

## Tratamiento del Líquen escleroso con Pimecrolimus

Dra Marchitelli C, Secco G, Velazco A, Perrotta M, Lugones L, Testa R  
Hospital Italiano. Buenos Aires . Argentina. Octubre 2004

### Introducción:

El Líquen escleroso (LE) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida. Se acepta actualmente al propionato de clobetazol, un corticoide ultrapotente, como tratamiento de elección. Su utilización se limita a 3 meses, siendo las recaídas frecuentes y existiendo complicaciones asociadas al uso del mismo. Por estos motivos se comenzaron a estudiar nuevas drogas para el manejo de estas dermatosis. Así surge una nueva clase de agentes inmunodepresores como el Pimecrolimus y Tacrolimus que usadas en forma tópica inhiben la actividad de linfocitos T. Se presenta una serie de 15 pacientes con líquen escleroso tratadas con Pimecrolimus.

### Materiales y método:

15 pacientes con biopsia de LE fueron tratadas con Pimecrolimus 1% crema.

Edad: 59,9 años (36-76)

A todas las pacientes se les diagnosticó LE por primera vez y ninguna recibió tratamientos previos. Todas eran sintomáticas (prurito y/o ardor y/o dispareunia).

La crema se aplicó 2 veces por día el primer mes y luego 1 aplicación diaria por otros 2 meses.

Se tomó biopsia antes y después del tratamiento en las 15 pacientes.

### Resultados:

En 11 (73,3%) pacientes desaparecieron los síntomas totalmente. En las 4 (26,7%) restantes disminuyeron entre un 50 y 75 %.

9 pacientes que presentaban áreas de hiperqueratosis, úlceras y/o equimosis se constató desaparición completa de esas lesiones.

En las biopsias postratamiento se observó en 3 pacientes con hiperqueratosis, disminución de la misma y en todas disminución del infiltrado inflamatorio. No se agravó la atrofia en ningún caso.

### Discusión:

En esta pequeña serie el Pimecrolimus demostró ser eficaz y seguro para el tratamiento del LE. No se observa el adelgazamiento epidérmico como con los corticoides, por lo que se podría realizar un tratamiento más prolongado con esta droga en las pacientes que así lo requieran.

A continuación realizaremos un estudio randomizado comparando el pimecrolimus con el propionato de clobetazol, determinando cual es más seguro y efectivo para el tratamiento a largo plazo del LE.

### Introducción

El líquen escleroso (LE) es una dermatosis de etiología desconocida. Muchas teorías fueron propuestas, que van desde una alteración genética (1), enzimática, (2) infecciosa y autoinmune (3).

A pesar de estas etiologías la fisiopatología del LE no está clara.

Esta dermatosis puede aparecer a cualquier edad y afecta a todas las razas, pero es más frecuente en mujeres blancas y postmenopáusicas. (4) (5)

Las pacientes afectadas por LE tienen prurito como síntoma más frecuente, también consultan por dolor, ardor y dispareunia. Clínicamente se caracteriza por adelgazamiento epitelial importante con

presencia de áreas de equimosis y telangiectasias. A veces se acompaña de erosiones o úlceras vulvares. Culmina con la esclerosis, formación de cicatrices y obliteración del introito.(6)

En la histopatología se observa un adelgazamiento epitelial generalizado, edema de la dermis superficial, infiltrado inflamatorio a predominio linfocitario, depósito de colágeno que lleva a la fibrosis y esclerosis de la dermis.

Dada la falta de conocimiento de la etiología del LE, muchos son los tratamientos propuestos. Muchos autores lo consideran una patología vulvar premaligna y por lo tanto se trató con vulvectomías para prevenir el cáncer vulvar. (7)

Actualmente se trata al LE de forma conservadora con medicación de uso tópico. Diferentes tratamientos se han propuesto, incluyendo estrógenos, testosterona, progesterona, ácido retinoico y corticoides. (8-9)

Estudios randomizados demostraron que el propionato de clobetazol, un corticoide ultrapotente, era significativamente más efectivo para el tratamiento del LE. Posteriormente se demostró la eficacia y seguridad del mismo, por lo que hoy se acepta como tratamiento de elección (10). De todos modos se limita su utilización a 3 meses, siendo las recaídas frecuentes y existiendo complicaciones asociadas al uso de corticoides de alta potencia. Por estos motivos se comenzaron a estudiar nuevas drogas para el manejo de estas dermatosis. Así surge una nueva clase de agentes inmunodepresores con un enorme potencial para cambiar el manejo y tratamiento de las dermatosis. El Tacrolimus y Pimecrolimus son los primeros agentes de esta clase.

Se ha estudiado el mecanismo de acción de estas drogas durante años. Las primeras pruebas demostraron que son potentes inhibidores de la activación de los linfocitos T. Estudios más recientes demostraron que ejerce una gama de efectos específicos sobre otras clases de células inmunológicas, incluyendo las células dendríticas presentadoras de antígenos (DC), eosinófilos, mastocitos, basófilos y queratinocitos, que contribuyen a su eficacia terapéutica en las dermatosis.

La activación aberrante de los linfocitos T representa un papel fundamental en la patogenia del LE, iniciando una serie de acontecimientos a través de la producción de citoquinas que culmina en la formación de lesiones agudas. La activación de los linfocitos tiene lugar en dos etapas. En primer lugar, una DC presentadora de antígeno presenta los antígenos procesados y se produce señales que estimulan a los linfocitos T por medio de interacciones con el receptor del linfocito T, difundiéndose una señal al núcleo de los mismos. Esta señal conduce a la activación de varios genes entre estos el que codifica la citoquina interleuquina 2 (IL 2).

La segunda etapa, se produce cuando se segrega IL 2 y se une al receptor conocido en el linfocito T completando el proceso de activación y estimulando la proliferación de los linfocitos T.

El Pimecrolimus bloquea este proceso inhibiendo la señal que va al núcleo. Esto implica la inhibición de la transcripción de genes y por consiguiente de la liberación de IL. Por lo que a pesar de recibir una señal de activación por una DC, el linfocito no se activa.

Se presenta una serie de 15 pacientes con liquen escleroso tratadas con Pimecrolimus.

### **Material y método:**

Durante el período comprendido entre Octubre del 2003 y abril del 2004 se trataron en el Hospital Italiano de Buenos Aires con Pimecrolimus 1% crema (Elidel, Novartis), 15 pacientes con diagnóstico de LE. El diagnóstico se realizó a través de la inspección vulvar y se confirmó con biopsia de las lesiones. Se enviaron preparados para evaluar el edema, hialinosis, esclerosis, fibrosis, infiltrado inflamatorio y atrofia epidérmica.

La edad media de las pacientes fue de 59,9 años (36-76).

A todas las pacientes se les diagnosticó LE por primera vez y ninguna había recibido tratamientos previos (por lo menos en los últimos tres meses).

Todas eran sintomáticas (prurito y/o ardor y/o dispareunia).

A todas las pacientes se las instruyó acerca del uso y colocación de la crema. Debían aplicarla 2 veces por día el primer mes y luego 1 aplicación diaria por otros 2 meses.

Se citó a las pacientes cada 15 días durante el primer mes de tratamiento y luego el seguimiento fue mensual.

Se tomó biopsia después del tratamiento en las 15 pacientes. Evaluando los mismos parámetros histológicos que antes del inicio del tratamiento.

### **Resultados:**

En 11 (73,3%) pacientes desaparecieron los síntomas totalmente. En las 4(26,7%) restantes disminuyeron entre un 50 y 75 %. En estas pacientes se continuó con el tratamiento (1 aplicación diaria), desapareciendo la sintomatología completamente a los 6 meses de tratamiento ininterrumpido.

En 9 pacientes que presentaban áreas de hiperqueratosis (3 pacientes), erosiones (2 pacientes) y/o equimosis (4 pacientes) se constató desaparición completa de esas lesiones.

En las biopsias postratamiento se observó en 3 pacientes con hiperqueratosis, disminución de la misma y en todas disminución significativa del infiltrado inflamatorio.

No se observó atrofia epidérmica en ningún caso.

### **Discusión**

Son pocos los trabajos publicados acerca del tratamiento del LE anogenital con Tacrolimus. Ninguno se ha encontrado con el uso de Pimecrolimus. Böhm M trató 3 niñas y 3 adultas que presentaban LE genital con Tacrolimus 0,1% crema 1 vez por día. Observó remisión completa en todos los pacientes tanto de la sintomatología como de la clínica. (11) Kunstfeld R, trató a una paciente de 19 años con Tacrolimus 2 por día por 6 meses, observando desaparición de síntomas y de erosiones vulvares.

En dos trabajos se trataron pacientes con líquen plano (LP). En uno se trataron 6 pacientes con LP erosivo severo. Se observó resolución completa en 3 casos y mejoría importante en los otros 3. En estos últimos el tratamiento prolongado llevó tanto a la resolución completa o a una mejoría posterior (12).

En el otro se trataron 3 mujeres con LP vulvar y vaginal, que le imposibilitaba tener relaciones sexuales. Luego de 5 meses de tratamiento la paciente refiere mejoría importante de la sintomatología, pudiendo mantener relaciones sexuales. Continuó con Tacrolimus. (13)

En nuestra serie el Pimecrolimus 1% crema resultó ser útil para el manejo del LE. Desapareciendo la sintomatología en el 73,3% de las pacientes a corto plazo y en el 100% a los seis meses de tratamiento continuo.

Clínicamente desaparece la hiperqueratosis, áreas de equimosis y sobre todo las erosiones, que a veces con el uso de corticoides ultrapotentes, estas se agravan.

Al no observarse atrofia de la epidermis, el Pimecrolimus sería útil para el manejo de pacientes que requieran tratamiento a largo plazo y también para pacientes con LE erosivo.

### **Bibliografía**

- (1) Friedrich EG, Madaren NK, Genetic aspects of vulvar lichen sclerosus. Am J Obstet Gynecol 1984;150:161-66
- (2) Friedrich EG, Kalra PS: FERUM levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus and the effect of topical testosterona. N Engl J Med 1984;310:488-491

- (3) Carli P, Cattaneo A, Pimpinelli N, et al: Immunohistochemical evidence of skin immunosystem involvement in vulvar lichen sclerosus et atrophicus. *Dermatologica* 1991;182:18-22.
- (4) Kurgan RJ: Blaustein's Pathology of the female Patient. Fourth edition . New York, Springer- Verlag, 1994, pp46-48
- (5) Elchalal U, Gilead L, Vardy D, et al: Treatment of vulvar lichen sclerosus in the elderly: An update. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:155-162
- (6) Kurgan RH, Faro S: Benign diseases of the vulva and vagina. Fourth Edition. St Louis, CV Mosby, 1994, p 264-266
- (7) Taussig J, F J Leukoplakia and cancer the vulva. *Arch Dermat Syph.* 21: 431-445, 1930
- (8) Friedrich RG, Vulvar Dystrophy . *Clin Obstet Gynecol* 1995;28:178
- (9) Itala JH: Treatment of vulvar lichen sclerosus et atrophicus with the retinoid acid aromatic derivative. *Eur J Gynecol Oncol* 1987, 8:224
- (10) Dalziel KL, Millard PR, Wojnarowska F: The treatment of vulvar lichen sclerosus with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0,05%) cream. *Br J Dermatol* 1991; 124: 461
- (11) Böhm M, Frieling U, Luger T, Bonsman G. Successful treatment of Anogenital Lichen Sclerosus with Topical Tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 922-924  
- Kunsfeld R, Kirnbauer R, et al: Successful treatment of Anogenital Lichen Sclerosus with Topical Tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 850-852
- (12) Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C: Erosive mucosal lichen planus: Response to topical treatment with Tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999; 140: 338-342
- (13) Lotery H, Galask RP: Erosive lichen planus of the vulva and vagina. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 5 (p2) : 1121-11225

## Líquen escleroso en pacientes jóvenes

### Líquen escleroso vulvar en la infancia. Su evolución luego de la pubertad

Jenny Powell, M.A.Oxon, M.R.C.P., and Fenella Wojnarowska, M.A.Oxon, F.R.C.P.  
*J Reprod. Med* 2002;47(9):706-709

**Objetivo:** Identificar niñas con Líquen escleroso vulvar (LE), seguirlas luego de la pubertad documentando la evolución de la enfermedad.

**Método:** Se identificaron 21 mujeres postpuberales de una cohorte de 75 niñas con LE vulvar de presentación prepuberal y que atendieron clínicas de patología vulvar pediátrica. Se reportaron detalles de síntomas actuales, hallazgos físicos al examen vulvar y tratamientos realizados. Una base de datos de 263 pacientes con LE fue revisada determinando el comienzo de la enfermedad en la premenarca.

**Resultados.** De las 21 pacientes postpuberales, 16 reportaron mejoría en la sintomatología, pero 11 refieren experimentar prurito en forma ocasional, requiriendo la utilización tópica de corticoides. A pesar de que el líquen parecía ser menos activo en la mayoría de los casos, signos físicos persistían en 16 (75%); mientras que 5 pacientes no se hallaron evidencias clínicas de la enfermedad. De las 251 pacientes postmenopáusicas con LE, menos de 5 recordaban haber tenido síntomas en la infancia. De 12 pacientes jóvenes premenopáusicas con LE, 4 recordaban síntomas en la infancia. Una de ellas, de 32 años

con LE infantil bien documentado y resuelto en la pubertad, presentó un carcinoma escamoso vulvar, siendo su evolución fatal.

### **Conclusiones:**

Los pacientes deberían ser concientes que el LE puede mejorar sintomáticamente luego de la menarca, pero generalmente no se cura completamente en la pubertad y que esta enfermedad puede estar asociada al desarrollo de un carcinoma de vulva. Sería aconsejable un seguimiento a largo plazo de estas pacientes.

### **Comentarios:**

#### **Actualización en Líquen escleroso. Dra Claudia Marchitelli**

El líquen escleroso (LE) es una dermatosis de etiología desconocida.

Pasa desapercibida en los estadios iniciales pero progresa a una atrofia marcada con destrucción de la anatomía vulvar y se asocia al carcinoma.

Muchas teorías acerca de la etiología fueron propuestas, que van desde una alteración genética (1), enzimática (2), infecciosa y autoinmune (3) Hoy se sabe que existe una alteración del sistema inmune de la piel vulvar. En estos pacientes se observaron aumento de las células T activadas en la dermis, que liberan linfoquinas y citoquinas que influyen en la proliferación de queratinocitos y síntesis de fibroblastos y colágeno. Esto se traduce en una atrofia de la epidermis con esclerosis y fibrosis de la dermis (alteraciones anatomopatológicas encontradas en el LE) (2).

Clasificación actual de los Trastornos Epiteliales No Neoplásicos Vulvares (TENN): (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease- ISSVD-1987 )

- Líquen escleroso.
- Hiperplasia epitelial.
- Otras dermatosis.

Se agregan otras dermatosis ya que esta clasificación no pretende abarcar a todas las condiciones dermatológicas no neoplásicas de la vulva. Esta reemplaza a la clasificación de distrofias. En esta nueva nomenclatura, las lesiones con atipias fueron excluidas y pasaron a formar parte de las neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN).

La histopatología del LE es diferente en los estadios iniciales que en los tardíos. Pero lo característico es la hialinización subepitelial. Con el tiempo aparece la fibrosis y esclerosis de la dermis que conlleva a la atrofia irreversible de la epidermis (4)

Esta dermatosis puede aparecer a cualquier edad y afecta a todas las razas, pero es más frecuente en mujeres blancas y postmenopáusicas. (5)(6)(7) Se ha observado un creciente aumento en la incidencia en niñas prepúberes aunque su origen es desconocido. En este grupo etáreo se demostró asociación familiar en un 17% de los casos. Enfermedades autoinmunes asociadas al LE se confirmaron en el 14%, pero el 64% refieren antecedentes familiares de la enfermedad. Atopia se encontró en el 59% de las pacientes (8).

Las pacientes afectadas por LE tienen prurito como síntoma más frecuente, también consultan por dolor, ardor y dispareunia. Pero aproximadamente un 20% son asintomáticas y dependerá del

ginecólogo de atención primaria que pueda hacer diagnóstico de estas lesiones para el seguimiento y/o tratamiento de las mismas.

Clinicamente el LE se manifiesta como lesiones blancas nacaradas que comienzan en la vulva pero pueden extenderse hacia el Monte de Venus, pliegues genitocrurales, periné y región perianal. El líquen no afecta la mucosa vaginal

Comienzan a borrarse los labios menores, los mayores, se fusionan en la línea media. Hay fimosis del capuchón del clítoris. La piel vulvar se ve muy adelgazada (como en papel de cigarrillo) y deja traslucir la vascularización subyacente. A medida que avanza la enfermedad el introito se va reduciendo hasta convertirse en un orificio muy pequeño que dificulta la penetración. En los casos más graves (craurosis vulvar), el orificio de la uretra queda totalmente oculto tras la fusión de los labios en la línea media, y es imposible mantener relaciones sexuales.

La hiperplasia epitelial es difícil observarla sola; en general acompaña al líquen. Se observa como un área blanca sobrelevada. Siempre estas áreas deben ser biopsiadas para hacer diagnóstico diferencial con el VIN diferenciado de la mujer adulta.

Dada la falta de conocimiento de la etiología del LE, muchos son los tratamientos propuestos. Actualmente se trata al LE de forma conservadora con medicación de uso tópico. Diferentes tratamientos se han utilizado, incluyendo estrógenos, testosterona, progesterona, ácido retinoico y corticoides. (9-10)

Estudios randomizados demostraron que el propionato de clobetazol, un corticoide ultrapotente, era significativamente más efectivo para el tratamiento del LE. Posteriormente se demostró la eficacia y seguridad del mismo, por lo que hoy se acepta como tratamiento de elección (11). De todos modos se limita su utilización a 3 meses por el adelgazamiento epitelial que produce con el tratamiento prolongado. Por estos motivos se comenzaron a estudiar nuevas drogas para el manejo de estas dermatosis. Así surge una nueva clase de agentes inmunodepresores con un enorme potencial para cambiar el manejo y tratamiento de las mismas. El Tacrolimus y Pimecrolimus son los primeros agentes de esta clase (11).

Pero los corticoides siguen siendo indicados como primera línea de tratamiento. No solo alivia los síntomas sino que también revierte los cambios observados en la piel en aproximadamente 20% de las pacientes. (12) El Tacrolimus y/o Pimecrolimus se dejan como segunda línea de tratamiento o para el mantenimiento cuando los síntomas no revierten completamente luego de 3 meses de tratamiento con corticoides ultrapotentes.

La asociación de LE y carcinoma (CA) de vulva está bien reconocida, ya que el 60% de las carcinomas presentan LE y/o Hiperplasia epitelial (HE) alrededor del CA. En un trabajo retrospectivo se observó un trastorno epitelial previo al desarrollo del carcinoma en 22 de las 23 pacientes con Carcinoma Escamoso Queratinizado de la vulva, por lo que se considera un factor de riesgo importante. (13)

De 76 pacientes con Ca de vulva evaluadas en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires, se observó como lesiones adyacentes al carcinoma : LE en el 49%, HE en el 30%, VIN diferenciado en el 5% ,VIN indiferenciado (relacionado al HPV) en el 8% y sin lesión en el 8% de las piezas de resección. Esto confirma que el 84% de los CA de vulva presentaban como lesión adyacente algún trastorno epitelial no neoplásico.

Los queratinocitos afectados por el LE, muestran un fenotipo proliferativo y pueden exhibir marcadores de progresión neoplásica como aumento en la expresión del p53 y aneuploidía. Dado que el LE es una escara crónica, podría actuar tanto como “iniciador y promotor” de carcinogénesis, explicando la fuerte conexión entre estas enfermedades.

La inflamación crónica y la esclerosis que acompañan al líquen pueden tener importancia en el desarrollo del carcinoma de vulva. Este proceso inflamatorio, estimula la proliferación desmedida de queratinocitos y a la aparición en la dermis de un infiltrado

inflamatorio a predominio linfocitario, con la liberación de radicales libres. Todo esto trae aparejadas alteraciones en el ADN. Estos daños celulares no pueden ser reparados ya que el p53 se encuentra inactivado en estas pacientes por lo que estos daños pasan a generaciones futuras. Se van acumulando mutaciones que con el tiempo pueden transformarse en lesiones de mayor importancia. Por lo tanto, el tiempo es un factor fundamental en la génesis del carcinoma. La cronicidad aumenta las chances de daño genético. En pacientes en las que el Líquen escleroso aparece en edades tempranas, el riesgo debería ser mayor, ya que tienen muchos años de inflamación crónica dada por su enfermedad, con el consiguiente riesgo aumentado desarrollar un CA vulvar. Las pacientes que tienen un carcinoma de vulva asociado a un líquen escleroso, son significativamente más grandes que las que tienen solo LE.

Se demostró que el LE y el CA de vulva comparten la misma alteración genética en la misma localización.(14)

El tiempo entonces es un factor fundamental para la génesis del CA, por lo que debemos controlar a estas pacientes jóvenes con LE. Esta patología no se cura y tienen muchos años por delante como para que el CA pueda desarrollarse.

#### EN CONCLUSIÓN:

El LE es común en niñas y aunque gran parte de la sintomatología revierte en la pubertad, el líquen permanece activo. El clobetazol demostró ser efectivo para el tratamiento en niñas, sin embargo las recurrencias son frecuentes y requieren continuar con un tratamiento adicional (15).

Es preocupante que pacientes con líquen activo y asintomáticas no sean controladas, porque tienen una predisposición mayor a desarrollar un CA de vulva en edad adulta temprana. (16) El tratamiento ideal en las niñas es el propionato de clobetasol durante 2 o 3 meses, luego a demanda. No está claro si el tratamiento protege a estas pacientes de la progresión de la enfermedad o del desarrollo de un carcinoma luego de la pubertad (17)(18), pero probablemente proteja de las alteraciones de la anatomía que la enfermedad trae aparejada.

Vemos cada vez más pacientes jóvenes con LE y muchas son asintomáticas. El diagnóstico debe realizarse en la consulta de control anual. Es importante pesquisar a estas pacientes que de otra forma serían perdidas para el seguimiento y control de su enfermedad. Muchas de ellas podrían consultar en edades más avanzadas con un CA vulvar ya establecido.

Hay preguntas que todavía no tienen respuesta como:

¿Cuánto debería durar el tratamiento?

¿Es necesario el tratamiento de mantenimiento?

¿Se deben tratar todas las pacientes asintomáticas?

¿Cuál de todas desarrollará un CA de vulva?

¿Hay riesgo de malignización en pacientes tratadas y controladas?

Es muy importante brindar información a las pacientes y familiares acerca de esta enfermedad y concientizarlos acerca de la necesidad de control periódico, aún siendo la paciente asintomática, para poder detectar cambios antes del desarrollo de un carcinoma.

La mayoría de las pacientes con LE **nunca** van a desarrollar un carcinoma vulvar, pero es en este grupo de pacientes donde vemos más frecuentemente el Cáncer por lo que el control se hace imprescindible

## Bibliografia

- (7) Friedrich EG, Madaren NK, Genetic aspects of vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:161-66
- (8) Friedrich EG, Kalra PS: FERUM levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* 1984;310:488-491
- (9) Carli P, Cattaneo A, Pimpinelli N, et al: Immunohistochemical evidence of skin immunosystem involvement in vulvar lichen sclerosus et atrophicus. *Dermatologica* 1991;182:18-22.
- (10) *Hautarzt* 2004;55(2):158-64
- (11) Kurgan RJ: *Blaustein's Pathology of the female Patient. Fourth Edition* . New Cork, Springer- Verlag, 1994, pp46-48
- (12) Elchalal U, Gilead L, Vardy D, et al: Treatment of vulvar lichen sclerosus in the elderly: An update. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:155-162
- (13) Kurgan RH, Faro S: *Benign diseases of the vulva and vagina. Fourth Edition*. St Louis, CV Mosby, 1994, p 264-266
- (14) *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):803-6
- (9) Friedrich RG, Vulvar Dystrophy . *Clin Obstet Gynecol* 1995,28:178
- (10) Itala JH: Treatment of vulvar lichen sclerosus et atrophicus with the retinoid acid aromatic derivative. *Eur J Gynecol Oncol* 1987, 8:224
- (11) Böhm M, Frieling U, Luger T, Bonsman G. Successful treatment of Anogenital Lichen Sclerosus with Topical Tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 922-924
- Kunsfeld R, Kirnbauer R, et al: Successful treatment of Anogenital Lichen Sclerosus with Topical Tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 850-852
- (12) *Arch Dermatol* 2004 Jun;140(6):702-6.
- (13) *Br J Dermatol* 2000 Dec;143(6):1217-23
- (14) *J Gynecol Oncol* 2000; 77: 171-176
- (15) *Obstet Gynecol* 2001 Oct;98(4):588-91
- (16) *Trans Rep St. John's Hospital Dermatol Soc* 1971;57:9-30
- (17) *J Pediatr Dermatol* 1997;14:235-238 Fischer G, Rogers M
- (18) *J Am Acad Dermatol* 2001;176:1144 Powell