



Lichen sclerosus vulvae

Forfattere

Benny Andreasson, Susanne Christau, Anne Schantz, Lene Thormann

Korrespondance

Susanne Christau

sus.christau@dadlnet.dk

Status

Første udkast:	August 2004
Diskuteret på Hindsgavl mødet:	september 2004
Korrigeret udkast:	juni 2005
Endelig guideline:	
Guidelines skal revideres senest:	

Indholdsfortegnelse

Indledning	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Litteratursøgningsmetode	side 2
Epidemiologi	side 3
Referencer	side 6
Appendiks	side 8

Indledning

Baggrund

Lichen Sclerosus er en kronisk hudlidelse, som kan optræde overalt på hud og slimhinde incl. vulva. Sygdommen mistolkes ofte som en svampeinfektion og behandles derfor som sådan. Der er 3 grunde til at kende og behandle Lichen Sclerosus Vulvae:

1. lindre symptomer
2. hindre arvævsdannelse
3. eventuel forebygge malign transformation. (1)

Indledning

Den første beskrivelse af extragenital Lichen Sclerosus kom i 1887 af Hallopeau. Han beskrev en atrofisk form af Lichen Planus og mente, at Lichen Sclerosus var en variant af Lichen Planus og kaldte den for Lichen Sclerosus Atrophicus. I 1892 blev den klassiske histopatologi beskrevet af Darier. Siden har sygdommen haft navne såsom Leukoplaki, Vulval Kraurosis, Lichen Albus o.a. I 1976 definerede Friedrich lidelsen som en dystrofisk og ikke atrofisk tilstand, og navnet blev herefter Lichen Sclerosus (2).

Der har været megen tvivl om ikke Lichen Planus og Lichen Sclerosus er den samme sygdom, og tvivlen udtrykkes stadig i litteraturen (3).

Definitioner

Lichen Sclerosus Vulvae er en kronisk progressiv inflammatorisk lidelse, som forekommer i anogenital regionen. Sygdommen defineres ved objektive fund og histopatologiske forandringer.

Afgrænsning af emnet

Ingen

Resumé af kliniske rekommandationer

Rekommandation

1. Diagnosen Lichen Sclerosus stilles ved biopsi. **C**
2. Primær behandling: Dermovat salve 0,05% påsmøres tyndt 1 gang daglig i 1-2 måneder og herefter 2 gange ugentligt i yderligere 1 måned. Herefter kan salven anvendes ved behov, når der optræder symptomer. Anvendelse bør reduceres mest muligt. **B**
3. Kirurgisk behandling anvendes kun til korrektion af anatomiske forandringer. **C**
4. Tacrolimus eller Pimecrolimus kan bruges hvis der ikke er effekt af Dermovat **D**
5. Patienter, som ikke responderer på behandling med Dermovat salve, bør ses af gynækolog og dermatolog med speciel interesse for vulvalidelser. ✓
6. Kontrol GU 1-2 gange årligt for at vurdere sygdomsaktivitet samt udelukke malign lidelse. **C**
7. Screening for Diabetes med faste BS og Thyreoidealidelse med TSH måling **D**

Litteratursøgningsmetode

Der er søgt systematisk på Medline -Pubmed frem til 2004. Søgesproget har været engelsk. Søgeord: Lichen, Lichen Sclerosus, Lichen Sclerosus et Atrophicus, Kraurosis Vulvae. Der er lagt vægt på at finde de meget få prospektive studier samt mulige behandlingsstudier.

Epidemiologi

Problemstilling

Epidemiologi:

Den eksakte prævalens af Lichen Sclerosus Vulvae er ukendt. Årsagen hertil er blandt andet, at patienter kan være symptomfrie, de kan på trods af symptomer undlade at søge hjælp eller sygdommen kan fejldiagnosticeres. Patienter med Lichen Sclerosus Vulvae bliver ikke nødvendigvis henvist til gynækolog, men forskellige specialer såsom dermatologi, urologi, pædiatri og geriatri modtager også denne patientkategori (4).

Lichen Sclerosus Vulvae kan opstå i alle aldre. Sygdommen kommer hyppigst hos menopausale og postmenopausale kvinder, men kan også forekomme i barn- og ungdom. Tidligere mente man, at hvis den kom i tidlig alder, ville den forsvinde ved puberteten, men senere undersøgelser har vist, at sygdommen aftager i sværhedsgrad efter puberteten, men der tilrådes follow-up efter samme princip som hos voksne patienter.

I et follow-up-studie var den estimerede incidens af Lichen Sclerosus 14/100.000 pr. år for kvinder i aldersgruppen 50 – 59 år. Lichen Sclerosus optræder oftest i anogenital regionen (85-98%) med extragenitale læsioner hos 15 – 20% af patienterne (5).

Ætiologi:

Ætiologi er ukendt, men adskillige mekanismer er undersøgt.

Da Lichen Sclerosus er set i familier, hos enæggede tvillinger, søstre samt døtre af mødre med Lichen Sclerosus, har man undersøgt genetiske faktorer(6). En association mellem HLA class II-antigen var undersøgt i et studie, hvor man sammenlignede 84 patienter med Lichen Sclerosus med 357 kontrolpatienter. Man fandt signifikant forhøjet DQ7 (58% versus 25%). 78% af patienterne havde enten DQ7, DQ8, DQ9 eller en kombination af disse sammenlignet med 40% hos kontrolpatienterne (7). Andre studier har ikke kunnet vise association mellem Lichen Sclerosus og HLA class I-antigen.

Autoimmune faktorer spiller også en rolle. Goolamali et al. har fundet antistoffer mod thyreoid cytoplasma og mod parietalceller i ventriklen (8). Når Lichen Sclerosus debuterede i 40 – 60 års alderen var antallet af autoimmune sygdomme højest (5). I et studie på 350 kvinder med Lichen Sclerosus fandt man 22% med autoimmune sygdomme, 21% havde familiær anamnese af autoimmune sygdomme, 42% havde antistoffer mod autoimmune sygdomme. I sidstnævnte gruppe drejede det sig om sygdomme som Alopecia, Vitiligo, Thyreotoxicose, Perniciøs Anæmi og Diabetes Mellitus (9).

Undersøgelse af de immuncytologiske forhold ved Lichen Sclerosus har også vist varierende resultater. Det drejer sig blandt andet om undersøgelse af T-celler og cytokiner, men ingen konklusive resultater.

Da Lichen Sclerosus er mest almindelig i præpubertet og hos postmenopausale kvinder, undersøgte man, om hormoner eller hormonmangel spillede en rolle i ætiologien for LS. I et studie på 124 patienter med LS fandt man ingen ændring under menstruation, graviditet, oral contraception eller hormonbehandling i klimakteriet. Man fandt ej heller forskel i østrogen- og progesteronreceptorer ved Lichen Sclerosus og kontrolpatienter(10).

Adskillige infektiøse agens er undersøgt for mulig forbindelse med Lichen Sclerosus. Det drejer sig blandt andet om HPV, Hepatitis C-virus og Borellia Burgdorferi, men til dato er det ikke vist, at Lichen Sclerosus er relateret til et infektiøst agens (3).

Symptomer

Subjektive symptomer:

Lichen Sclerosus kan ses i dele af eller i hele ano-genitalområdet. Kløe er det hyppigst optrædende symptom. Brændende fornemmelser eller smerter ses ofte. Dyspareuni er ligeledes et almindeligt optrædende symptom, som bl.a. kan skyldes smertefulde fissurer eller være et resultat af sammenvoksninger og forsnævninger, som i værste fald umuliggør coitus.

En del patienter har ingen subjektive symptomer. Disse patienter skal tilbydes behandling og

kontrol efter samme retningslinier som andre patienter med henblik på at forebygge skrumpning og cancerudvikling.

(1,2,4,5)

Objektive fund:

De objektive fund kan være meget uens og være mere eller mindre udbredt i anogenitalområdet. Lichen Sclerosus forandringer kan findes på labia majora og labia minora (100 %), i clitorisområdet (70,4 %), i perineum (67,7 %), perianalt (32,1 %) og omkring urethra (3,7 %) (11).

Lichen Sclerosus optræder hyppigt i områder med ar eller traumatiseret væv (Köbner – effekt). Lichen Sclerosus er ikke påvist i vagina eller på portio.

Det typiske fund er slimhindepapler, der er elfenbenshvide, atrofiske, tynde med sart udseende og evt. fint rynkede. Paplerne kan være sammenflydende og dække hele området.

Samtidigt med disse forandringer kan der mere eller mindre lokaliseret findes fissurer, telangiektasier, større eller mindre hyperkeratoser samt erosioner og ulcerationer. Der er beskrevet vulval melanose sammen med Lichen Sclerosus. Forandringerne danner evt. 8 – tals figur omkring vulva og anal region.

Atrofi kan føre til, at labia minora forsvinder og kan give phimosis af præputium over klitoris samt give en signifikant forsnævring af introitus vagina.

Lichen sclerosus er ikke en statisk sygdom, og der er heller ikke nogen sammenhæng mellem graden af subjektive og objektive symptomer (12).

Børn:

Subjektive symptomer:

Hos præpubertale piger møder man de samme symptomer som hos voksne, dvs. især kløe og svie. Der kan være problemer på grund af agglutination. Der er beskrevet dysuri, men langt hyppigere finder man obstipationsproblemer på grund af smertefulde analfissurer.

Objektive fund:

Forandringerne i slimhinderne kan ligne de forandringer man finder hos voksne. Men hyppigere end hos voksne finder man en slimhinde, der ser tynd og "medtaget" ud. Vesikler og ulcerationer er hyppigere end hos voksne. Man skal være opmærksom på, at dette ligner de forandringer, som typisk findes hos piger, der er blevet misbrugt. Samtidigt skal man vide, at Lichen Sclerosus forandringer måske bliver mere udtalte hos piger, der er blevet misbrugt (Köbner-effekt) (13,14).

Diagnose:

Diagnosen stilles ved hjælp af anamnese og objektive fund. Da mange andre lidelser giver samme symptomer og har et udseende, der kan ligne Lichen Sclerosus, bør der altid tages biopsi for at verificere diagnosen.

Når diagnosen skal stilles tages en biopsi i lokal analgesi fra kanten af læsionen og bedst fra et område, hvor slimhinden ikke er eroderet. Ved nyopståede fortykkede uregelmæssige hvide pletter, erosioner eller ulcerationer tages biopsien (biopsierne) fra det mest suspekte sted for at afsløre eventuel malignitet (3).

Man bør overveje, om patienten skal screenes for Diabetes med måling af faste BS og for Thyroidealidelse med TSH måling(15).

Histopatologi:

Det typiske billede af Lichen Sclerosus er et tyndt pladeepitel med tab af de epiteliale folder og med hydrop degeneration af basalcellerne . I øvre del af dermis ses en bleg homogen zone og under denne et bånd af inflammatoriske celler. Der er tab af de elastiske fibre. Der kan samtidigt med ovenstående optræde hyperkeratose og pladeepitel hyperplasi.

Behandling

Lichen Sclerosus er en kronisk sygdom, hvor der ikke findes nogen kurativ behandling. Det er vigtigt at patienterne informeres om dette ved indledningen af den symptomatiske behandling. Den symptomatiske behandling er dels medicinsk og dels kirurgisk.

Formål med den medicinske behandling

1. Reduktion af patienternes generende symptomer.
2. Forebyggelse af yderligere sklerosering i vulva som medfører anatomiske forandringer.
3. En teoretisk reduktion af risikoen for udvikling af carcinom i vulva.

Formål med den kirurgiske behandling

1. Korrektion af anatomiske forandringer, specielt ved stenose af introitus vaginae.
2. Såfremt alle forsøg på medikamentel behandling er uden effekt, kan kirurgi forsøges hos patienter med udtalte symptomer.

Lokal behandling med corticosteroider

Det primære valg af behandling er uden tvivl det potente steroid Clobetasol propionat 0,05% (Dermovat) (16). Der findes ingen undersøgelser, som vurderer behandlingseffekt i forhold til andre corticosteroider. Der er anvendt forskellige behandlingsregimer, men der foreligger ingen sammenlignende undersøgelser af disse. Den primære behandling er langvarig og afhængig af sygdommens sværhedsgrad og respons på behandling.

De fleste forfattere anbefaler behandling 1 gang dagligt i omkring 1-2 måneder. Herefter 2 gange ugentligt i yderligere 1 måned og herefter ved behov.

Behandlingseffekt kan vurderes ud fra patientens subjektive symptomer, og objektivt ses reduktion af hyperkeratosen, fissurer, sår dannelse og subepitheliale blødninger. Den glatte, atrofiske hud og den hvidlige farve af huden kan bestå selv ved fuldstændig remission af symptomer. Efter 3 måneders behandling vil ca. 75 % af patienterne gå i remission. Der kan herefter komme perioder, hvor sygdommen igen er aktiv.

Såfremt symptomerne ikke bringes under kontrol ved fornyet behandling, bør man overveje følgende.

1. Steroidinduceret Dermatitis
2. Candidiasis
3. VIN eller udvikling af carcinom.

Erfaringsmæssigt tolererer de fleste patienter Dermovatsalve bedre end creme. Ved daglig anvendelse bør mængden ikke overstige 30 g over en periode på 3 måneder.

Lokal injektion af steroid (Triamcinolon 5-20 mg) kan anvendes til lokaliserede hyperkeratoser. Injektionen gives i lokal analgesi 1 gang månedligt (18). Malignitet bør udelukkes ved biopsi.

Lokal behandling med testosteron og progesteron

Kontrollerede randomiserede undersøgelser har vist, at Testosteronsalve 2% og Progesteronsalve 2% har nogenlunde samme effekt som neutral salve (16,18).

Herudover giver Testosteronsalve androgene bivirkninger i form af clitorishypertrofi og hirsutisme hos ca. 10 % af patienterne (19).

Retinoider

Systematisk og lokal behandling med retinoider har vist sig effektive, men bivirkninger har begrænset deres anvendelse til svære tilfælde af Lichen Sclerosus, som ikke responderer på Clobetasolbehandling (20).

Photodynamisk behandling

Photodynamisk behandling med aminolevulinsyre giver en god symptomkontrol, men påvirker ikke skrumpningsprocessen (21).

Andre behandlinger

Et nyt behandlingsprincip er lokal behandling med immunosupprimerende stoffer. Der har i enkelte kasuistiske meddelelser været anvendt Tacrolimus og Pimecrolimus med god effekt (22,23,24). Man bør afvente yderligere og større undersøgelser.

Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling anvendes helt overvejende til korrektion af anatomiske forandringer som følge af skrumpningsprocessen. Det hyppigste problem er stenosering af introitus vaginae.

Dette giver dyspareuni, specielt på grund af recidiverende fissurer i perineum. I udtalte tilfælde kan samleje ikke gennemføres.

Stenosen kan nedbrydes ved at fjerne en del af perineum og efterfølgende dække området med vaginalslimhinde (25).

Skrumpningen kan også give anledning til phimosisdannelse ved clitoris med komplicerende Balanopostitis. Problemet løses ved en phimosisoperation med reduktion af præputium clitoridis.

Hvis alle forsøg på medikamentel behandling er slået fejl, kan man blive nødt til at foretage laserevaporation, vulvaresektion eller vulvektomi. Recidivraten efter operation er ca. 50%. Recidivraten efter laserevaporation er i små materialer angivet helt ned til 15 % (26).

Kontrol Der anbefales kontrol én gang om året. For at justere behandlingen og for at diagnosticere evt. malign udvikling.

Resume af Evidens

- | | |
|---|----------|
| 1. Lokal behandling med gr. IV steroid giver bedre resultat end neutral creme | 2 |
| 2. Lokalbehandling med Testosteronsalve er ikke bedre end neutral creme | 2 |
| 3. Progesteronsalve er ikke bedre end neutral creme | 2 |
| 4. Diagnosen bør stilles ved biopsi for at udelukke malignitet | 2 |
| 5. Tacrolimus og Pimecrolimus har vist god effekt i mindre undersøgelser | 3 |
| 6. Recidivraten ved operation er høj | 3 |

Referencer

1. Funaro D. Lichen Sclerosus: a review and practical approach. *Dermatol Ther.* 2004;17(1):28-37. Review.
2. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 32, no 3. 1995: 393-416.
3. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosus : pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(2):105-25.
4. Wong YW, Powell J, Oxon MA. Lichen sclerosus. A review. *Minerva Med.* 2002 Apr;93(2):95-9. Review.
5. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen Sclerosus. *Lancet.* 1999;353:1777-83.
6. Murphy FR, Lipa M, Haberman HF. Familial vulvar dystrophy of Lichen Sclerosus type. *Arch Dermatol* 1982;118:329-31
7. Marren P, Yell J, Charnock FM, et al. The association between Lichen Sclerosus and antigens of the HLA system. *Br. J. Dermatol* 1995;132:197-203
8. Goolamali SK, Barnes EW, Irvine WJ, et al. Organ specific antibodies in patients with Lichen Sclerosus et Atrophicus. *BMJ* 1974;4:78-9.

9. Meyrick Thomas RH, Riedley CM, McGibbon DH, et al. Lichen Sclerosus et Atrophicus and autoimmunity: a study of 350 women. *Br. J. Dermatol* 1988;118: 41-6
10. Marren P, Cherry C, Day A et al. Lichen Sclerosus: the patient, the hormon influenceonal i and disease impact (abstract) *Br J Dermatol* 1995;21: 133.
11. Lorenz B, Kaufman RH, Kutzner SK. Lichen Sclerosus. Therapy with clobetasol propionate. *J Reprod Med.* 1998 Sep;43(9): 790-4.
12. Marren P, Millard PR, Wojnarowska F. Vulval Lichen Sclerosus: lack of correlation between duration of clinical symptoms and histological appearances *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1997; (8):212-6
13. Fischer G, Rogers M. Treatment of childhood vulvar Lichen Sclerosus with potent topical corticosteroid. *Pediatr Dermatol.* 1997 May-Jun;14(3): 235-8.
14. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar Lichen Sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol.* 2001 May;44(5):803-6.
15. 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 Sep;19(3):482-5.
16. Bracco GL, Carli P, Sonni L, et al. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval Lichen Sclerosus. A critical evaluation. *J Reprod. Med.* 1993;38: 37-40.
17. Mazdisnian F, Degregorio F, Palmieri A. Intralesional injection of triamcinolone in the treatment of Lichen Sclerosus. *J Reprod. Med.* 1999;44: 332-334.
18. Sideri M, Origoni M, Spinaci L, et al. Topical testosterone in the treatment of vulvar Lichen Sclerosus. *Int J Gynaecol obstet.* 1994;46: 53-56.
19. Ayhan A., Urman B, Yuce K. et al. Topical testosterone for Lichen Sclerosus. *Int J Gynaecol Obstet.* 1989;30(3):253-255.
20. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM. Acitretin in the treatment of severe Lichen Sclerosus et atrophicus of the vulva: a double-blind placebo controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:225-231.
21. Hillemans P, Untch M, Prove F, et al. Photodynamic therapy of vulvar Lichen Sclerosus with 5-aminolevulinic acid. *Obstet. Gynecol* 1999;93(1):71-74.
22. Assmann T, Becker-Wegerich P, Greve M, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar Lichen Sclerosus. *J. Ann Acad Dermatol* 2003;48(6):935-937
23. Bohm M, Frieling U, Luger TA, et al. Successful treatment of anogenital Lichen Sclerosus with topic tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003;139(7):922-924.
24. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar Lichen Sclerosus in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17(1):35-37.
25. Rouzier R, Haddad B, Deyrolle C, et al. Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar Lichen Sclerosus. *Am J Obstet. Gynecol* 2002;186(1):49-52.

26. Abramov Y, Elchalal U, Abramov D, et al. Surgical treatment of vulvar Lichen Sclerosus: a review. Obstet Gynecol Surv. 1996;51(3):193-199.

Website adresser:

<http://www.lichensclerosus.org/>

<http://www.vulvarhealth.org/LS/lichen.html>

<http://www.vulvahealthawarenessmonth.org/selfexamination.html>

<http://www.vulvarhealth.org/LS/contact.html>

<http://www.vulvarhealth.org/LS/links.html#Photographs>

<http://www.dermnetz.org/index.html>

<http://emedicine.com/derm/topic234.html#section-workup>