag senere hver 4-6 uge).

Røntgen thorax forud for behandlingsstart

Screening for hepatitis B og C blandt risikopatienter

Udlevering af patientinformation

Klinisk kontrol: Behandlingen bør kun varetages af speciallæge med kendskab til lichen planus og Methotrexat behandling.

## Kirurgisk behandling af erosiv lichen planus kompliceret med arvævsdannelse

Kirurgi er kontroversielt ved denne sygdom, som initialt skal forsøges behandlet konservativt med immunmodulerende behandling og dilatationsbehandling (se ovenfor). Ved svær arvævsdannelse medførende obliteration af vagina eller ved problemer forårsaget af agglutination og adhæreencer omkring clitoris kan kirurgi dog være indiceret.

Operativ behandling ved erosiv LP

### **Operativ behandling af phimosis clitoridis:**

Der findes flere beskrevne operationsteknikker. (se lichen sclerosus guidelinen)

Ingen af metoderne er sammenlignet i videnskabelige studier.

### **Operativ behandling af vaginal stenose ved lichen planus.**

Forberedelse til kirurgi:

1. Konservativ behandling dvs. lokal steroid og dilatationsbehandling er forsøgt primært.
2. Efterbehandling med dilatationsbehandling og lokal behandling er nødvendig for at undgå recidiv.
3. Al kirurgi skal foregå i generel anæstesi, da det er et smertefuldt indgreb.

### **Kirurgi ved stenose af introitus:**

Deling af stenoser foretages med elkirurgi, laser, ved stump eller skarp dissektion uden efterfølgende suturering.

Såret kan lades åbentstående

Patienten skal starte med at dilatere efter 1-2 dage.

### **Komplikationer.**

Den hyppigste komplikation er recidiv af stenose og agglutination.

### **Efter operationen:**

#### **Dilatation:**

2 dage efter kirurgi opstartes dilatationsbehandling 1-2 gange dagligt i 15-20 min startende med den største dilatator, som passer efter kirurgi. Anvend fx mandelolie. Efter 2 dage kan Colifoam kuren startes. I nogle studier anbefales kontinuerlig behandling med dilatator, som appliceres hver nat gerne op til 12 timer dagligt.

#### **For at stoppe inflammationen:**

##### **I vagina:**

1-3 mdr      Intramuskular Kenalog (40 mg /ml) 1 mg /kg 2 dage efter kirurgi; kan gentages 1 gang per måned i op til 3 mdr. Evt kombineret med Methotrexatbeh

Eller            Tbl. Prednisolon 30 mg x1 i 1 mdr. med efterfølgende udtrapning.

##### **I Vulva**

Behandlingen med Dermovat salve 0,05 % (se ovenfor) opstartes 2 dage efter kirurgi, hvis vævet ikke er for eroderet. Hvis vævet er meget eroderet anvendes simpel vaseline/ mandelolie i 2 uger, hvorefter behandling med Dermovat salve kan genoptages.

Hvis tolereret kan tacrolimus (0,1 %) overvejes (se ovenfor)



## **Follow-up efter kirurgisk behandling af lichen planus**

Patienten følges tæt ved specialuddannet sygeplejerske for at justere behandlingen og motivere patienten.

Coitus kan genoptages, når såret er fuldt ophælet, og vagina har en passende størrelse - gerne efter 14 dage. Coitus kan med fordel afløse dilatationsbehandlingen om muligt.

## **Hvordan behandles papulosquamøs lichen planus**

Papulosquamøs LP ophæler spontant og skal kun behandles ved symptomer

Ved symptomer behandles med:

1.-6 uge      Dermovat salve påsmøres 2 x dgl i maksimalt 4-6 uger

Herefter      Udtrapning ved halvering af dosis, hver 2.-4. uge over de næste 2 mdr.

## **Hvordan behandles hypertrofisk lichen planus**

Behandles som erosiv lichen planus med Dermovat salve, som følger samme behandlingsprincipper (se ovenfor)

Alternativ behandling

Direkte injektion i den hypertrofiske læsion med Kenalog 10mg/ml. Der injiceres 0,5-1 ml afhængig af lidelsens sværhedsgrad/udbredelse.

Patienten skal kontrolleres efter 6-8 uger, hvor behov for yderligere injektioner vurderes.

Ved persisterende hypertrofiske læsioner tages biopsi, da det kan være meget vanskeligt at skelne mellem hypertrofisk genital LP og VIN eller planocellulært karcinom i vulva

## **Follow up:**

Forslag til follow up:

Første kontrol senest 3 mdr. efter opstart af ny behandling.

Når pt er velbehandlet kan hun overgå til årlige kontroller for at kontrollere sygdomsaktivitet samt udvikling af eventuel malignitetssuspekterede forandringer. Ved kontroller tages biopsi på vid indikation.

Pt skal instrueres i selvundersøgelse imellem de aftalte kontroller og i at henvende sig ved nyopståede læsioner samt ved forværrede eller vedvarende symptomer.

Vedvarende hyperkeratoser eller ulcerationer trods behandling skal give mistanke om malignitet og der skal altid tages biopsi

Såfremt lidelsen også optræder uden for det anogenitale område, skal patienten behandles af et team, som involverer de relevante specialer.

## Resume af evidens

1. Diagnosen LP stilles ud fra det kliniske billede suppleret med en biopsi (IV)
2. LP er associeret til andre autoimmune lidelser herunder stofskiftesygdom.
3. LP er i nogle studier associeret til Hepatitis C infektion (II)
4. Ved LP ses ekstragenitale manifestationer hos op til 40 % af patienterne (II).
5. Patienter med vulvovaginal LP har en øget risiko for at udvikle VIN (vulvar intraepithelial neoplasia) eller maligne sygdomme i vulva (III)
6. Ingen studier sammenligner effekten af behandling med lokal steroid salve med placebo ved lichen planus.
7. Flere ukontrollerede observations studier og mindre serier beskriver god effekt ved lokalbehandling med lokal grp. IV steroid salve ved erosiv LP (IV)
8. Lokal behandling med steroid suppositorier i vagina ved erosiv LP med vaginal involvering har i et enkelt ukontrolleret observationsstudie vist subjektiv bedring af patientens symptomer (IV).
9. Der er vist god og hurtig effekt af systemisk steroidbehandling hos kvinder med svær erosiv LP (IV).
10. Der ses stor recidivfrekvens efter ophør med steroidbehandling (IV).
11. Der ses hyppigt sekundære infektioner i relation til behandling med steroider.
12. Lokal behandling af erosiv LP med calcineurininhibitorerne tacrolimus (Protopic) eller pimecrolimus (Elidel) har i mindre serier og kasuistikker vist god effekt.(IV)
13. Behandling med Aloe vera gel har i et randomiseret kontrolleret klinisk case kontrol studie vist signifikant bedre effekt end behandling med placebo (II)
14. Der er ikke beskrevet svære bivirkninger ved lokal brug af steroid salve, calcineurininhibitorer eller Aloe vera gel (IV).
15. Ingen studier sammenligner effekten af behandling med lokal steroid salve, calcineurininhibitorerne og Aloe vera gel (IV).
16. Systemisk behandling med Methotrexat har i kasuistikker og små serier vist effekt som supplement til lokal steroid og tacrolimus behandling ved svær behandlingsresistent erosiv LP.
17. Vaginal dilatationsbehandling med dilatatorer har vist god effekt som supplement til kirurgisk behandling ved samtidig behandling med tbl. Methotrexat, lokal steroid salve samt tacrolimus salve (IV).

## Resume af kliniske rekommandationer

### Rekommandationer vedrørende udredning

1. Udredning og behandling af genital LP bør ske hos speciallæge med særligt kendskab hertil. (D)
2. Anamnese: medicinforbrug, allergier, ekstragenitale manifestationer, autoimmune lidelser. (D)
3. Gynækologisk undersøgelse med inspektion af vulva og vagina samt optegning af læsioner på en skitse eller fotodokumentation (D)
4. Biopsi bør tages ved første besøg (D).
5. Der bør tages biopsi, hvor ved tvivl om diagnosen samt ved mistanke om vulvar intraepithelial neoplasi eller malignitet (C).
6. Der bør podes fra vulva og vagina for at udelukke sekundære infektioner (D)
7. Da der er fundet sammenhæng mellem lichen planus og hepatitis C infektion i nogle geografiske områder, skal der ved risikofaktorer testes herfor (C).
8. Ved mistanke om lichen planus skal man screene for thyroidealidelse med TSH og TPO (C).

**Rekommandationer vedrørende medicinsk behandling:**

9. Lokal behandling med steroid salve grp. IV er førstevalgs behandling.
10. Ved genital erosiv lichen planus med vaginal involvering behandles med steroidsuppositorier eller rektalskum (Colifoam) appliceret i vagina (D)
11. Ved svær erosiv vulvar LP suppleres lokal steroidbehandling med systemisk steroid (D) behandling
12. Ved behandlingsresistens overfor steroider eller bivirkninger i tilslutning hertil behandles lokalt med calcineurininhibitorerne Protopic eller Elidel (D).
13. Behandling med Aloe vera gel kan ligeledes forsøges ved behandlingsresistens.
14. Ved fortsat behandlingsresistens kan systemisk behandling med Methotrexat, retinoider mfl forsøges. Dette bør ske hos speciallæge med særligt kendskab til disse behandlingsformer (D).

**Rekommandationer vedrørende kirurgisk behandling:**

15. Kirurgi bør så vidt muligt undgås og skal altid ledsages af dilatationsbehandling for at undgå gendannelse af læsionerne (D).
16. Kirurgisk behandling af LP foretages sjældent og bør derfor henvises til en vulvaklinik, hvor indgrebet udføres regelmæssigt.

**Rekommandationer vedrørende follow up:**

17. Patienter skal oplæres i selvundersøgelse samt i at henvende sig ved vedvarende symptomer, forværring af symptomer samt ved nyopståede læsioner (D)
18. Follow up af patienter med genital LP bør ske minimum 1 x årligt for at kontrollere sygdomsaktivitet og udelukke malignitetsudvikling. (C)

**BAGGRUND**

## **Introduktion:**

Vulvovaginal Lichen Planus (LP) er en kronisk inflammatorisk lidelse, som afficerer hud og negle samt epitelet på slimhinderne i mund, øre, næse, conjunctiva, svælg, oesophagus, tarmgebetet samt anogenitalt. Lidelsen kan optræde isoleret eller involvere flere områder samtidigt. Ætiologien er ukendt men menes at være en T-cellemedieret autoimmun lidelse. Den/de udløsende faktorer er ukendte.

## **Prævalens**

Prævalensen af genital lichen planus er ukendt. Ifølge populationsbaserede studier fra Sverige er prævalensen af kutan LP blandt kvinder 0,1 %<sup>1</sup> og prævalensen af oral LP 2,3 %<sup>2</sup>. Et stort studie, som inkluderede 399 kvinder med histologiverificeret oral LP, fandt, at 19 % af kvinderne med oral LP også havde vulvar LP<sup>3</sup>. I et noget mindre studie som inkluderede 42 kvinder med histologiverificeret oral LP fandt man, at 57 % af kvinderne også havde vulvar LP<sup>4</sup>. Op til 25 % af disse kvinder havde ikke symptomer fra de ydre kønsorganer. Der fandtes ingen sammenhæng mellem sværhedsgraden af Oral LP og vulvar LP i disse studier. I et nyere studie af 172 kvinder med vulvar erosiv LP fandtes isoleret vulvasygdom hos 44%, involvering af oral mukosa (43%), hud/skalp (22%), vagina (20%), anus (5%), oesophagus (1%), tårekanalen (0,6%)<sup>5</sup>.

Micheletti et al. rapporterede genital LP hos 125 (3,7 %) af de kvinder, som fik foretaget biopsi fra vulva i perioden 1986 til 1999 i Vulvaklinikken i Torino<sup>6</sup>.

Disse studier indikerer, at vulvovaginal LP formentlig er mere udbredt end tidligere antaget, idet mange asymptomatiske patienter ikke bliver diagnosticeret ved læge, da deres lidelse ofte er asymptomatisk og/eller uerkendt og derfor ikke behandlingskrævende.

Aldersspredningen af lichen planus hos kvinder er opgjort til 18-78 år. Incidensen synes at være højest blandt de 30-60 årige med en median alder på 50 år<sup>7</sup> og en gennemsnitlig alder på diagnosetidspunktet på 50-60 år<sup>8,9</sup>. Lichen planus er beskrevet kasuistisk hos børn, men forekommer yderst sjældent i denne aldersgruppe<sup>10</sup>.

## **Ætiologi:**

Ætiologien er ukendt. Mange anser sygdommen som værende en T-celle medieret autoimmun lidelse.

Risikofaktorer:

Flere faktorer er blevet associeret til sygdommen, men evidensen er ringe og valide store prospektive studier mangler. Hovedparten af den viden, som findes, stammer fra studier, hvor man har undersøgt risikofaktorer samt patogenese for oral LP. Det er uvist i hvilket omfang disse kan ekstraheres direkte til vulvar LP, men i mangel på relevante data vil risikofaktorer for oral LP blive beskrevet.

#### Systemiske lægemidler.

Systemiske lægemidler såsom midler mod malaria, NSAID præparater, antihypertensiva, og angiotensin converting enzyme inhibitorer er blevet associeret med en reaktion benævnt oral lichenoid reaction. Denne type reaktion betragtes som en selvstændigt udbrud eller til tider som en exacerbation af bestående oral LP. Tilstanden kan ikke histologisk adskilles fra oral LP, men der ses i modsætning til erosiv oral LP spontan remission ved seponering af lægemidlet. Der er et enkelt studie, som har undersøgt sammenhængen mellem systemisk administrerede lægemidler. Dette studie fandt en beskyttende effekt ved brug af angiotensin converting enzyme inhibitors samt at NSAID og betablokkere var associeret til udviklingen af oral og vulvar LP<sup>11</sup>.

#### Hepatitis C virus infektion

Oral LP er blevet associeret til kronisk leversygdom samt hepatitis C virus infektion. Association til kronisk leversygdom er kontroversiel og dårligt belyst. Derimod findes der talrige studier som har undersøgt sammenhængen mellem hepatitis C virus infektion og oral LP. To nyere meta-analyser har påvist en signifikant association mellem hepatitis C virus og LP<sup>12,13</sup>. Denne sammenhæng var dog afhængig af geografi og var mest udtalt i Japan og samt i landene omkring Middelhavet<sup>14</sup>, mens studier fra USA<sup>15</sup>, England<sup>16</sup> og Frankrig<sup>17</sup> ikke kunne påvise en sådan association.

Der findes enkelte studier af vulvar LP og hepatitis C infektion og de har ikke kunnet påvise en sammenhæng<sup>18-20</sup>.

#### Genetik

Familiær ophobning af lichen planus er beskrevet i litteraturen<sup>21-24</sup>.

Et nyere kinesisk whole-genome genotyping association linkage studie identificerede et kandidat gen på kromosom 3 (3p14-3q13) LOD score 2,32 (P=0,0156) i en familie med 6 medlemmer afficeret med oral LP<sup>27</sup>. Der er ikke foretaget tilsvarende studier specifikt på vulvar LP.

#### Autoimmune sygdomme

En autoimmun patogenese støttes af, at flere andre autoimmune sygdomme herunder thyreoideasygdomme, alopecia areata<sup>28</sup>, coeliaki<sup>28</sup> og colitis ulcerosa optræder hyppigere blandt pt. med erosive vulvar LP end i baggrundsbefolkningen. Flere case-kontrol studier har påvist et signifikant forhøjet niveau af autoantistoffer i sera hos patienter med erosiv vulvar LP sammenlignet

med en køns- og aldersmatchet kontrolgruppe<sup>28,29</sup>. Desuden er visse HLA haplotyper f.eks. HLA DQB1( \*)0201 allelen blevet associeret til det vulvo-vaginal-gingivale syndrom (relativ risiko 3.71, P ≤.0042)<sup>30</sup>.

#### Andre faktorer

Mange andre faktorer er blevet foreslået eller er i enkeltstudier blevet associeret til især oral LP herunder: andre bakterielle og virale infektioner, immundefekter, fødevareallergier, stress, traumer, diabetes, hypertension samt inflammatorisk tarmsygdom<sup>31</sup>.

Generelt bør disse sammenhænge undersøges nærmere før en egentlig sammenhæng kan dokumenteres.

#### Patogenese

Patogenesen for lichen planus er fortsat ukendt. Hovedparten af den viden vi har, kommer fra studier i oral LP. Sygdommen menes at opstå som følge af dysregulering i immunsystem, således betragtes lidelsen som værende en autoimmun sygdom<sup>32</sup>. Den udløsende mekanisme samt det involverede autoantigen kendes ikke.

Det er blevet foreslået, at ændringer af antigener på overfladen af epitelets celler (keratinocytterne) eller en ændret tilgængelighed til epitoper på keratinocytternes overflade kan være årsagen til det autoimmune respons<sup>32</sup>. Denne hypotese understøttes af, at man i et enkeltstående studie har fundet antistoffer rettet mod et protein i keratinocytternes basalmembran (BP180) hos 61 % af de undersøgte patienter kendt med vulvar erosiv LP<sup>33</sup>. Tilstanden er karakteriseret af degeneration af de basale keratinocytter samt nedbrydning af basalmembranen. Histologisk ses et for sygdommen karakteristisk infiltrat af især CD8+ og i mindre omfang CD4+ T-celler under og omkring keratinocytternes basalmembran<sup>34-36</sup>. Disse observationer støtter ligeledes hypotesen om, at lidelsen hovedsageligt er en følge af aktivering af CD8+ T-lymfocytter, der medfører et immunologisk respons rettet mod de basale keratinocytter<sup>34-36</sup>. Ved stimulation af CD8+ T-lymfocytter opstartes en produktion af cytokiner samt andre cellulære faktorer, som indgår i den inflammatoriske proces..

Følgende udløsende faktorer er blevet foreslået: 1) systemiske lægemidler (lichenoid drug reaction) 2) allergener i direkte kontakt med det involverede område (for oral LP materialer anvendt til tandpleje/behandling, tandpasta m.fl. 3) mekanisk traume (Koebner fænomen) 4) bakterielle eller især virale infektioner eller 5) et endnu uidentificeret agens<sup>37</sup>. Under påvirkning af disse faktorer opstår en primær læsion formentlig i keratinocytternes basalmembran, som kan resultere i et sekundært

autoimmunt respons rettet imod et autoantigen på keratinocytternes overflade. Det kan dog ikke udelukkes af den primære læsion er en direkte følge af et autoimmunt ”attack”.

### **Klinik:**

Lichen planus inddeles i tre former:

- Erosiv
- Hypertrofisk
- Papulosquamøs

Disse former kan optræde samtidig benævnt mixed LP<sup>38</sup>.

Forandringerne ses primært lokaliseret til vestibulum samt labia og vagina, mens forandringer i perineum og omkring anus forekommer sjældent<sup>10</sup>. Vulvar LP kan optræde isoleret, men ses ofte med samtidig involvering af andre mukokutane overflader.

Alle former er associeret til extragenital LP. Sværhedsgraden af genital LP synes ikke associeret til sværhedsgraden af øvrige manifestationer på andre kropsdele<sup>3</sup>. Samtidig involvering af mukosa i vulva vagina og gingiva benævnes vulvo-vaginal-gingivale syndrom<sup>39</sup>.

Erosiv LP:

Symptomer: brændende, sviende, kløende eller irriterede slimhinder, dysuri, blødning ved samleje og dyspareuni<sup>3,8,9</sup>. Der kan være udtalte smerter ikke mindst ved gynækologisk undersøgelse. Lidelsen har ofte store psykosociale følger og negativ påvirkning af patienternes livskvalitet og seksualfunktion.

Erosiv LP er den hyppigste genitale manifestation hos kvinder og udgør op til 75 % af genital LP<sup>3</sup>. Tilstanden er ofte kronisk og recidiv efter endt behandling ses hyppigt<sup>8,9</sup>. Erosiv LP er lokaliseret til de mukøse overflader dvs. labia minora, vestibulum og vagina. Tilstanden er karakteriseret ved højrøde eller blåviolette skinnende glasagtige eller retikulære erosioner i slimhinden med varierende grad af erytem atrofi og erosioner. Et patognomonisk hvidligt netværk på intakt epitel kan forekomme i randzonerne. Hvis tilstanden progredierer, opstår udbredte erosioner og ulcerationer, som heler op med udtalt arvævsdannelse og ændring af vulvas udseende. Ved erosiv LP er slimhinden i vagina involveret hos op til 70%<sup>40,41</sup>. I et nyligt studie fra Norge havde 49 ud af 58 kvinder med erosiv LP vaginal involvering. 36 (60 %) af disse 58 kvinder var seksuelt afholdende.<sup>42</sup>

Forandringerne i vagina (dvs ovenfor hymenalranden) er karakteriseret ved erythematøs og stedvis atrofisk eller eroderet slimhinde med varierende grad af hæmorrhagisk vævsdestruktion, adhærencedannelse og stenosering. Der kan ses en deskvamativ vaginit med rigeligt gulligt og eller blodigt fluor<sup>3</sup>. I svære tilfælde opstår der forsnævring, afkortning eller obliteration af vagina. Det er



vigtigt at identificere strikturerne tidligt i sygdomsprocessen, hvor behandlingen er lettere<sup>42,43</sup>.

Sekundær infektion med bakterier eller svamp kan forekomme og medfører ofte en forværring af subjektive og objektive symptomer. Infektion skal endvidere mistænkes såfremt der er dårlig respons på steroidbehandling.

#### Komplikationer:

Arvævsdannelse med ændring i vulvas udseende, forsnævring, afkortning eller total obliteration af vagina. Udvikling af planocellulært carcinom.

#### Hypertrofisk og papulosquamøs LP:

Hypertrofisk LP præsenterer sig typisk som hvide fortykkede hyperkeratotiske plaques/læsioner i perineum og perianalt. Der ses ofte områder med fissurer og erosioner. Tilstanden kan forveksles med lichen sclerosus og planocellulært carcinom.

Papulosquamøs LP beskrives typisk som små flade blåviolette, hvide eller rosa papler på den keratiniserede (huddækkede) del af labia majora og/eller mons pubis. Tilstanden svinder spontant inden for 18-24 mdr. uden arvævsdannelse<sup>3</sup>. Tilstanden er ofte asymptomatisk .

#### Ekstragenitale LP:

##### Hud:

På huden manifesterer LP sig som flade, glinsende, flade, polygonale papler ofte med violet skær. I karakteristiske tilfælde ses et overfladisk netværk af hvide striae benævnt Wickhamske striae. Paplerne er typisk lokaliseret på underarmene og underbenene. Kløe forekommer ofte. 85 % forsvinder indenfor 18 mdr. (4)

##### Oral:

Ved oral LP er kindslimhinde, gingiva og tungeryggen, ofte symmetrisk og bilateralt involveret. Klinisk ses slimhinden ofte erythematos med et hvidt kniplingslignende netværk (Wickhamske striae). Endvidere ses evt. hvidlige papler, hvide plaques, erytem, erosioner (ulcerationer) eller blister<sup>44</sup>. Der beskrives ofte subjektive symptomer i form af smerter, svien og en brændende fornemmelse, men tilstanden kan være symptomfri. Seks kliniske varianter er beskrevet og benævnes: Retikulær, papulær, plaque-like, erosiv, atrofisk og bulløs LP.

##### Oesophagus:

Fortykket hvidlig misfarvning af oesophagus slimhinden, som iøvrigt fremtræder med erytem og overfladiske ulcerationer, strikturer af varierende længde og lokalisation. Patienterne klager typisk

over dysphagi<sup>45</sup>, men en stor andel er asymptomatiske.

Negle:

Typisk involveres en eller flere af neglene. Lidelsen resulterer i negledystrofi med udtynding af neglepladen. Den hyppigst forekommende forandring er en abnorm længdestribning af neglen. Neglen kan blive fortykket, misfarvet og løftet fra neglelejet (onykylose). Til tider ses afstødning af neglen eller neglen ophører med at vokse. Endvidere ses arvævsdannelse med permanent tab af negle substans.

Skalp (Lichen Planopilaris):

Involvering af hovedbunden ses som små røde skinnende papler omkring en hårtot. Lichen planopilaris kan resultere i arvævsdannelse med deraf følgende permanent skaldethed i det angrebne område (alopecia)

### **Malign transformation:**

Hyppigheden af malign transformation i vulvovaginal LP kendes ikke. Det er velkendt at erosiv oral LP er associeret med en øget risiko for planocellulært carcinom, mens kutan LP samt papulosquamøs vulvar LP ikke synes associeret til en øget risiko herfor. Mange case rapporter indikerer, at der er en øget risiko for udvikling af planocellulært carcinom hos patienter med erosive former af vulvovaginal LP<sup>46-48</sup>. I en serie på 61 patienter med carcinom udgående fra vulva fandt man at 3 patienter havde histologisk dokumenteret LP i det omkringliggende væv<sup>49</sup>. Cooper et al 2006 fandt en incidens af planocellulært karcinom på 2,6 % i kohorte af kvinder med kendt erosiv vulvovaginal LP (gennemsnitlig follow up 72 mdr.)<sup>8</sup>. I en anden kohorte på 114 patienter (gennemsnitlig follow up 5 år) blev der kun fundet et tilfælde af planocellulært karcinom i vulva<sup>9</sup>. Det anbefales på denne baggrund at kvinder med vulvar LP med og uden vaginal involvering tilbydes regelmæssige kontroller samt, at der i denne sammenhæng tages biopsier på vid indikation, herunder ved ulcerationer, som ikke er ophelet, eller ved persisterende hypertrofi i områder, som burde være velbehandlede. I tillæg hertil bør patienter med LP oplæres i at undersøge sig selv med et spejl, så patienten selv kan observere nyttilkomne læsioner samt andre forandringer i vulva som følge af sygdommen<sup>8,9,50</sup>. Der er ikke beskrevet risikofaktorer, som er associeret til malign transformation af erosiv vulvar LP. Det vides ej heller om tidlig behandling reducerer risikoen for malign transformation.

### **Histopatologi:**

Lichen planus:

**Hud:** Morfologien er meget karakteristisk. Epidermis er uregelmæssigt fortykket med savformet

underside med mindre, der er tale om den atrofiske type, hvor epitelet er tyndt med afglattet underside. Der er tab af basalcellelaget på grund af hydropisk basalcelle degeneration. Epitelet er storcellet med udtalt fortykkelse af stratum granulosum især fokalt, hvor dette lag kan indtage halvdelen af epitelets tykkelse. Der kan ses Civatte legemer (degenererede keratinocytter) både basalt i epitelet og superficielt i bindevævet. Basalmembranen er ikke fortykket, og der er ingen fibrose. Umiddelbart under epitelet ses et tæt båndformet infiltrat af lymfocytter og også ofte med melanofager. Dybere er der normale forhold. Parakeratose ses ikke undtagen i den hyperplastiske type. Eosinofili taler imod diagnosen.

**Slimhinde:** Morfen er anderledes. Epitelet er tyndt med lidt dårligt defineret basalcellelag og ikke særligt storcellet. Der er kun beskedne keratinisering evt. kun fokalt. Der kan være en tynd stratum granulosum igen evt. kun fokalt. Epitelet kan fokalt være lidt afløst fra bindevævet. Der er et diffust, men ofte ikke særlig tæt infiltrat af lymfocytter og evt. lidt plasmaceller. Basalmembranen er ikke fortykket, og der er ingen fibrose. Der ses som regel ingen Civatte legemer og ingen melanofager.<sup>51</sup>

Konklusion: Biopsi fra hud giver langt sikrere diagnostik end biopsi fra slimhinde på grund af de beskedne forandringer her.

#### Lichen sclerosus:

**Hud:** Morfologien er overordentlig karakteristisk. Epidermis er af lidt vekslende tykkelse med tab af basalcellelaget på grund af hydropisk basalcelle degeneration. Epitelet er storcellet med let fortykket stratum granulosum og hyperortokeratose. Basalmembranen kan være fortykket. Under epitelet er der ødem/hyaliniseret fibrose og profund for dette område ses et næsten diffust båndformet lymfocytinfiltrat, der aftager med tiltagende alder af læsionen. Dybere er der normale forhold.

**Slimhinde:** Morfologien kan være som ovenfor, men er ikke altid så udtalt og karakteristisk. Keratiniseringen kan være væsentlig mindre, epitelet ikke særlig udtalt storcellet og fibrosen mindre udtalt og fokal. Inflammationen er lidt vekslende og kan indeholde plasmaceller.

Konklusion: Såfremt der er forandringer på både hud og slimhinder, fås den sikreste diagnostik ved biopsi fra huden.

Udredning og Diagnose:

Hos enhver patient, som henvender sig med symptomer fra vulvaområdet, bør der initialt optages en fyldestgørende anamnese. Anamnesen skal indeholde oplysninger om: debut af symptomer (akut eller kronisk lidelse), symptomer, tidligere udredning samt behandlingstiltag igangsat på eget eller anden læges initiativ (herunder behandling med lokale og systemiske lægemidler samt eventuelle hygiejne tiltag), medicinsk anamnese, symptomer fra andre organssystemer (hud, negle, mundslimhinden, svælg, oesophagus, conjunctiva)<sup>5</sup>, symptomer/anamnese angående anden autoimmune lidelse (herunder især autoimmune thyreoidealidelser tidligere kirurgisk anamnese, obstetrisk anamnese, gynækologisk anamnese, samt anamnese angående lidelsens livskvalitet og seksualitet<sup>5</sup>. Anamnesen skal suppleres med undersøgelse af det behårede område af vulva og mons pubis, vestibulum, perineum samt det perianale område og evt. inspektion af vagina og cervix, såfremt dette er muligt. Tilstedeværelsen og lokalisation af papler, leukoplakier, erytem, fissurer, erosioner, atrofi, ulcerationer samt arvvævsdannelse samt kradsmærker noteres nøje gerne på en skitse eller ved fotodokumentation<sup>5</sup>. Man skal huske at sikre mundtlig og skriftlig accept forud for billeddokumentation.

Diagnosen vulvovaginal LP, som en klinisk diagnose, kan være svær at stille, da varme, fugt samt friktion i vulvaområdet ofte ændrer/ødelægger, hvad der ellers ville have været karakteristiske morfologiske kendetegn. I tvivlstilfælde, for at udelukke differentialdiagnoser og under alle omstændigheder forud for opstart af behandling, bør der tages biopsi fra de involverede områder<sup>5</sup>. Ved hypertrofiske forandringer, ulcerationer, fund af noduli samt mistanke om vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) eller vulva planocellulært carcinom, skal der altid tages en biopsi.

Biopsi til histologi samt direkte immunofluorescens mikroskopi:

Der findes ingen diagnostiske tests, som med sikkerhed kan stille diagnosen vulvar LP. En biopsi til histologi beskriver i lighed med den gynækologiske undersøgelse ofte kun ukarakteristiske forandringer (se ovenfor) og er således ikke altid diagnostisk for vulvar LP. Direkte immunofluorescens teknik (en metode til påvisning af autoantistoffer, som er bundet til patientens væv) viser næsten altid fibrinogen i kolloidlegemerne omkring basalmembranen. Ofte påvises ydermere IgG, IgM, IgA og C3 og komplement aflejret omkring basalmembranen ved denne undersøgelse. Dette billede er dog ikke i sig selv diagnostisk, idet et tilsvarende fund også kan ses ved systemisk lupus erythematosus samt ved erythema multiforme. Det kliniske billede sammenholdt med histologiverificeret biopsi med eller uden direkte immunfluorescens teknikker vil ofte være tilstrækkeligt til at stille diagnosen.

Biopsi tagning:

Biopsier tages i lokal anæstesi tages som en 4-6 mm stor stansebiopsi. Biopsier fra vagina og cervix

med biopsitang. Biopsierne skal tages fra randen af læsionen, således at vævsprøven indeholder intakt epitel. Såfremt der er forandringer på både hud og slimhinder, fås den sikreste diagnostik ved biopsi fra huden. Biopsien sendes fixeret i formalin. Biopsier til direkte immunofluorescens undersøgelse sendes i saltvand, Michel's media eller ved hurtig nedfrysning på stedet, hertil anvendes flydende nitrogen.

Andre undersøgelser:

- Wet smear: Mikroskopi af vaginalsekret viser mange lymfocytter eller polymorfnukleære leukocytter, nedsat antal store, flade, kubiske modne afstødte keratinocytter og et øget antal små runde parabasale immature placepitelceller (keratinocytter). Disse fund findes ligeledes hos patienter med andre former for desquamativ vaginitis, atrofisk vaginit og alle andre erosive eller inflammatoriske sygdomme, som afficerer vagina.
- Sekret til dyrkning for: Svampeinfektioner, (*Candida albicans*, *C. glabrata* mfl.), bakterier, (chlamydia, grp. A streptokokker), virus (ved mistanke om herpes simplex eller HPV infektion). Infektion skal overvejes ved symptom debut, ved forværring af subjektive og/eller objektive symptomer samt ved manglende respons på behandling.
- Rødt blodbillede inkl se-Fe (jern mangel kan udløse kløe)
- Urinstiks eller HbA1c på mistanke om diabetes (diabetes kan debutere med vulvagenet forårsaget af candida infektion).
- Thyreoidea tal: TSH samt thyreoidea peroxidase antistoffer (TPO)
- Henvisning til andre subspecialer ved mistanke om behandlingskrævende ekstragenital LP eller ved behov for psykosociale tiltag, herunder henvisning til dermatologer, tandlæger, sexologer, psykologer gastroenterologer mfl.

**Differentialdiagnoser:**

Lichen sclerosus  
Cikatriciell pemphigoid  
Pemphigus vulgaris  
Lichenoid drug reaction  
Mucositis sekundært til kemoterapi  
Akut graft versus host reaktion  
Genitale infektioner såsom herpes el hæmorhagisk candida  
Vulvar intraepithelial neoplasi  
Colitis ulcerosa.

Lichen planus kan bl.a. skelnes fra disse tilstande ved, at de fleste ikke involverer vagina (cikatriciell pemphigoid samt pemphigus vulgaris undtaget). Tilstandene vil endvidere ofte kunne skelnes ved en kombination af det kliniske og det histologiske billede samt v.h.a. immunfluorescenceteknikker.

### **Behandling:**

Behandlingen af lichen planus er vanskelig, og der synes ikke at være en enkelt effektiv terapi. Der er meget få kontrollerede studier. Evidensen er resumeret i en Cochrane-metanalyse fra Cochrane Skin Group-Febr. 2012. Der fandtes ingen evidens for behandling af erosiv lichen planus i vulva<sup>52</sup>, mens der for erosiv oral LP kun fandtes svag evidens for behandlingseffekten af de undersøgte behandlingsregimer. Der fandtes således heller ingen evidens for, at et behandlingsregime skulle være bedre end de øvrige. Nedenstående behandlinger baserer sig således på behandlingsresultater fra mindre serier, samt ekspertvurderinger/erfaringer, erfaringer gjort ved behandling af oral lichen planus, samt til en vis grad på viden om patofysiologien. Der er trods manglende evidens generel enighed blandt eksperter på området om, at lokal steroidbehandling med gruppe IV steroid salve skal anvendes som førstevalgsbehandling<sup>52-54</sup> og lokal behandling med calcineurininhibitorer skal anvendes som andet valg.

### **Generelle råd om lindrende tiltag**

I milde tilfælde og som supplement til nedenstående behandlinger er det vigtigt at undgå lokalirriterende midler, såsom sæbe og parfumerede produkter i de berørte områder. Man kan i stedet evt. rense med olie (f. eks. jordnødde-, mandel- eller olivenolie) på en vatrundel før badning med lunkent vand. Til at lindre de umiddelbare gener kan man anvende en fedtcreme, f.eks., Locobase repair, Zactoline (gefionapotek.dk) Ceridal, Warming basiscreme eller Decubal, som alle er uden parabener. Behandling med lokale midler kan dog i sig selv kan medføre kontaktallergi.

Xylocain gel 2% kan midlertidigt lindre smerte, men kan ligeledes medføre kontaktallergi. Orale analgetica og lavdosis antidepressiva kan være nødvendige.

Ved sekundær infektion med f.eks. candida eller herpes simplex genitalis især ved steroidbehandling, skal behandles efter gængse principper.

Psykologisk/sexologisk støtte og behandling er vigtig, da sygdommen ofte påvirker patienten psykiske tilstand, livskvalitet samt seksualfunktion.

### **Steroidbehandling af erosiv LP**

I et deskriptivt prospektivt kohortestudie, som inkluderede 114 kvinder med LP fandt Cooper et al således, at hhv. 54 %, 21 %, 16 % og 9 % havde god repons, partiel respons, intet respons og forværring efter langvarig lokal behandling med potente steroider<sup>8</sup>. Der findes som nævnt ingen evidensbaserede regimer, men lokal behandling med et gr. IV steroid (I DK Dermovat Salve 0,05 %) er internationalt anerkendt som primær behandling. Dermovatsalven påsmøres eksempelvis 2 gange daglig i 4 uger, aftrappes herefter til daglig i 4 uger, hver anden dag i de næste 4 uger, hvorefter yderligere aftrapning til vedligeholdelsesbehandling 1-2 gange om ugen afhængig af klinik og subjektiv respons bør overvejes. Der er international consensus om, at brug af 30 g Dermovat i løbet af de første 3 mdr. og derefter 30-60gr om året er sikkert. Man bør derfor kun udskrive recepter på tuber à 25 g, så man har mulighed for at kontrollere forbruget.

Vaginal administration af 12,5-25 mg Prednisolon suppositorier to gange dagligt i flere mdr. med efterfølgende nedtrapning til 2 x ugentligt har i et ukontrolleret forsøg inkluderende 60 kvinder vist at have effekt. Der var subjektiv bedring (brænden, svien, kløe, dyspareuni og udflåd) hos 81 % af kvinderne og objektiv bedring (erytem, erosioner, læsioner) hos 76,8 %, men vaginalstenosen var ikke forbedret<sup>44</sup>. Der findes i DK ikke steroidpræparatet direkte beregnet til brug i vagina, men Colifoam rektalskum i skeden om aftenen er meget anvendeligt. Der er ingen konsensus om behandlingsregime eller behandlingsvarigheden. Et forslag til behandling med Colifoam rektalskum ved vaginale forandringer kunne eksempelvis være: indføring af colifoam rektal skum to gange daglig (morgen og ved sengetid) i 2 mdr, herefter indføring af colifoam rektalskum i skeden 1 x dgl før sengetid i 4 uger, hvorefter der tages stilling til nedtrapning/vedligeholdelses behandling med applikation 1-3 gange om ugen. Denne behandling er sjældent tilstrækkelig til at forhindre fortsat arvævsdannelse i vagina og behandlingen bør ofte suppleres med dilatationsbehandling . Dilatoren skal smøres i hydrocortison creme før indføring.

Korte behandlinger (2-6 uger) med perorale systemiske steroider 0,5-1 mg/kg per døgn har hurtig og god effekt på de fleste patienter med svær vulvar LP, og anvendes til at få sygdommen under kontrol. Nedtrapning/ophør af behandlingen bør initieres hurtigst muligt og bør kombineres med opstart af lokal behandling for at undgå recidiv efter endt behandling<sup>54</sup>. Ved opblussen kan oral Prednison 40 mg/dag i 7-10 dage eller Triamcinolonacetonid 20-40 mg im. være en effektiv behandling<sup>54</sup>. Der er ikke fundet kontrollerede studier, som har vist effekt af denne behandling. Bivirkninger ved systemisk brug af steroidbehandling begrænser anvendelsen af dette regime til patienter med svære forandringer på diagnose tidspunktet, hvor lokal behandling har været uden effekt samt til patienter med opblussen i deres sygdom.

### **Calcineurinbehandling (lokal behandling med immunosupprimerende stoffer)**

Ved behandlingssvigt eller ved bivirkninger efter lang tids behandling med lokal steroidbehandling (atrofi, striae, og teleangiectasier af omkringliggende væv og slimhinder) bør alternative behandlingsregimer overvejes. Da LP menes at være en T-cellemedieret proces har man indenfor de senere år undersøgt effekten af calcineurin inhibitorerne tacrolimus (Protopic) samt pimecrolimus (Elidel), da disse stoffer ikke har den steroid inducerede bivirkningsprofil. Disse præparater betragtes af mange som second line behandling<sup>53</sup>. Der findes ingen RCT, der belyser effekten af disse præparater overfor placebo eller som sammenligner effekten af calcineurininhibitorer og steroid præparater. Calcineurininhibitorer er generelt godt tolererede, men en brændende eller sviende fornemmelse i det indsmurte område umiddelbart efter applicering er en hyppig bivirkning og er den hyppigste årsag til, at behandlingen må stoppes. Ubehaget ved applikation kan minimeres ved at opbevare medicinen i køleskab, således at præparatet kan påsmøres afkølet. Der ses ikke slimhinde atrofi ved anvendelse af disse præparater.

Tacrolimus er et immunosuppressivt præparat anvendt ved organtransplantation. I tre kasuistikker har man behandlet henholdsvis 6,<sup>55</sup> 2<sup>56</sup> og 1 patient<sup>57</sup> med vulvar LP med god effekt. Cooper et al har yderligere behandlet 7 patienter med vulvar LP, hvoraf 5 udviste god eller partiel respons<sup>8</sup>. 94 % af patienterne oplevede en forbedring. Lokal reaktion så hos 6 % i et studie med 16 ptt.

Pimecrolimus er godkendt til anvendelse ved atopisk dermatit. Longdale-Eccles et al behandlede i et ukontrolleret case studie 11 patienter med genital LP med pimecrolimus. Ni patienter responderede på behandlingen indenfor 4-6 uger. Efter længere tids follow up opnåede 55 % komplet respons og 27 % partiel respons på den givne behandling. To patienter tålte ikke behandlingen pga. lokalirritation<sup>58</sup>.

Behandlingsregime: Salven/cremen påsmøres 1-2 gange dagligt afhængig af forandringernes sværhedsgrad i 2-3 mdr., herefter aftrapning til hver anden aften. Når der er opnået klinisk tilfredsstillende respons overgår patienten til vedligeholdelsesbehandling med påsmøring 1-2 gange ugentligt. Visse patienter har behov for daglig behandling som vedligeholdelsesbehandling. Hos nogle



patienter kan aftrapningen ske hurtigere.

### **Behandling af vulvar LP med Aloe vera gel**

Et randomiseret case kontrol studie fra 2007-2008 hvor man sammenlignede behandling med Aloe Vera gel versus placebo har vist significant bedre effekt ved brug af Aloe vera gel ( $p < 0,001$ ). Studiet inkluderede 34 patienter med vulvar LP, 14 (82 %) ud af 17 patienter behandlet med Aloe Vera gel udviste god behandlings respons (50 % bedring af symptomer efter 8 ugers behandling) mod blot 1 (5 %) af 17 i placebo gruppen<sup>59</sup>. Der blev i dette studie ikke observeret nogen bivirkninger til behandlingen. Et klinisk dobbeltblindet randomiseret kontrolleret studie, hvor 45 patienter med oral LP blev behandlet med enten Aloe vera gel (24 patienter) eller placebo gel (21 patienter), fandt en tilsvarende behandlingseffekt ved behandling med Aloe vera gel<sup>60</sup>. Aloe vera gel anbefales som et supplement til behandling med steroidsalve og calcineurininhibitorerne. Der findes ingen studier, som sammenligner effekten af disse tre behandlingsregimer.

### **Systemisk behandling erosiv LP**

Til sværere tilfælde som ikke responderer tilfredsstillende på lokal behandling er diverse systemiske behandlinger (Griseofulvin, Dapsone, Minocyclin kombineret med nicotinamid, orale retinoider (f.eks. acithretin 30 mg/dag i 8 uger), Hydroxychloroquin, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, mycophenolate, mofetil, etanercept, adalimumab, og thalidomid) blevet afprøvet på mindre serier oftest med skuffende resultat<sup>5,54</sup>. Andre behandlinger, der har været forsøgt, er bl.a. PUVA (Psoralen med ultraviolet stråling) 2-3 x ugentligt i alt 12 behandlinger<sup>61</sup>. Der er brug for kontrollerede kliniske behandlingsstudier, hvor man undersøger anvendelsen samt behandlingseffekten af disse præparater, før vi kan anbefale implementering af disse præparater. I Danmark anvendes udover systemisk steroidbehandling (se ovenfor) ofte Methotrexat behandling ved behandlingsresistens.

### **Methotrexat behandling**

Denne behandling er belyst i et lille studie fra 2001, hvor 4 patienter (heraf tre kvinder, to med vaginal LP) alle fik en bedring med tablet Methotrexat 10-15 mg/uge suppleret med lokal steroidbehandling efter flere uger ved behandling. Forfatterne konkluderede, at der var betydelig bedring uden bivirkninger og foreslog, at der udføres kontrollerede forsøg<sup>62</sup>. Et andet studie, som inkluderede 4 patienter med svær erosiv vulvovaginal LP, som blev behandlet med tablet Methotrexat 2,5-7,5 mg kombineret med lokal Dermovat salve og tacrolimus fandt man bedring af symptomerne og ophelelse efter 4-8 uger. Der blev ikke beskrevet nogen bivirkninger efter behandling i 4-6 mdr<sup>63</sup>. Methotrexat behandling med 7,5 mg/uge i kombination med Dermovat og tacrolimus salve samt kirurgisk dilatation har i et studie med 5 patienter med svær stenoser vist at have en god effekt.

Behandlingen blev startet hurtigt efter den kirurgiske behandling. Behandlingseffekten holdt sig også efter ophør med Methotrexatbehandlingen (follow up 2-41 mdr.). Studiet foreslår genopstart af Methotrexatbehandling ved recidiv<sup>64</sup>.

På denne baggrund foreslås Methotrexatbehandling til svære tilfælde af LP, som ikke har responderet tilfredsstillende på lokalbehandling eller systemisk steroid behandling. Behandlingsregime: 2,5-7,5 mg 1x ugentligt ledsaget af Folsyre 1 mg de 6 andre dage i ugen. Methotrexatbehandling bør kun varetages af speciallæger med særlig kendskab til vulvovaginal LP samt med erfaring i brug af Methotrexatbehandling. Før behandling og i starten hver 14. dag, senere hver 4.-6. uge, tages hæmoglobin, leukocyt- og differentialtælling, trombocytal, serum-transaminaser, serum-albumin og urinstix for blod og protein. Før behandlingsstart foretages endvidere røntgen af thorax og hos risikopatienter tillige hepatitis B- og C-screening.

**Kontraindikationer for Methotrexatbehandling:** Stærkt nedsat leverfunktion, stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 20 ml/min.), alkoholmisbrug alvorlige akutte og kroniske infektioner, immundefekter og alvorligt nedsat knoglemarvsfunktion såsom: anæmi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni.

**Forsigtighed** bør udvises ved insulinafhængig diabetes mellitus, overvægt, kroniske lungelidelser og alder over 70 år.

Ingen af ovennævnte behandlinger resulterer imidlertid i langtidsremission og ophør af behandling resulterer typisk i recidiv.

### **Kirurgisk behandling af lichen planus**

Kirurgi kan i sjældne tilfælde være indiceret ved LP. Dette gælder særligt tilfælde med svær adhærencedannelse med deraf flg. forsnævring, afkortning eller total obliteration af vagina. Samt ved problemer forårsaget af agglutination og adhærencia omkring clitoris med pseudocystedannelse p.gr. a. retention under præputium clitoridis. Der kan forekomme phimosis af præputium clitoridis, hvilket kan forårsage nedsat følsomhed af clitoris. Formålet med kirurgi er ikke at fjerne lidelsen, men at modvirke følgerne af den arvævdannelse, som sygdommen forårsager. Det er vigtigt at følge op med steroidbehandling og dilatationsbehandling for at mindske risikoen for recidiv.

Kirurgi er kontroversielt ved denne sygdom, som initialt skal forsøges behandlet konservativt med immunmodulerende behandling og dilatationsbehandling (se ovenfor). Nogle forfattere fraråder også kirurgi ved de erosive former for LP, hvor f.eks. vestibulum er helt deepithelialiseret.

### **Operativ behandling af phimosis clitoridis:**

**Der er beskrevet flere teknikker til:**

1. *Simpel spaltning af præputium eller fjernelse af præputium.* Disse metoder fører ofte til fornyet ardannelse med skrumpning og stenose (bl.a. pga Købner's fænomen).

2. *Laserdeling af præputium.* 9 kvinder ud af Gurumurthy's samlede gruppe på 25 kvinder, gennemgik over en 10-årsperiode dette kirurgiske indgreb for LS<sup>65</sup>.

3. *Spaltning og lateral reflexion af de resulterende flapper.*

kvinder som blev fulgt 24 mdr postoperativt både objektivt og subjektivt med spørgeskema samt sexologisk vurdering ved FSFI score<sup>66</sup>

4. *Surgicel application.*

Efter spaltning af præputium og expression af debris sutureres Surgicel til de rå sårflader. Efter 4-6 uger er Surgicel® opløst. Studiet omfattede 3 kvinder 14-15 år, fulgt op med undersøgelse efter 1 år<sup>67</sup>.

5. *Hydrodissektion med omvendt V-plastik.* I lokalanæstesi indføres under traktion med 2 holdesuturer placeret på hver side af clitoris et tyndt kateter (f.eks. venflon uden nål), hvorigennem der skylles med saltvand, hvorved adhærencerne løsnes atraumatisk. Efterfølgende foretages omvendt V-plastik sv.t.præputiet. (Studiet omfattede 10 kvinder fulgt op til 5 år postoperativt både objektivt (dog ikke ved operatør, men henvisende læge) samt ved telefoninterview<sup>68</sup>

Ingen af metoderne er sammenlignet i videnskabelige studier.

## **Operativ behandling af vaginal stenose ved LP.**

### **Forberedelse til kirurgi:**

1. Før kirurgi er det af stor betydning at konservativ behandling dvs lokal steroid og dilatationsbehandling er forsøgt primært.
2. Findes svær stenose eller agglutination af vagina skal pt efterbehandles med dilatation og lokal behandling. Er patienten ikke motiveret for denne efterbehandling er recidivfrekvensen meget høj og trods god compliance formentlig op til 50 %.
3. Al kirurgi skal foregå i generel anæstesi, da det er et meget smertefuldt indgreb.

### **Kirurgi ved stenose af introitus:**

Ved lichen planus kan en åbning af stenose ved introitus og erstatning med vaginal slimhinde ikke anbefales, da lichen planus også sidder i vagina. Derimod kan en deling af stenoser ved lichen planus

foretages med elkirurgi, stump og skarp dissektion uden efterfølgende suturering. Såret kan lades åbentstående og patienten skal starte med at dilatere straks.

Der kan med fordel lægges lokalanæstetikum med adrenalin peroperativt. Ofte kan agglutinationerne deles digitalt, men ved recidiv kan elkirurgi eller forsigtig skarp dissektion anvendes og være nødvendig. KAD er en tilrådeligt ved kirurgi tæt på urethra, blære og vaginalforvæggen. En rektal probe til anastomose (EEA sizer) kan hjælpe med at afgrænse rektum ved dissektionen. Proben kan også anvendes til brydning af adhærencer i vagina<sup>43,69</sup>.

Celleskrab fra cervix skal holdes in mente evt. med biopsi når patienten er i GA.

I nogle studier oplægges ifm operationen en dummy/ stav/oppustelig ballon som lades in situ i 1-2 døgn for at hindre agglutination og pt kan evt ligge med denne dummy hver nat i fx 3 mdr<sup>43,70</sup>.

### **Komplikationer.**

Ofte har patienterne en del postoperative smerter, som kan kuperes med svage smertestillende midler. Den hyppigste komplikation er recidiv af stenose og agglutination<sup>43</sup>.

### **Efter operationen:**

#### **Dilatation:**

1-2 gange dagligt i 15-20 min. Startende med den største dilatator, som passer efter kirurgi. Anvend mandelolie. Efter 2 dage kan Colifoam kuren startes. I nogle studier anbefales kontinuerlig behandling med dilatator, som appliceres hver nat gerne op til 12 timer dagligt.e

### **For at stoppe inflammationen:**

#### **I vagina:**

2 dage efter kirurgi skal patienten starte med at dilatere. 1-2 uger efter startes op med Colifoam 2 gange dagligt i 2 uger og herefter x1 dagligt i 4 uger og udtrapning til 2-3 x ugentligt som vedligeholdelsesbehandling<sup>70</sup>.

Kenalog i.m. (40 mg /ml1 mg /kg) 2 dage efter kirurgi og 1 gang per måned i op til 3 mdr. Dette kan kombineres med Methotrexat.

Alternativt kan tbl. prednisolon 30 mg x1 i 1 mdr. med efterfølgende udtrapning forsøges.

#### **I Vulva**

Behandlingen med Dermovat salve opstartes 2 dage efter kirurgi, hvis vævet ikke er for eroderet. Hvis vævet er meget eroderet anvendes simpel vaseline/ mandelolie i 2 uger.

## **Follow-up efter kirurgisk behandling af LP**

Patienten skal efter operationen følges tæt ved specialuddannet sygeplejerske for at justere behandlingen og motivere patienten. Coitus skal først genoptages, når såret er fuldt ophelet, og vagina har en passende størrelse - gerne efter 14 dage. Coitus kan med fordel afløse dilatationsbehandlingen om muligt.

## **Behandling af papulosquamøs LP**

Papulosquamøs LP opheler typisk spontant uden arvævsdannelse. Ved asymptomatisk sygdom er der derfor ikke behov for behandling. Ved symptomer behandles med et tyndt lag Betnovat salve 0,01 % som appliceres 2 gange dagligt i 4-6 uger afhængig af effekt, herefter appliceres salven efter behov<sup>51</sup>.

## **Behandling af hypertrofisk LP**

Hypertrofisk genital LP behandles med Dermovat salve efter samme principper som anvendes ved behandling af erosiv genital LP. Der er dog sjældent behov for systemisk behandling. En alternativ behandling er behandling med Kenalog 10 mg/ml hvor 0,5-1 ml injiceres direkte i den hypertrofiske læsion. Patienten kontrolleres efter 6-8 uger, hvor der tages stilling til behov for fortsat behandling med injektioner.

Hypertrofisk LP kan være svær at skelne fra VIN samt planocellulært karcinom og skal derfor altid biopteres.

## **Follow up**

Patienter med nydiagnosticeret genital LP samt patienter, som har fået foretaget betydende ændringer i deres behandling, bør som minimum kontrolleres 3 mdr. efter opstart af behandling. Patienter i systemisk behandling med steroid eller Methotrexat skal allerede kontrolleres efter 14 dage. Når patienten er velbehandlet og tilstanden er stabil, kan patienten overgå til årlige kontroller. Patienten skal instrueres i selvundersøgelse af de fundne forandringer f.eks. med et spejl. Patienten skal informeres om at henvende sig ved fund af nyopståede læsioner samt ved forværring af symptomerne. Ved vedvarende hyperkeratoser eller ulcerationer trods behandling, skal der tages biopsi på mistanke om malignitet. Ved ekstragenital udbredelse skal patienten behandles af et team af læger indenfor de relevante specialer<sup>5</sup>.

## Reference List

- (1) Hellgren L. The prevalence of lichen ruber planus in different geographical areas in Sweden. *Acta Derm Venereol.* 1970;50(5):374-380.
- (2) McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(8):447-453.
- (3) Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(4):431-436.
- (4) Belfiore P, Di FO, Cabibi D et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):994-998.
- (5) Simpson RC, Littlewood SM, Cooper SM et al. Real Life Experience of Managing Vulval Erosive Lichen Planus: A case-based review and UK multi-centre case note audit. *Br J Dermatol.* 2012.
- (6) Micheletti L, Preti M, Bogliatto F, Lynch PJ. Vulvology. A proposal for a multidisciplinary subspecialty. *J Reprod Med.* 2002;47(9):715-717.
- (7) Rogers RS, III, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin.* 2003;21(1):91-vii.
- (8) Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol.* 2006;142(3):289-294.

- (9) Kennedy CM, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: retrospective review of characteristics and outcomes in 113 patients seen in a vulvar specialty clinic. *J Reprod Med.* 2007;52(1):43-47.
- (10) Hatuel H, Fraitag S, Thibaud E, Hamel D. [Vulvar lichen planus in children]. *Ann Dermatol Venereol.* 2006;133(10):802-803.
- (11) Clayton R, Chaudhry S, Ali I, Cooper S, Hodgson T, Wojnarowska F. Mucosal (oral and vulval) lichen planus in women: are angiotensin-converting enzyme inhibitors protective, and beta-blockers and non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with the condition? *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(4):384-387.
- (12) Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2010;16(7):601-612.
- (13) Petti S, Rabiei M, De LM, Scully C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. *Odontology.* 2011;99(2):168-178.
- (14) Carrozzo M, Brancatello F, Dametto E et al. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? *J Oral Pathol Med.* 2005;34(4):204-208.
- (15) Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(2):207-214.
- (16) el-Kabir M, Scully C, Porter S, Porter K, Macnamara E. Liver function in UK patients with oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol.* 1993;18(1):12-16.

- (17) Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Fretz C, Szpirglas H, Frances C. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection: a fortuitous association? *Arch Dermatol.* 1997;133(8):1052-1053.
- (18) Cooper SM, Kirtschig G, Jeffery KJ, Wojnarowska F. No association between hepatitis B or C viruses and vulval lichen planus in a UK population. *BJOG.* 2004;111(3):271-273.
- (19) Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: outcome, clinical and laboratory features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(3):301-307.
- (20) Nagao Y, Tomonari R, Kage M et al. The possible intraspousal transmission of HCV in terms of lichen planus. *Int J Mol Med.* 2002;10(5):569-573.
- (21) Bermejo-Fenoll A, Lopez-Jornet P. Familial oral lichen planus: presentation of six families. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(2):e12-e15.
- (22) Copeman PW, Tan RS, Timlin D, Samman PD. Familial lichen planus. Another disease or a distinct people? *Br J Dermatol.* 1978;98(5):573-577.
- (23) Katzenelson V, Lotem M, Sandbank M. Familial lichen planus. *Dermatologica.* 1990;180(3):166-168.
- (24) Mahood JM. Familial lichen planus. A report of nine cases from four families with a brief review of the literature. *Arch Dermatol.* 1983;119(4):292-294.
- (25) Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(3):358-366.



- (26) Fujita H, Kobayashi T, Tai H et al. Assessment of 14 functional gene polymorphisms in Japanese patients with oral lichen planus: a pilot case-control study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(9):978-983.
- (27) Wang Z, Yao H, Cui B, Ning G, Tang GY. Genetic linkage analysis of oral lichen planus in a Chinese family. *Genet Mol Res.* 2011;10(3):1427-1433.
- (28) 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):1432-1435.
- (29) Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(1):48-54.
- (30) Setterfield JF, Neill S, Shirlaw PJ et al. The vulvovaginal gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1\*0201 allele. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(1):98-113.
- (31) 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):1073-1078.
- (32) Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(4):350-365.
- (33) Cooper SM, Prenter A, Allen J, Dean D, Wojnarowska F. The basement membrane zone and dermal extracellular matrix in erosive lichen planus of the vulva: an

immunohistochemical study demonstrating altered expression of hemidesmosome components and anchoring fibrils. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(3):277-281.

- (34) Thornhill MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. *Acta Odontol Scand.* 2001;59(3):174-177.
- (35) Villarroel DM, Correnti M, Delgado R, Tapia FJ. Oral lichen planus: immunohistology of mucosal lesions. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(7):410-414.
- (36) Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour GJ. Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(1):23-27.
- (37) Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(10):729-734.
- (38) Goldstein AT, Metz A. Vulvar lichen planus. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(4):818-823.
- (39) Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol.* 1989;28(6):381-384.
- (40) Lewis FM, Shah M, Harrington CI. Vulval involvement in lichen planus: a study of 37 women. *Br J Dermatol.* 1996;135(1):89-91.
- (41) Ridley CM. Chronic erosive vulval disease. *Clin Exp Dermatol.* 1990;15(4):245-252.
- (42) Helgesen AL, Gjersvik P, Jebsen P, Kirschner R, Tanbo T. Vaginal involvement in genital erosive lichen planus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(7):966-970.

- (43) Stalburg, C. M. Haefner H. K. Vaginal Stenosis in Lichen Planus: Surgical Treatment Tips for Patients in Whom Conservative Therapies Have Failed. 14(3), 193-198. 2008. *J Pelvic Medicine & Surgery*.  
Ref Type: Generic
- (44) Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1968;25(1):31-42.
- (45) Katzka DA, Smyrk TC, Bruce AJ, Romero Y, Alexander JA, Murray JA. Variations in presentations of esophageal involvement in lichen planus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(9):777-782.
- (46) Dwyer CM, Kerr RE, Millan DW. Squamous carcinoma following lichen planus of the vulva. *Clin Exp Dermatol*. 1995;20(2):171-172.
- (47) Jones RW, Rowan DM, Kirker J, Wilkinson EJ. Vulval lichen planus: progression of pseudoepitheliomatous hyperplasia to invasive vulval carcinomas. *BJOG*. 2001;108(6):665-666.
- (48) Lewis FM, Harrington CI. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen planus. *Br J Dermatol*. 1994;131(5):703-705.
- (49) Zaki I, Dalziel KL, Solomonsz FA, Stevens A. The under-reporting of skin disease in association with squamous cell carcinoma of the vulva. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21(5):334-337.
- (50) Franck JM, Young AW, Jr. Squamous cell carcinoma in situ arising within lichen planus of the vulva. *Dermatol Surg*. 1995;21(10):890-894.

- (51) McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol Ther.* 2010;23(5):523-532.
- (52) Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD008092.
- (53) Cooper SM, Haefner HK, brahams-Gessel S, Margesson LJ. Vulvovaginal lichen planus treatment: a survey of current practices. *Arch Dermatol.* 2008;144(11):1520-1521.
- (54) Mirowski GW, Goddard A. Treatment of vulvovaginal lichen planus. *Dermatol Clin.* 2010;28(4):717-725.
- (55) Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol.* 1999;140(2):338-342.
- (56) Kirtschig G, Van Der Meulen AJ, Ion Lipan JW, Stoof TJ. Successful treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2002;147(3):625-626.
- (57) Lener EV, Brieva J, Schachter M, West LE, West DP, el-Azhary RA. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2001;137(4):419-422.
- (58) Anderson M, Kutzner S, Kaufman RH. Treatment of vulvovaginal lichen planus with vaginal hydrocortisone suppositories. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):359-362.
- (59) Rajar UD, Majeed R, Parveen N, Sheikh I, Sushel C. Efficacy of aloe vera gel in the treatment of vulval lichen planus. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18(10):612-614.

- (60) Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):573-577.
- (61) Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W. Treatment of genito-anal lesions in inflammatory skin diseases with PUVA cream photochemotherapy: an open pilot study in 12 patients. *Dermatology.* 2002;205(3):245-248.
- (62) Nylander LE, Wahlin YB, Hofer PA. Methotrexate supplemented with steroid ointments for the treatment of severe erosive lichen ruber. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(1):63-64.
- (63) Jang N, Fischer G. Treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with methotrexate. *Australas J Dermatol.* 2008;49(4):216-219.
- (64) Kortekangas-Savolainen O, Kiilholma P. Treatment of vulvovaginal erosive and stenosing lichen planus by surgical dilatation and methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(3):339-343.
- (65) Gurumurthy 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.
- (66) Giovanni Alei, Cristiano Monarca Maria I. Rizzo Piero Letizia Lavinia Alei and Nicolò Scuderi. New Approach to Clitoral Phimosis: Hoodplasty. 27(1), 25-28. 2012. *Journal of Gynecologic Surgery.*

Ref Type: Generic

- (67) Breech LL, Laufer MR. Surgical in the management of labial and clitoral hood adhesions in adolescents with lichen sclerosus. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2000;13(1):21-22.
- (68) Ostrzenski. A New Hydrodissection with Reverse V-Plasty Technique for the Buried Clitoris Associated with Lichen Sclerosus. 26(1), 41-48. 2010. *J Gynecological Surgery.*  
Ref Type: Generic
- (69) Amankwah YA, Haefner HK, Brincat CA. Management of vulvovaginal strictures/shortened vagina. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(1):125-133.
- (70) Machin SE, McConnell DT, Adams JD. Vaginal lichen planus: preservation of sexual function in severe disease. *BMJ Case Rep.* 2010;2010.

