

LIEČBA VULVÁRNEHO LICHEN SCLEROSUS

Z. LAUČEKOVÁ, K. BIRINGER, M. NACHAJOVÁ, M. HRTÁNKOVÁ,
E. KOZUBÍK, T. PRIBULOVÁ, T. ROKOS, E. KÚDELA

TREATMENT OF VULVAR LICHEN SCLEROSUS

Gynekologicko-pôrodná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK, UN v Martine
Prednosta: doc. MUDr. K. Biringer, PhD.

SÚHRN

Vulvárny lichen sclerosus je kožné ochorenie, ktoré postihuje najmä ženy po 50. roku života. Môže sa však vyskytnúť vo všetkých vekových skupinách a aj v detskom veku. Bez správnej liečby môže toto ochorenie spôsobovať výrazné a trvalé zjazvenie a deformity vulvy. Neliečené formy sú spájané s 2 – 6 % rizikom rozvoja malígnej skvamóznej neoplázie vulvy. Hoci bol v minulosti lichen sclerosus považovaný za ťažko liečiteľné ochorenie, v súčasnosti sa potvrdila účinnosť potentnej topickej kortikosteroidnej liečby, čo umožňuje efektívne ovplyvňovať priebeh ochorenia a pri skoršej intervencii zabrániť vzniku závažných komplikácií.

Kľúčové slová: vulvárny lichen sclerosus, topicke kortikosteroidy, kožné ochorenie

SUMMARY

Vulvar lichen sclerosus is a skin disease that mainly affects women after the age of 50. However, it can occur in all age groups and in children. Without proper treatment, this disease can cause severe and permanent scarring and deformation of the vulva. In addition, untreated forms are associated with a 2-6% risk of developing malignant squamous neoplasia of the vulva. Although lichen sclerosus was previously considered a difficult disease to treat, it now confirms the effectiveness of potential topical corticosteroid treatment, which influences the course of the disease and prevents severe complications with early intervention.

Keywords: vulvar lichen sclerosus, topical corticosteroids, skin disease

Slov. Gynek. Pôrod., 28, 2021, s. 90 – 94

ÚVOD

Vulvárny lichen sclerosus (VLS) u dospelých je celoživotné ochorenie a je nepravdepodobné, že dôjde k jeho úplnej remisii. U väčšiny pacientok dôjde po vysadení liečby k relapsu ochorenia, aj keď k tomu môže dôjsť až po niekoľkých mesiacoch. Je preto veľmi dôležité pacientky dôsledne poučiť a zdôrazniť význam celoživotnej liečby. V zriedkavých prípadoch, v ktorých nastane zdanlivá remisia ochorenia, musia byť pacientky aj tak pravidelne sledované, pretože po niekoľkých rokoch môže dôjsť k reaktivácii ochorenia⁽¹⁾.

HODNOTENIE ZÁVAŽNOSTI OCHORENIA A STRATIFIKÁCIA LIEČBY

Pred tým, ako zvolíme liečbu, je veľmi dôležité určiť závažnosť VLS. Závažnosť klinických príznakov ochorenia vyplýva vo všeobecnosti zo závažnosti a rozsahu kožného defektu a schopnosti pacientky tieto zmeny tolerovať. Pri výbere liečby VLS sa preto zameriavame nielen na zamedzenie vývoja štrukturálnych zmien kožného krytu, ale aj na zmiernenie subjektívnych ťažkostí pacientky⁽²⁾.

Ak pacientka zareaguje na liečbu, dochádza zväčša k návratu funkčnosti vonkajších genitálií a zlepšeniu kvality

života. Medikamentózna liečba však nemá podstatný vplyv na jazvovatenie a v prípade vzniku rozsiahlejších štrukturálnych zmien a intenzívneho vnímania ich vývoja pacientkou je nutné pristúpiť k chirurgickej liečbe. Pritom nie každé zjazvenie povrchu vulvy vedie aj k zhoršeniu funkcie, najmä u žien, ktoré už nie sú sexuálne aktívne. Doposiaľ neexistujú dostatočne validné štúdie, ktoré by umožnili vytvoriť všeobecne platný systém hodnotenia závažnosti VLS. V dostupných štúdiách autori navrhujú, aby sa výber topickej terapie určoval podľa rozsahu hyperkeratózy⁽³⁾.

TOPICKÁ LIEČBA

Poznáme dve fázy liečby VLS. Prvou je indukcia remisie trvajúca často dlhší čas, nezriedka až jeden rok. Druhou fázou je udržiavacia liečba, ktorá je väčšinou permanentná a trvá až do konca života.

V súčasnosti sa pri indukcii remisie VLS využíva topicná kortikosteroidná liečba (TCS). Prvýkrát bolo použitie tejto liečby publikované v roku 1991 (klobetazolpropionát 0,05 %) ^(4,5). Do publikovania týchto skúseností sa prakticky využívali len slabšie TCS, testosterón a progesterón. Účinnosť týchto TCS nebola veľká, preto sa VLS v tom čase považoval za veľmi ťažko liečiteľný. Neskôr, keď sa nová liečba potentnými TCS ukázala ako podstatne efektívnejšia, VSL sa stal ľahšie manažovateľným. Následné štúdie s týmito vysokoúčinnými TCS potvrdili, že ide o bezpečnú a efektívnu liečbu nielen u dospelých, ale aj u detí ^(4,6).

Väčšina pacientok s VSL na modernú liečbu TCS reaguje dobre. Ak pacientka nezareaguje na liečbu, treba predpokladať, že došlo k diagnostickému omylu a zámene VSL s iným ochorením, napr. s malígnou léziou vulvy, alergickou reakciou, príznakom superinfekcie alebo estrogénového deficitu. V niektorých prípadoch závažných foriem hyperkeratotickéj choroby však ani potentné TCS nemusia byť dostačujúce na dosiahnutie remisie ⁽⁷⁾.

Na začiatku sa väčšina publikovaných štúdií sústreďovala len na účinnosť klobetazolpropionátu, pričom novšie práce už porovnávajú jeho účinnosť s mometazónfuroátom 0,1 % ⁽⁵⁾. Bola by však chyba predpokladať, že VLS možno liečiť len týmito dvoma produktmi. Skoro vo všetkých prípadoch možno použiť na dosiahnutie dobrých výsledkov aj iné TCS s podobnou účinnosťou ⁽⁸⁾.

V prvom kroku by mal lekár posúdiť, či sú lézie hyperkeratotické, a prispôsobiť liečbu topicnými steroidmi závažnosti kožného ochorenia. Neexistuje prípravok, ktorý by mohol byť preferovaný pred inými v manažmente tohto ochorenia. Je správne prispôsobiť typ liečby závažnosti ochorenia ⁽²⁾. Novšie štúdie ukazujú, že liečivá vo forme masť sú efektívnejšie a sú lepšie tolerované ⁽⁹⁾. Preto by sa liečba nemala zameriavať na použité produkty, ale na koncový výsledok: dosiahnutie a udržanie normálne alebo takmer normálne vyzerajúcej kože. Neexistuje jedna predpísaná cesta, ako dosiahnuť tento cieľ a lekári sa môžu rozhodnúť na základe vlastného úsudku, pričom by mali brať

do úvahy závažnosť ochorenia a pacientkinu preferenciu dennej alebo intermitentnej liečby. Veľa pacientok udáva, že je ľahšie dodržiavať dennú aplikáciu liečiv než intermitentný režim. Pravidelné kontroly sú dôležité na podporu dodržiavania dlhodobej liečby.

INDUKCIA REMISIE

V úvode terapie možno použiť rôzne liečebné režimy, vo všetkých režimoch platí, že na začiatku by mali byť použité potentné alebo superpotentné TCS. Keďže neexistuje len jeden spôsob, ako indukovať remisiu, terapia by sa mala byť individualizovaná.

Cooper a spol. ⁽¹⁰⁾ odporúčajú nasledujúci postup:

- Závažná hyperkeratotická forma (veľmi hrubé biele plaky): ultrapotentné TCS (masť klobetazolpropionátu 0,05 %) aplikovaná 2x denne až do ústupu svrbenia (zväčša 1-2 týždne), následne 1x denne až do kontroly po 6 týždňoch.
- Hyperkeratotická forma (stredne závažné hrubé biele plaky): superpotentné TCS (napr. betametazóndipropionát 0,05 % alebo mometazónfuroát 0,1 %) 2x denne až do ústupu svrbenia, následne 1x denne až do kontroly po 6 týždňoch.
- Mierna forma ochorenia len s belavosťou a veľmi malou hyperkeratózou: stredne potentné TCS (napr. triamcinolónacetonid 0,02 %, metylprednizolónaceponát 0,1 %) 1x denne až do kontroly po 6 týždňoch.

Ak sa aplikujú potentné TCS na vulvu, je dôležité skontrolovať pacientku po 6 týždňoch od začatia terapie a zhodnotiť efekt a toleranciu danej liečby. Pacientky v úvode nemusia úplne chápať význam dlhodobej liečby a počas tejto kontroly im musí byť zdôraznený práve tento faktor. V mnohých prípadoch sa pacientky cítia subjektívne lepšie a mnohé z nich predpokladajú, že sú už vyliečené. Je preto dôležité zdôrazniť, že liečba sa musí naďalej dodržiavať, aby sa predišlo opakovanému zhoršeniu stavu a opakovanej progresii ochorenia. S úvodnou potentnou TCS terapiou sa pokračuje až do času, kým sa pokožke nenavrátia pôvodná alebo čo najmenej zmenená textúra a farba. Môže pretrvávajúť reziduálna hyper- alebo hypopigmentácia, textúra povrchu kože sa však zväčša výrazne upraví. Ak sa dosiahne takýto výsledok, pacientke sa ďalej odporúča udržiavacia terapia. Symptómy vymiznú obyčajne rýchlo. Vymiznutie štrukturálnych zmien však trvá dlhšie. Preto je dôležité, aby liečba pokračovala aj po vymiznutí symptómov.

DLHODOBÝ MANAŽMENT

Aj keď je dôležitá správna diagnostika a iniciálny manažment VSL, liečba sa ňou nekončí a práve následným dlhodobým manažmentom sa dosiahne dlhodobá remisia ⁽²⁾. Remisia VLS sa dosahuje väčšinou po 3 – 6 mesiacoch

kontinuálnej potentnej TCS liečby. Vyhodnotenie úspešnosti dlhodobej liečby je ťažké, pretože si vyžaduje dlhé sledovanie a väčšina štúdií uvádza interval sledovania pacientok len prvých 3 – 6 mesiacov. Existuje nedostatok dlhodobých observačných štúdií s dostatočným počtom liečených pacientok^(1,2,11). Posledná štúdia vyhodnocujúca výsledky liečby u 507 pacientok potvrdzuje doterajšie skúsenosti, že liečbou možno dosiahnuť remisiu, ale úplné vyliečenie VLS je nepravdepodobné. Pri prerušení liečby sa predpokladá až 84 % rekurencie⁽²⁾. Tieto štúdie naznačujú, že liečba môže zmeniť priebeh ochorenia, znížiť riziko vývoja rakoviny, prípadne jazvovatejších procesov. V austrálskej štúdií boli pacientky kontrolované každých 3 – 6 mesiacov a potencia TCS v udržiavacej liečbe bola postupne znižovaná na priemernú až miernu. Toto autori dosiahli u 75 % pacientok. Ostatok pacientok potreboval dlhodobú liečbu s viac potentnými TCS. Udržiavací režim použitý vo francúzskej a britskej štúdií pozostával z intermitentnej aplikácie klobetazolpropionátu 1-3x týždenne. Odvtedy väčšina ďalších článkov udávala práve tento režim. Je však dôležité zdôrazniť, že neexistuje jeden spôsob, ako dlhodobo liečiť VSL, aj vzhľadom na fakt, že rôzne stupne závažnosti ochorenia vyžadujú rôzne liečebné režimy. Je nutné dostať sa do bodu, keď sa pacientka bude snažiť sama udržiavať normálnu textúru a farbu kože.

S dlhodobou TCS liečbou v genitálnej oblasti sú spájané niektoré komplikácie ako atrofia, periorifická dermatitída a kandidóza superinfekcia. V praxi sa najčastejšie stretávame s periorifickou dermatitídou a ak je aplikovaná TCS dávka zodpovedajúca závažnosti stavu, tak je táto dermatitída väčšinou asymptomatická. Zaujímavé je, že britská štúdia, v ktorej sledovali pacientky počas troch rokov⁽⁸⁾, zaznamenala len veľmi raritný výskyt vedľajších účinkov, ak bola TCS liečba primeraná. Túto informáciu potvrdila aj austrálska štúdia, kde boli opísané len minimálne, ľahko zvrátiteľné nežiaduce účinky a boli obmedzené na fragilitu kože a erytém⁽²⁾. Tvrdenie, že dlhodobé užívanie TCS by malo viesť k atrofii, je preto pre VLS neplatné. V praxi by sa pacientka mala podrobiť pravidelnej kontrole každých 6 mesiacov, počas ktorej by mala byť nastavená najnižšia udržiavacia terapeutická dávka a zabezpečil by sa tak vývoj remisie. TCS je neustále upravovaný podľa stupňa hyperkeratózy. Ak dôjde k relapsu, je nutné zvýšiť terapeutickú dávku. Naopak, v prípade, že sa vyskytne atrofia alebo kortikosteroidná dermatitída, je nutné intenzitu terapie znížiť. Dlhodobý manažment pacientok s VLS pomocou TCS sa ukázal ako bezpečný, ekonomicky nenáročný a efektívny⁽¹²⁾. U žiadnej z pacientok zaradených do austrálskej štúdie, ktoré dodržiavali liečbu, sa nevyvinula rakovina a u viac ako 95 % z nich ochorenie neprogredovalo a nevedlo ani k zjazveniu. U viac ako 90 % žien bola dosiahnutá kompletná a udržateľná kontrola symptómov a viac ako 90 % sexuálne aktívnych pacientok prestalo trpieť dyspareuniou. Väčšina pacientok nemala problém dodržiavať liečbu a odporúčania⁽¹³⁾. Nie je ťažké zvládnuť

jednotlivé symptómy VLS, každopádne cieľom liečby by mala byť objektívna remisia ochorenia. Inak bude u pacientky naďalej pretrvávajúť riziko komplikácií. Pacientky, u ktorých došlo k progresii ochorenia alebo u ktorých sa rozvinula rakovina aj na vrub zhoršenej „compliance“ s liečbou, často udávali asymptomatický priebeh ochorenia.

Nedávna retrospektívna štúdia zahŕňajúca 46 detí s VLS porovnávala pacientky, ktoré dodržiavali liečbu, s tými, ktoré ju nedodržiavali. Štúdia ukázala, že ak sa dosiahol a udržal stav normálnej kože, zabránilo sa progresii ochorenia a zjazveniu kože, pričom ani raz sa nevyskytla atrofia. Ak však bolo pred liečbou prítomné zjazvenie vulvy, liečba tento stav už nedokázala zvrátiť⁽¹⁴⁾.

Odporúčaný dlhodobý režim sledovania pacientok z austrálskej štúdie⁽²⁾:

- Pacientky by mali byť kontrolované každých 6 mesiacov, kým sa nedosiahne trvalá remisia aspoň 2 roky. Následne ich kontroluje 1x ročne ich všeobecný lekár alebo gynekológ. V prípade ťažkostí sa dostavia na kontrolu skôr.
- Ak sa počas liečby objavia známky relapsu, je nutné použiť silnejšie kortikosteroidy, až kým nedôjde k opakovanej remisii.
- Ak sú prítomné známky nadmerného dávkovania kortikosteroidov, treba ho znížiť. Predávkovanie kortikosteroidmi sa zväčša prejaví začervenaním vulvy, pálením alebo fragilitou kože. Po zmene liečby sa tieto prejavy rýchlo upravujú.
- Pacientky by mali byť psychicky povzbudzované, aby pokračovali v liečbe aj po dosiahnutí remisie, pričom by sa malo pokračovať v čo najnižšej možnej dávke kortikosteroidov tak, aby bol udržaný požadovaný normálny výzor kože. Psychologický vplyv znovuobjavenia ochorenia u pacientky, ktorá ťažko dosiahla remisiu, môže byť devastujúci. Navyše pacientky, ktoré nedodržiavajú liečbu, majú 50 % riziko zjazvenia a 5 % riziko rozvoja malignity. Každá kontrola je príležitosťou pripomenúť pacientke dôležitosť a bezpečnosť udržiavacej liečby.

Hlavnými cieľmi liečby by mali byť:

- Zvládnuť symptómy: ústup svrbenia a bolesti.
- Možnosť mať pohlavný styk. U postmenopauzálnych žien možno do terapie pridať aj lokálne estrogény s cieľom zmiernenia suchosti pošvy.
- Zabrániť zjazveniu, fúzii a strate anatomickej štruktúry klitoris. Zmenšenie malých pyskov po menopauze je bežné a nespôsobuje ťažkosti, napriek liečbe nemožno tomuto stavu zabrániť.
- Zamedziť vzniku malignity.
- Zvoliť liečbu bez nežiaducich účinkov.

VEDLAJŠIE ÚČINKY LIEČBY

- Kvasinková infekcia je dobre kontrolovateľná anti-mykotickou liečbou.
- Erytém reaguje na zníženie intenzity aplikovaných kortikosteroidov.
- Štípanie pri aplikácii topickej terapie: k ústupu tohto prejavu dôjde po zhojení fisúr a erózií, takmer vždy možno nájsť dobre tolerovateľné TCS.

Niektoré pacientky majú vzdorovitú zhrubnutú léziu, ktoré nereagujú ani na superpotentné kortikosteroidy. Z týchto ložísk by mala byť vždy odobratá biopsia a tak vylúčená malignita. V prípadoch, že lézie spôsobujú pacientkam výrazné ťažkosti, do úvahy prichádza podanie kortikosteroidov priamo do lézií⁽¹⁵⁾. Dôležité je dodržiavanie pravidelných kontrol a včasné odhalenie komplikácií. Niektorí autori avšak tvrdia, že takýto prístup nie je potrebný v prípade nekomplikovaných foriem ochorenia⁽⁶⁾. Štúdie, naopak, ukázali, že ak pacientky nesledoval špecialista, VLS nebol u praktických lekárov správne kontrolovaný⁽¹⁶⁾.

ĎALŠIE FORMY TOPICKEJ TERAPIE

Topické imunosupresívne látky, napríklad takrolimus a pimekrolimus, boli opísané ako potenciálne látky, ktoré môžu zohrávať úlohu v liečbe VLS u detí a dospelých⁽¹⁷⁾. Autori, ktorí odporúčajú topickú imunosupresívnu liečbu, tvrdia, že tá oveľa zriedkavejšie spôsobuje atrofiu. Atrófia je však zriedkavá aj pri TCS a ak sa aj vyskytne, po znížení dávky TCS sa dostaví zlepšenie. Nevýhodou topickej imunosupresívnej liečby môže byť väčšie riziko malignej transformácie. V spojitosti s pimekolimusovou liečbou boli u dospelých pacientok opísané prípady vývoja skvamocelulárneho karcinómu⁽¹⁸⁾. Nie sú dostupné relevantné dáta odporúčajúce nahradiť TCS topickou imunosupresívnou liečbou. Lokálna aplikácia tretinoínu sa používa aj ako monoterapia VLS, ale chýbajú dôkazy o jej efektívnosti a liečba ním je limitovaná jeho dráždivými účinkami⁽¹⁹⁾.

V minulosti sa v topickej liečbe využíval aj testosterón, ktorý sa však v súčasnosti už v terapii VLS nevyužíva, pretože sú dostupné oveľa efektívnejšie formy terapie. Boli opísané prípady, keď testosterón spôsoboval androgenizáciu dievčat⁽²⁰⁾. Neosvedčila sa ani topická terapia estrogénom okrem prípadov, keď bol určený na zníženie hypoe-strogénovej atrofie u postmenopauzálnych žien. Táto liečba je niekedy dôležitá u postmenopauzálnych žien s VSL, nejde však o špecifickú liečbu. Pretrvávajúca bolestivosť spôsobená suchosťou a fragilitou vaginálnej sliznice, ktoré sú súčasťou genitourinárneho syndrómu v menopauze, môže sťažovať hodnotenie účinnosti liečby súčasne prebiehajúceho VLS.

INÉ FORMY TERAPIE

V minulosti bola dospelým pacientkam s VLS vykonaná vulvektómia, no napriek tomu dochádzalo k rekurencii tohto ochorenia. Takáto liečba je v súčasnosti neakceptovateľná.

Pri terapii labiálnych a periklitorisových adhézii sa používali rôzne chirurgické výkony. Jednoduché rozrušenie adhézii vedie k uspokojivým výsledkom za predpokladu, že sú pooperačne topicky aplikované potentné TCS až do vyhojenia. Ak po rozrušení zrastov nie je aplikovaná topická liečba, je pravdepodobné, že dôjde k ich znovuoobjaveniu⁽²¹⁾.

Chirurgická intervencia je len zriedkavo vhodnou terapiou u detí, okrem prípadov, keď sa vyskytnú zrasty lábií. Nové formy terapie v liečbe rezistentných hyperkeratotických lézií VLS predstavujú aj podávanie plazmy bohatej na doštičky priamo do lézií. Dosaiaľ neboli publikované relevantné klinické štúdie. Pokusy boli robené aj s inštaláciou obohatenej krvnej plazmy. Chýbajú však o tom presvedčivé klinické štúdie⁽²²⁾.

U niektorých pacientok s hyperkeratotickým ochorením môže byť vhodným doplnkom liečby aplikácia laseru, ktorá nenahrádza topickú terapiu⁽⁷⁾.

Skúšané boli aj účinky fototerapie. Opisuje sa účinnosť úzkopásmového ultrafialového žiarenia typu B (UVB) ako doplnok v základnej liečbe pri rezistentných prípadoch. Fototerapia genitálnej oblasti je však často problematická a nie je vždy praktická. Publikované boli kazuistiky opisujúce úspešnosť liečby extragenitálneho LS úzkopásmovým UVB⁽²³⁾. Existujú však obavy o zvýšenie rizika malignizácie procesu pri fototerapii.

SYSTÉMOVÁ LIEČBA

Je zriedkavé, aby VLS bol natoľko refraktérny na lokálnu liečbu, aby ochorenie vyžadovalo systémovú terapiu. S úspechom bol použitý metotrexát v kombinácii s kortikosteroidmi pri liečbe závažného generalizovaného LS, táto kombinácia však nebola použitá pri liečbe VLS⁽²⁴⁾. Neexistujú dôkazy o účinnosti hydroxychlorochínu alebo systémových retinoidov.

VPLYV LICHEN SCLEROSUS NA KVALITU ŽIVOTA A SEXUÁLNE AKTIVITY

VLS má vážny vplyv na kvalitu života. Ani úspešná liečba ochorenia však nemusí vždy zabezpečiť skvalitnenie. Aj keď bolesť a svrbenie ustúpia, pacientky naďalej majú ťažkosti súvisiace s potrebou užívania udržiavacej liečby a problematické bývajú aj pravidelné kontroly, a to najmä u detí. Obavy z budúcnosti, najmä vplyv na partnerský život, tehotnosť a strach z možnej malignizácie môžu mať silný psychický vplyv. Vo väčšine prípadov sa pacientky s VLS vďaka úspešnej liečbe vracajú k sexuálnym aktivitám.

U postmenopauzálnych žien je však návrat k sexuálnemu životu sťažený aj zmenami, ktoré súvisia s postmenopauzálnym genitourinárnym syndrómom. U pacientok so závažnými štrukturálnymi zmenami a zjazvením vulvy býva návrat k sexuálnym aktivitám možný až po chirurgickej korekcii. U žien s dlhou históriou dyspareunie môže byť prítomný výrazný psychický blok až spazmy panvového dna. U mnohých sa vyvinie odpor k sexuálnemu životu a vyžadujú starostlivosť psychiatra. Veľká skupina pacientok odmieta pomoc a stratu libida ospravedlňuje práve svojou chorobou⁽²⁵⁾.

ZÁVER

VLS bolo v minulosti považované za mutilujúce ochorenie so zlou prognózou. Vďaka modernej TCS liečbe sa dnes darí ochorenie udržiavať aj dlhšie obdobie v remisii a prijateľnom klinickom stave. Priebeh ochorenia býva stabilizovaný pri aplikácii modernej liečby, ktorá je bezpečná a efektívna aj pri dlhodobom používaní.

POĎAKOVANIE

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Integrovaná stratégia v rozvoji personalizovanej medicíny vybraných zhubných nádorových ochorení a jej vplyv na kvalitu života, kód ITMS: 313011V446, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

LITERATÚRA

1. RENAUD-VILMER, C., CAVELIER-BALLOY, B., PORCHER, R., et al.: Vulvar lichen sclerosis: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch. Dermatol.*, 2004, 140, 709-712.
2. LEE, A., BRADFORD, J., FISCHER, G.: Long-term management of adult vulvar lichen sclerosis: a prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol.*, 2015, 151, 1061-1067.
3. DAY, T., BURSTON, K., DENNERSTEIN, G., et al.: Vestibulovaginal sclerosis versus lichen sclerosis. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2018, 37(4), 356-363.
4. NGUYEN, Y., BRADFORD, J., FISCHER, G.: Lichen sclerosis in pregnancy: a review of 33 cases. *J. Invest. Dermatol.*, 2017, 137, 197.
5. CORAZZA, M., BORGHI, A., MINGHETTI, S., et al.: Clobetasol propionate vs. mometasone furoate in 1-year proactive maintenance therapy of vulvar lichen sclerosis: results from a comparative trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2016, 30, 956-961.

6. LEWIS, F.M., TATNALL, F.M., VELANGI, S.S., et al.: British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis. *Br. J. Dermatol.*, 2018, 178, 839-853.
7. LEE, A., LIM, A., FISCHER, G.: Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulvar lichen sclerosis. *Australas J. Dermatol.*, 2016, 57, 39-43.
8. SINHA, P., SORINOLA, O., LUESLEY, D.M.: Lichen sclerosis of the vulva. Long-term steroid maintenance therapy. *J. Reprod. Med.*, 1999, 44, 621-624.
9. CORAZZA, M., VIRGILI, A., TONI, G., et al.: Mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosis: could its formulation influence efficacy, tolerability and adherence to treatment? *J. Dermatolog. Treat.*, 2018, 29(3), 305-309.
10. BIRENBAUM, D.L., YOUNG, R.C.: High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosis. *J. Reprod. Med.*, 2007, 52, 28-30.
11. COOPER, S.M., GAO, X.H., POWELL, J.J., et al.: Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Arch. Dermatol.*, 2004, 140, 702-706.
12. KAI, A., LEWIS, F.: Long-term use of an ultrapotent topical steroid for the treatment of vulvar lichen sclerosis is safe. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2016, 36, 276-277.
13. LEE, A., BRADFORD, J., FISCHER, G.: Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosis. *JEADV*, 2015, 29(10), 1-43.
14. ELLIS, E., FISCHER, G.: Prepubertal-onset vulvar lichen sclerosis: the importance of maintenance therapy in long-term outcomes. *Pediatr. Dermatol.*, 2015, 32, 461-477.
15. MAZDISNIAN, F., DEGREGORIO, F., MAZDISNIAN, F., et al.: Intralesional injection of triamcinolone in the treatment of lichen sclerosis. *J. Reprod. Med.*, 1999, 44, 332-334.
16. BALASUBRAMANIAM, P., LEWIS, F.M.: Long-term follow-up of patients with lichen sclerosis: does it really happen? *J. Obstet. Gynaecol.*, 2007, 27, 282.
17. HENGGE, U.R., KRAUSE, W., HOFMANN, H., et al.: Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. *Br. J. Dermatol.*, 2006, 155, 1021-1028.
18. FISCHER, G., BRADFORD, J.: Topical immunosuppressants, genital lichen sclerosis and the risk of squamous cell carcinoma: a case report. *J. Reprod. Med.*, 2007, 52, 329-331.
19. BORGHI, A., CORAZZA, M., MINGHETTI, S., et al.: Topical tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosis: an advisable option? *Eur. J. Dermatol.*, 2015, 25, 404-409.
20. SIDERI, M., ORIGONI, M., SPINACI, L., et al.: Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1994, 46, 53-56.
21. BRADFORD, J., FISCHER, G.: Surgical division of labial adhesions in vulvar lichen sclerosis and lichen planus. *J. Low Genit. Tract. Dis.*, 2013, 17, 48-50.
22. GOLDSTEIN, A.T., KING, M., RUNELS, C., et al.: Intralesional injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2017, 76, 158-160.
23. COLBERT, R.L., CHIANG, M.P., CARLIN, C.S., et al.: Progressive extragenital lichen sclerosis successfully treated with narrowband UV-B phototherapy. *Arch. Dermatol.*, 2007, 143, 19-20.
24. KREUTER, A., TIGGES, C., GAIFULLINA, R., et al.: Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate treatment in patients with refractory generalized extragenital lichen sclerosis. *Arch. Dermatol.*, 2009, 145, 1303-1308.
25. HARRIS, V., FISCHER, G., BRADFORD, J.A.: The aetiology of chronic vulvar pain and entry dyspareunia: a retrospective review of 525 cases. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 2017, 57, 446-451.

Adresa:

doc. MUDr. Kamil Biringer, PhD.
Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 01 Martin
e-mail: zens@jfm.uniba.sk