

# Tratamiento de liquen escleroso familiar con tacrolimus tópico al 0,1%

## Treatment of family lichen sclerosus with tacrolimus 0,1% ointment

María Laura Hinny,<sup>1</sup> Valeria Lencinas,<sup>1</sup> Andrés E. Guidi<sup>2</sup> y Carlos Consigli<sup>3</sup>

### RESUMEN

El liquen escleroso es una enfermedad inflamatoria mucocutánea crónica, de etiología desconocida, que afecta principalmente las áreas anogenitales. Habitualmente se presenta con placas blancas escleróticas, acompañadas de sequedad de la mucosa, prurito intenso y persistente, que conduce a la atrofia progresiva e impotencia funcional. Presentamos dos hermanas con liquen escleroso vulvar de difícil manejo, que respondieron con éxito al tratamiento con tacrolimus ungüento al 0,1% (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (3): 191-196).

### Palabras clave:

*liquen escleroso, vulva, tratamiento, tacrolimus.*

### ABSTRACT

Lichen sclerosus is a chronic mucocutaneous inflammatory disease, of unknown etiology that primarily affects anogenital areas. It usually presents with white sclerotic plaques, accompanied by dryness of mucosa, intense and persistent itching, which leads to progressive atrophic vulvar and loss of function. We report two sisters with vulvar lichen sclerosus, with difficult therapeutic management, which responded successfully to treatment with 0,1% tacrolimus ointment (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (3): 191-196).

### Keywords:

*lichen sclerosus, vulva, treatment, tacrolimus.*

**Fecha de recepción:** 08/09/2015 | **Fecha de aprobación:** 24/09/2015

<sup>1</sup> Médica concurrente del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba

<sup>2</sup> Médico dermatopatólogo de la Universidad Católica de Córdoba

<sup>3</sup> Profesor titular de la cátedra de Dermatología del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba

Correspondencia: María Laura Hinny. laurahinny@hotmail.com

## Introducción

El liquen escleroso (LE) es una enfermedad inflamatoria crónica poco frecuente, que afecta sobre todo el área anogenital y puede comprometer también otras, incluida la mucosa oral.<sup>1</sup> Es más frecuente en mujeres.<sup>2</sup>

La etiopatogenia es aún desconocida; se plantea un origen multifactorial que incluye causas genéticas, inmunológicas, infecciosas, hormonales y traumáticas.<sup>3</sup>

El compromiso clínico de los genitales femeninos comprende placas leucoplasiformes o eritroplaquia, en ocasiones con presencia de erosiones.<sup>1</sup> La vulva adquiere una coloración blanca cerúlea, en zonas circunscriptas o difusas; puede manifestarse esta última como la típica distribución en 8 alrededor de los labios menores y el ano, sin afectar la vagina o el himen.<sup>4</sup>

El prurito crónico, permanente o intermitente, es el síntoma más común, a veces asociado a dispareunia.

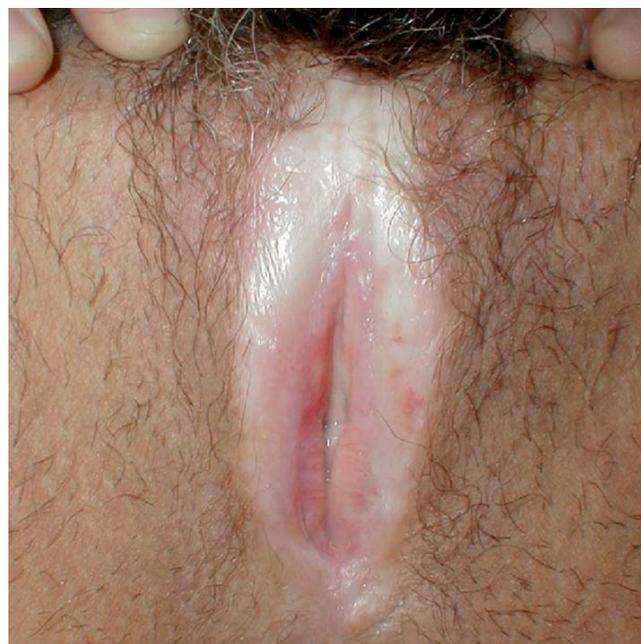
La terapéutica del LE es dificultosa, ya que suele recidivar y en ocasiones ser recalcitrante. El tratamiento de primera línea es la aplicación de corticoides tópicos de alta potencia, pero su uso prolongado conduce a la atrofia, lo que ha impulsado a considerar al tacrolimus como una alternativa terapéutica, debido a su seguridad a largo plazo.<sup>5</sup>

## Caso clínico 1

Mujer de 32 años, inicialmente derivada del Servicio de Ginecología, con antecedentes familiares: madre y hermana con liquen escleroso. Tratada con testosterona crema al 2,5% en fórmula magistral, sin resultado. Consultó por presentar placa atrófica, blanquecina porcelánica, que sólo se limitaba a la zona vulvar, de consistencia firme, con borramiento de labios mayores, menores y de capuchón de clítoris, acompañada de prurito, ardor y dispareunia de 8 años de evolución (foto 1).

Los estudios complementarios solicitados fueron: hemograma, glucemia, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoideo, TSH, T3, T4 libre, anticuerpos anti-peroxidasa y antitiroglobulina, con resultados dentro de los parámetros normales.

Se indicó triamcinolona al 0,3% y vitamina A en orabase dos veces por día con controles a los 30 y 60 días, apreciándose un estancamiento de la mejoría durante el segundo mes. Se decidió instaurar tratamiento con tacro-



**FOTO 1.** Placa atrófica blanquecina con ausencia de labios mayores, menores y capuchón del clítoris.

limus al 0,1% dos veces al día por 3 meses, y se obtuvo una remisión clínica con desaparición del prurito, resolución de las áreas blanquecinas y esbozo de labios menores. Actualmente se halla sin tratamiento tópico (foto 2).



**FOTO 2.** Emersión de labios mayores, menores y de clítoris luego de tres meses de tratamiento.



**FOTO 3.** Placa nacarada blanquecina de aspecto rugoso.

## Caso clínico 2

Mujer de 29 años, hermana de la paciente anterior, también derivada del Servicio de Ginecología por prurito y ardor constante, tratada con testosterona crema al 2,5%, sin mejoría de las lesiones. Al examen dermatológico se observó aplanamiento de los pliegues de los labios menores, disminución del tamaño de los labios mayores y fimosis del capuchón del clítoris, con placas blanquecinas nacaradas de aspecto rugoso (foto 3).

Los estudios complementarios que se solicitaron fueron los mismos que en el caso 1, y los resultados estuvieron dentro de los parámetros normales.

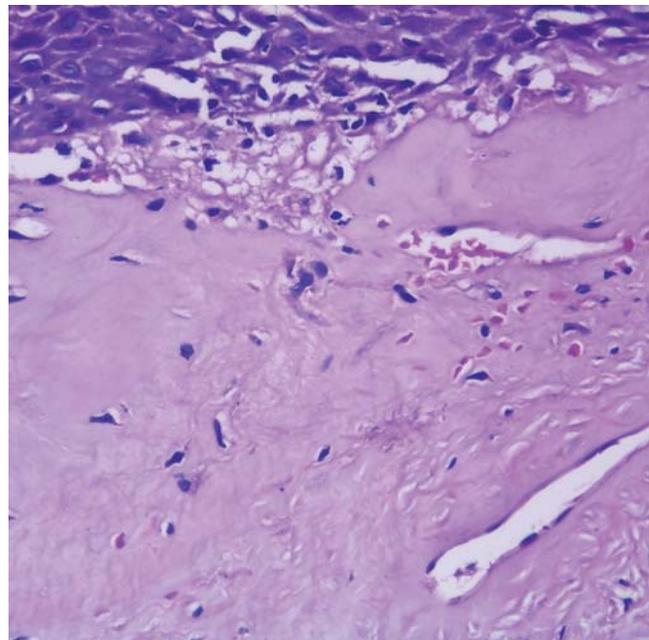
Se indicó triamcinolona al 0,1% en orabase dos veces por día por 60 días, y se observó mejoría parcial de los signos y síntomas. Se decidió comenzar con tacrolimus al 0,1% dos veces por día. Concurrió a control a los 45 días y mostró mejoría. Se continuó con tacrolimus dos veces por día por 6 semanas más (foto 4). Al concluir los 3 meses de tratamiento, se comenzó con la etapa de mantenimiento con tacrolimus, que consistía en una aplicación diaria durante 1 mes y luego dos aplicaciones por semana durante 2 meses más, observándose desaparición de los síntomas y franca mejoría clínica.

En ambos casos el estudio histopatológico informó epidermis adelgazada, bajo de la cual se observaba vacuoliza-



**FOTO 4.** Mejoría clínica luego de 12 semanas de tratamiento con tacrolimus al 0,1%.

ción focal de la basal, hialinización de la dermis papilar y dilatación angiectásica de los vasos (foto 5). Dada las características clínicas e histopatológicas se arribó al diagnóstico de liquen escleroso vulvar.



**FOTO 5.** Vacuolización focal de la basal, hialinización de la dermis papilar y dilatación angiectásica de los vasos (HyE, 400x).

## Comentario

El LE o craurosis vulvar es una enfermedad inflamatoria crónica, mucocutánea, cuya localización más frecuente es la zona vulvar, que se puede extender hacia el monte de Venus, pliegues genitoclaurales, periné y región perineal, sin afectar la vagina.<sup>1,4,6</sup>

Es una patología poco habitual, que compromete a todas las edades y razas, con dos picos de incidencia: el más frecuente es entre los 50 y 60 años, y el segundo entre los 8 y 13 años de edad.<sup>1</sup>

Fue descrita por primera vez por François Henri Hallopeau en 1887, cuyos cambios histopatológicos típicos fueron hechos públicos en 1892 por Ferdinand-Jean Darier.<sup>7</sup>

La denominación de liquen escleroso se debe a un borramiento progresivo de los relieves vulvares. Los labios menores se atrofian y quedan reducidos sólo a un suave relieve, que insinúa su forma original; se fusionan produciendo fimosis del capuchón del clítoris y, en ocasiones, estenosis del introito. La tracción delicada del epitelio provoca la aparición de finos pliegues paralelos en “papel de cigarrillo”. Pueden agregarse ampollas o sufusiones hemorrágicas por desprendimiento dermoepidérmico, así como fisuras y excoriaciones por rascado. Se deben tener en cuenta los signos de actividad de la enfermedad: erosiones, petequias, hemorragias e hiperqueratosis superficial.<sup>4</sup> El LE puede causar prurito, dolor, disuria, restricción de la micción, dispareunia y disfunción sexual, y en raras ocasiones es asintomática.<sup>1,3</sup> Su etiología es desconocida; se plantea un origen multifactorial que incluye causas genéticas.<sup>3</sup> Se ha asociado el LE a predisposición genética en gemelos monocigóticos.<sup>1</sup> En 1986 se publicó por primera vez la presencia de LE vulvar en gemelas monocigóticas. Dicha publicación también hace referencia a casos familiares comentados en distintas literaturas, como la de Hunt en 1948, donde se informó una serie de tres casos de LE que afectaban a madre e hija; de Barker y Gross en 1962, quienes documentaron la enfermedad en madre e hija y en dos hermanas; de Lipa y Haberman en 1982, que describieron dicha patología en tres hermanas; y de Friedrich y MacLaren en 1984, quienes comunicaron el caso de dos familias en las cuales la madre y sus dos hijas se vieron afectadas.<sup>8</sup>

En un artículo se encontró referencia de que el 11% de las pacientes que concurrió a la consulta y que presentó liquen escleroso vulvar, tenía familiares con antecedentes

de LE.<sup>9</sup> Investigaciones anteriores a ese estudio revelaron asociaciones entre hermanas, gemelos y madre e hija, todos familiares de mujeres con LE, sin encontrarse casos de asociaciones entre padre e hijo, primos o abuelos.<sup>9</sup> Debido a que algunos casos familiares han mostrado un aumento en la aparición de cáncer vulvar, se sugiere que la predisposición genética está asociada a la susceptibilidad de progresar hacia la malignidad.<sup>9</sup> Un mecanismo posible es que el estrés oxidativo, el cual se ha demostrado que está involucrado en la patogénesis del LE y otros trastornos autoinmunes y malignos, puede contribuir a la esclerosis, a la autoinmunidad y a la carcinogénesis en el LE.<sup>9</sup> Los antígenos de HLA DR y DQ o sus haplotipos parecen estar implicados tanto en la susceptibilidad como en la protección del LE, pero no parecen influir en la edad de inicio, en la gravedad de la enfermedad o en la respuesta al tratamiento. Estudios anteriores han informado que el HLA-DR11, DR12 y DQ7 incrementaron su frecuencia de aparición en LE, y fue menor el aumento de DR17, DQ8 y DQ9.<sup>9,10</sup>

Recientemente se encontró mayor frecuencia de DRB1\* 12 y del haplotipo DRB1\* 12/DQB1\* 0301/04/09/010 en pacientes con LE vulvar, y una disminución de la frecuencia de DRB1\* 0301/04 y el haplotipo DRB1\* 0301/04/DQB1\* 0201/02/03, en comparación con los casos control. Los resultados sugirieron que los primeros tienen un papel en la susceptibilidad para LE, mientras que los últimos tendrían un rol en la protección contra la aparición del LE.<sup>10</sup> Esto indica una susceptibilidad genética para esta enfermedad, tal vez con un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta.<sup>9</sup>

El LE es una patología crónica progresiva, que puede cursar con períodos de remisión y recidiva.<sup>3</sup> Hay pocas publicaciones que hacen referencia al seguimiento a largo plazo.<sup>3</sup> Se sabe que dejado a su evolución suele causar alteración en la arquitectura vulvar, como por ejemplo la formación de un pseudoquiste del clítoris o el estrechamiento del introito vaginal, y con menor frecuencia se puede complicar con carcinoma epidermoide.<sup>3,11</sup>

Por lo general, la vulvodinia y la vestibulodinia permanecen a pesar de la mejoría clínica objetiva o de la resolución de las lesiones de la piel.<sup>11</sup> Otras complicaciones son: sinequia, infecciones secundarias al rascado, alteraciones sexuales y estreñimiento.<sup>4,11</sup>

Los diagnósticos diferenciales que deben plantearse son: liquen plano erosivo vulvar o formas atróficas, vitiligo, hipopigmentación posinflamatoria, morfea, liquenifica-

ción, atrofia posmenopáusica, penfigoide cicatrizal, vulvitis candidiásica atrófica, leucoplasias y herpes simple genital.<sup>4</sup>

Como tratamiento de primera línea se encuentra el clobetasol al 0,05%. También se puede emplear triamcinolona en ungüento, derivados de la vitamina A y tacrolimus tópico.<sup>12</sup> La testosterona tópica, a pesar de que se ha utilizado ampliamente en el pasado, en la actualidad no forma parte del arsenal terapéutico debido a su dudosa eficacia, a la posibilidad de causar virilización y a la falta de base científica para su uso.<sup>11</sup> Esto se corrobora en estudios realizados, donde no se observaron cambios significativos en la clínica con el uso de testosterona en aplicaciones locales al 2%.<sup>13</sup> La cirugía se utiliza en casos de malignidad y en secuelas posinflamatorias.<sup>11</sup> En caso de producirse un pseudoquistes del clítoris requiere circuncisión total o subtotal, mientras que en el estrechamiento del introito se debe considerar la cirugía si la dispareunia y las dificultades miccionales son significativas.<sup>11</sup>

Debido a las complicaciones conocidas por el uso de los corticoides, decidimos utilizar tacrolimus tópico al 0,1%, el cual no afecta la síntesis de colágeno y su uso prolongado no induce a la atrofia de piel.<sup>5</sup> Se han reportado casos en los que se asoció la aplicación de tacrolimus con picazón y sensación de quemazón, pero debido a que se resolvieron en la mayoría de ellos en alrededor de 4 semanas, no fue necesario discontinuar el tratamiento.<sup>5,14</sup> Dichas reacciones adversas no fueron referidas por nuestras pacientes.

El tacrolimus es un potente inmunosupresor y antiinflamatorio.<sup>15</sup> Inhibe competitivamente la calcineurina de los linfocitos T, lo que impide la defosforilación del factor nuclear de las células T activadas, evita la estimulación y la producción de citocinas inflamatorias, y reduce la actividad estimuladora de las células presentadoras de antígeno. La inhibición de la interleucina 2 producida por las células T es la base del mecanismo antiinflamatorio del tacrolimus.<sup>16</sup>

El período de tratamiento, según diferentes estudios, oscila entre 6 y 24 semanas, aunque en otros casos es de 12 semanas.<sup>5,14</sup> El prurito desaparece alrededor de las 6 semanas, como ocurrió en nuestros dos casos.<sup>17</sup>

En una comunicación de una paciente de 19 años de edad con LE vulvar, tratada con tacrolimus tópico al 0,1% dos veces por día por 6 meses, se logró que retomara su actividad sexual luego de 12 semanas de tratamiento y se con-

siguió la resolución clínica de las lesiones a las 16 semanas del mismo. A los 12 meses del cese de la terapia continuó asintomática y sin recurrencia clínica.<sup>17</sup>

## Conclusión

El LE es una patología progresiva, que afecta la calidad de vida de las pacientes, motivo por el cual debe tratarse y controlarse, más aún si se tiene en cuenta el riesgo de desarrollo de carcinoma epidermoide. El corticoide tópico es el tratamiento de primera elección, pero debido a la atrofia que genera su uso crónico, es conveniente emplear tacrolimus tópico, el cual presenta similares beneficios que el corticoide, pero sin sus efectos adversos.<sup>4,5</sup>

En ambos casos clínicos se realizó tratamiento con tacrolimus ungüento al 0,1%, dos veces por día durante 3 meses, y se requirió terapia de mantenimiento sólo en el caso 2, que consistió en una aplicación diaria durante 1 mes, y que luego continuó durante 2 meses más con sólo dos aplicaciones por semana.

## Bibliografía

1. Röcken M., Ghoreschi K. Morfea y liquen escleroso en Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P. et ál. *Dermatología*, 1º edición en español, Editorial Elsevier, España, 2004, 1503-1517.
2. Hengge U.R., Liqueen escleroso en Fitzpatrick T.B., Wolff K., Goldsmith L. A, Katz S. et ál. *Dermatología en Medicina General*, 7ª edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2009, 546-550.
3. Fistarol S.K, Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2013, 14: 27-47 DOI 10.1007/s40257-012-0006-4.
4. Monsálvez V., Rivera R., Vanaclocha F. Liqueen escleroso, *Actas Dermosifiliogr.*, 2010, 101: 31-38.
5. Kim G., Park H., Kim H., Kim H. et ál. Topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus, comparing genital and extragenital involvement. [En línea], *J. Dermatol.*, 2012, 39: 145-150 doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01384.X.
6. Alende O. Lesiones benignas de vulva, *Normas de Ginecología*, 2010/2011: 97-99.
7. Sandoval M.J., Quenardelle A.S, Slimel M., Colombino C.L. et ál. Liqueen escleroso y atrófico extragenital, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2011, 6: 251-254.
8. Meyrick Thomas R.H., Kennedy C.T.C. The development of lichen sclerosus et atrophicus in monozygotic twin girls, *Br. J. Dermatol.*, 1986, 114: 377-379.
9. Sherma V., McPherson T., Baldo M., Salim A. et ál. The high rate of familial lichen sclerosus suggestes a genetic contribution: an observational chort study, *JEADV*, 2010, 24: 1031-1034.

10. Gao X.H., Martin C.M.N., Winsey S., Ahmad T. *et ál.* The association between HLA DR, DQ antigens, and vulvar lichen sclerosis in the UK: HLA DRB1\*12 and its associated DRB1\*12/DQB1\*0301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulvar lichen sclerosis, and HLA DRB1\*0301/04 and its associated DRB1\*0301/04/DQB1\*0201/02/03 haplotype protects from vulvar lichen sclerosis, *J. Invest. Dermatol.*, 2005, 125: 895-899.
11. Neill S.M., Lewis F.M., Tatnall F.M., Cox N.H. British association of dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010, *Br. J. Dermatol.*, 2010, 163: 672-682.
12. LeFevre C., Hoffstetter S., Meyer S., Gavard J. Management of lichen sclerosis with triamcinolone ointment: effectiveness in reduction of patient symptom scores, *J. Low. Genit. Tract Dis.*, 2011, 15: 205-209. doi: 10.1097/LGT.0b013e31820a3b6f.
13. Sideri M., Origoni M., Spinaci L., Ferrari A. Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosis, *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1994, 46: 53-56.
14. Virgili A., Lauriola M., Mantovani L., Corazza M. Vulvar lichen sclerosis: 11 women treated with tacrolimus 0.1% ointment, *Acta Derm. Venereol.*, 2007, 87: 69-72.
15. Breuer K., Werfel T., Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurina inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2005, 6: 65-77.
16. Kelly P.A., Burckart G.J., Venkataramanan R. Tacrolimus: a new immunosuppressive agent, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 1995, 52: 1521-1535.
17. Kunstfel R., Kirnbauer R., Stingl G., Karhofer F.M. Succesfull treatment of vulvar lichen sclerosis with topical tacrolimus, *Arch. Dermatol.*, 2003, 139: 850-852.

★ | PIENSE EN... Eritema discrómico perstans | RESPUESTAS

» 1



**Acanthosis nigricans**

- Marcador cutáneo de insulinoresistencia y, en menor medida, de alteraciones genéticas y patología maligna.
- Placas aterciopeladas color marrón-gris y aspecto "sucio". Asociado con frecuencia a acrocordones.
- Distribución generalmente simétrica en pliegues (región posterolateral de cuello, axilas, ingles, pliegues abdominales), con menor frecuencia zonas cutaneomucosas.
- HP: hiperqueratosis ligera acantosis y papilomatosis.
- Tto.: de la patología de base.

» 2



**Eritema discrómico perstans (dermatosis cenicienta)**

- Hipermelanosis idiopática, adquirida, crónica.
- Mujeres, fototipo IV, 2ª década de la vida.
- Agentes ambientales (químicos o de contacto).
- Máculas azul-grisáceas, simétricas, asintomáticas en rostro, cuello, tronco, miembros.
- HP: hiperqueratosis, hiperpigmentación homogénea y vacuolización de la capa basal, infiltrado linfocitario perivascular, incontinencia de pigmento y melanóforos en dermis profunda.
- Tto. (poca eficacia): queratolíticos, GC tópicos, dapsona, retinoides, clofazimina (efecto antiinflamatorio y de camuflaje).

» 3



**Liquen plano pigmentoso inverso**

- Variante de liquen plano, benigna, con tendencia a la autorresolución.
- Máculas marrón-violáceas, asintomáticas, en zonas intertriginosas.
- No afecta anexos cutáneos ni mucosas.
- HP: epidermis atrófica con alteración vacuolar de la capa basal. En dermis papilar, infiltrado inflamatorio liquenoide, incontinencia de pigmento y presencia de melanóforos.
- Tto. (respuesta variable): GC tópicos de mediana y alta potencia, inhibidores de la calcineurina tópicos.

**Bibliografía**

1. De Witt C.A., Buescher L.S., Stone S.P. Manifestaciones cutáneas de patología interna: síndromes paraneoplásicos cutáneos. En Golsmith L.A., Katz S.I., Gilcherst B.A., Paller A.S. *et ál.* *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*, Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2014, 1880-1883.
2. Acar M., Garibay A., Granilla R. Eritema discrómico perstans, *Rev. Cent. Dermatol. Pascua*, 2012, 21: 1.
3. Heit A., Villani M., Chiovino L., Neira M. Liquen plano pigmentoso inverso. Presentación de 3 casos clínicos, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2012, 62: 106-109.