

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Vulvos pažeidimas sergant sklerozuojančia ir atrofine kerplige: etiologija,
epidemiologija, diagnostika ir pagalbos pacientėms galimybės (literatūros apžvalga)**

**Vulvar Lichen Sclerosus: Etiology, Epidemiology, Diagnostics and Management
(Literature Review)**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Agnė Urbutytė** VI kursas, 10 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas - Klinikinės medicinos instituto
Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovė

Doc. dr. Daiva Bartkevičienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovė

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas pavardė)

2023-05-12

Studento elektroninio pašto adresas

agne.urbutyte@mf.stud.vu.lt

1. SANTRAUKA

Vulvos sklerozuojanti ir atrofinė kerpligė yra lėtinė uždegiminė dermatozė, galinti sukelti vulvos randėjimą, seksualinės funkcijos sutrikimus bei bendrą gyvenimo kokybės blogėjimą. Ligos paplitimas tarp moterų siekia apie 2 proc. Dažniausiai pasitaikantys simptomai yra intensyvus vulvos niežulys, deginimo jausmas, skausmas bei dispareunija. Sunkiais atvejais progresuojantis randėjimo procesas gali sukelti žymius vulvos struktūrinius anatominius pokyčius, tokius kaip lytinių lūpų sąaugas, klitorio fimozę bei makšties įeigos susiaurėjimą. Kliniškai apžiūros metu stebimi pabalę bei atrofiški odos ir gleivinių pažeidimo plotai, išplitę į tarpvietę ir perianalinę sritį gali suformuoti ligai būdingą klasikinę „aštuonetuko“ formą. Sklerozuojančios ir atrofinės kerpligės etiologija išlieka nežinoma, tačiau daugiausia duomenų rodo, kad tai yra genetinės predispozicijos lydimas autoimuninis sutrikimas. Ligos išsivystymui taip pat įtakos turi infekcijos, hormoniniai pokyčiai, buvusios odos traumos bei nuolatinis mechaninis dirginimas. Nustatyta, kad nuo pirmųjų sklerozuojančios ir atrofinės kerpligės simptomų atsiradimo iki diagnozės patvirtinimo laikas svyruoja nuo 5 iki 15 metų. Ankstyva ligos diagnostika ir gydymas sumažina pacienčių patiriamus simptomus, gerina seksualinę funkciją, stabdo vulvos randėjimą bei mažina vulvos vėžio išsivystymo riziką. Diagnostika dažniausia remiasi nusiskundimais, apžiūra ir klinikiniais požymiais, histologinis ištyrimas rekomenduojamas jei išlieka neaiški diagnozė ar įtariami vulvos neoplastiniai pokyčiai.

Pirmos eilės vaistai vulvos sklerozuojančios ir atrofinės kerpligės gydymui yra vietiniai gliukokortikoidai, tokie kaip klobetazolio dipropionatas. Tačiau pastaruoju metu atliekama vis daugiau tyrimų, siekiančių nustatyti alternatyvių gydymo būdų efektyvumą, įskaitant trombocitais praturtintos plazmos, riebalų persodinimo, hialurono rūgšties injekcijų, frakcinio CO₂ lazerio bei fotodinaminės terapijos procedūras. Chirurginės intervencijos pagerina moterų seksualinę disfunkciją ir taikomos vulvos anatomijai atkurti, klitorio fimozei bei makšties įeigos susiaurėjimui gydyti.

Raktažodžiai: vulva, sklerozuojanti ir atrofinė kerpligė, etiopatogenezė, gydymas, kortikosteroidai, PRP, CO₂ lazeris, lipofilingas, hialurono rūgštis, fotodinaminė terapija.

2. SUMMARY

Vulvar lichen sclerosus is a chronic, inflammatory dermatosis that may lead to scarring of the vulva and sexual dysfunction. Lichen planus occurs in approximately 2% of women. Common symptoms are intense vulvar itching, burning sensation, pain and dyspareunia. In severe cases scarring can lead to anatomical changes such as clitoral phimosis, labial adhesions and vulvar introital stenosis. Vulvar lichen sclerosus clinical signs include whitening and atrophy of the skin, perianal involvement can lead to the classic “figure of eight” shape of the lesion. The aetiology is unknown, but there is an association with autoimmune disorders and genetic factors. Infections, hormonal influences, trauma and chronic irritation have been suggested as possible triggers in genetically predisposed individuals. The time from reported onset of symptoms until diagnosis may range from 5 to 15 years. Recognition and treatment of vulvar condition is important for symptom relief, sexual function, prevention of progressive vulvar scarring, and to provide surveillance for associated vulvar cancer. The diagnosis in most patients is usually made clinically, but a confirmatory biopsy is helpful in cases where there is some clinical doubt about the diagnosis and if there is any suspicion of neoplastic change.

The gold standard treatment for vulvar lichen sclerosus consists of high-potency topical corticosteroids, such as clobetasol dipropionate. In addition, there has been recent investigation of potential non-steroid-based treatments, including platelet rich plasma therapy, fat grafting, hyaluronic acid therapy and energy-based modalities such as the fractional CO₂ laser and photodynamic therapy. Surgical techniques for restoring vulvar anatomy and treating clitoral phimosis, introital stenosis lead to improved sexual dysfunction and satisfactory outcomes.

Keywords: vulva, vulvar lichen sclerosus, lichen sclerosus et atrophicus, etiopathogenesis, management, corticosteroids, PRP, CO₂ laser, lipofilling, hyaluronic acid, photodynamic therapy.

3. SANTRUMPOS

AH - Arterinė hipertenzija

ALA - Aminolevulinas

ANA - Antinukleariniai antikūnai

Anti-DNR - Antikūnai prieš dvispiralę DNR

Anti-SM - Smith antikūnai
Anti-TPO - Antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę
BAD - Britų dermatologų asociacija
CO₂ - Aglies dioksidas
EADV - Europos dermatologų ir venerologų akademija
ECM - Ekstraląstelinė matrica
FDA - JAV maisto ir vaistų administracija
FDT - Fotodinaminė terapija
GF - Augimo faktorius
GK - Gliukokortikoidai
GM-KSF - Granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius
GMP - Gleivinių membraninis pemfigoidas
HCV - Hepatito C virusas
HR - Hialurono rūgštis
IL - Interleukinas
MiR-155 - MikroRNR-155
MMP9 - Metalopeptidazė 9
PK - Plokščioji kerpligė
PRP - Trombocitais praturtinta plazma
ROS - Reaktyvios deguonies formos
SAK - Sklerozuojanti ir atrofinė kerpligė
SVF - Stromos vaskuliarinė frakcija
SRV - Sisteminė raudonoji vilkligė
Th1 - Limfocitas T helperis 1
TNF- α - Tumoro nekrozės faktorius alfa
Treg - Reguliacinis T limfocitas
VIN - Vulvos intraepitelinė neoplazija
VVKT - Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba
ŽLA - Žmogaus leukocitų antigenas
ŽPV - Žmogaus papilomos virusas

4. ĮVADAS

Sklerozuojanti ir atrofinė kerpligė (SAK) yra lėtinė abiejų lyčių odą pažeidžianti uždegiminė dermatozė. Nors SAK gali pažeisti bet kurią odos vietą, net 85-98% atvejų pažeidžia anogenitalinę sritį (1,2). Moterys SAK serga maždaug 10 kartų dažniau negu vyrai (3). Pirmą kartą liga XIX amžiaus pabaigoje Hallopeu ir Darier aprašyta kaip plokščiosios kerpligės (PK) variantas (4,5). Vulvos SAK gali sukelti vulvos randėjimą, seksualinės funkcijos sutrikimus bei bendrą gyvenimo kokybės blogėjimą (6). Ligos paplitimas tarp moterų siekia apie 2 proc., o pagrindiniai simptomai yra vulvos niežulys, skausmas, deginimo jausmas bei dispareunija (skausmingi lytiniai santykiai) (7). Nors SAK yra laikoma reta liga (8), tačiau yra viena dažniausių ligų sukeliančių vulvos niežulį bei vulvos anatominius struktūrinius pokyčius (9,10). Nepaisant to, nustatyta, kad nuo pirmųjų SAK simptomų atsiradimo iki diagnozės patvirtinimo laikas svyruoja nuo 5 iki 15 metų (6,11). Tai rodo, kad ši būklė dažnai neatpažįstama ar klaidingai nedidgnozuojama (3,11). Diagnostika dažniausia remiasi nusiskundimais, apžiūra ir klinikiniais požymiais. Histologinis ištyrimas rekomenduomas jei yra netipinių požymių, įtariama neoplazija ar vulvos SAK atspari adekvačiam gydymui (12,13).

Dažniausia SAK pažeidžia didžiąsias ir mažąsias lytines lūpas, klitorį, tačiau gali apimti visą vulvą, plisti į tarpvietę bei perianalinę sritį. Susiformuoja būdinga „aštuonetuko“ pažeidimo forma (14). Sunkiais atvejais progresuojantis randėjimo procesas gali sukelti klitorio fimozę ir makšties įeigos susiaurėjimą (15,16). Vulvos SAK gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, tačiau dažniausia išskiriami du pasireiškimo pikai, susiję su maža estrogenų koncentracija: mergaitėms iki lytinio brendimo (vidutinis amžius 7,6 m.) bei moterims perimenopauzėje ar po jos (vidutinis amžius 52,6 m.) (17,18). SAK siejama su padidėjusia vulvos vėžio rizika. Net iki 65 proc. visų karcinomų nusatoma SAK fone, o plokščialąstelinės karcinomos išsivystymo rizika sergant SAK įvairiais duomenimis siekia nuo 2-5 proc. (18–21).

Vis daugiau tyrimų rodo, kad vulvos SAK daro didelę įtaką ir neigiamai veikia pacienčių savijautą bei bendrą gyvenimo kokybę. Nuolatiniai erzinantys simptomai, lėtinė ligos eiga, seksualinė disfunkcija, struktūriniai anatominiai pokyčiai, dalinis ir/ar laikinas atsakas į gydymą bei nerimas dėl navikinio susirgimo išsivystymo rizikos - pagrindiniai su vulvos SAK sukeliama našta susiję veiksniai (22–25).

Šio apžvalginio mokslinio darbo tikslas - remiantis gairėmis bei moksliniais straipsniais išanalizuoti ir pristatyti vulvos SAK epidemiologiją, etiologiją, diagnostiką, gydymo ir pagalbos pacientėms galimybes.

Darbo uždaviniai:

- 1) Išanalizuoti ir pristatyti vulvos SAK epidemiologiją, etiologiją, diagnostikos metodus;
- 2) Išanalizuoti ir pristatyti vulvos SAK medikamentinį gydymą;
- 3) Aptarti chirurginio gydymo indikacijas ir efektyvumą;
- 4) Išanalizuoti bei pristatyti alternatyvius ir inovatyvius gydymo metodus;
- 5) Atrinkti ir išanalizuoti publikacijas, kuriose nagrinėtas trombocitais praturtintos plazmos (PRP) injekcijų veiksmingumas ir saugumas vulvos SAK gydymui.

5. METODAI IR LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKA

Literatūros apžvalgai šaltinių ieškota PubMed, Scopus, Google Scholar, VU bibliotekos duomenų bazėse. Paieškos metai neriboti. Pasirinktos tik anglų kalba paskelbtos publikacijos. Naudoti raktiniai žodžiai: lichen sclerosus, vulvar lichen sclerosus, lichen sclerosus et atrophicus, etiopathogenesis, management, corticosteroids, PRP, CO² laser, lipofilling, hyaluronic acid, photodynamic therapy.

Taip pat analizuotos Europos menopauzės ir andropauzės draugijos (EMAS), Britų dermatologų asociacijos (BAD), Europos dermatologų ir venerologų akademijos (EADV) pateiktos gairės bei rekomendacijos.

6. EPIDEMIOLOGIJA

Tikslų ligos paplitimą apskaičiuoti sunku, kadangi trečdalis ligos atvejų yra asimptomiškai taip pat pacientus sergančius SAK prižiūri skirtingų disciplinų gydytojai, pvz.: gydytojai akušeriai-ginekologai, dermatovenerologai ar pediatrai (26). Paplitimas tarp moterų siekia apie 2% ir svyruoja nuo 1 iš 30 vyresnio amžiaus moterų iki 1 iš 59 bendrai besikreipiančių į ginekologą, iki 1 iš 300 - 1000, besikreipiančių į dermatovenerologą moterų (27–29). Kaip jau minėta, ligai būdingi du pasireiškimo amžiaus pikai. Pirmasis pasireiškia mergaitėms iki lytinio brendimo ir gali tęstis arba pasiekti spontanišią remisiją, kuri siejama su menarchės pradžia (30). Kitas pikas sutinkamas moterims po menopauzės. Nors tai rodo hormoninį poveikį, pakaitinė hormonų terapija nepagerina ligos simptomų ir neapsaugo nuo jos išsivystymo. Pastebėta, kad nėštumas pagerina ligos eigą, jos sukeltus simptomus ir požymius bei gimdymas natūraliais gimdymo takais dažniausia yra įmanomas (31).

7. SIMPTOMAI

Vulvos niežulys - yra labai būdingas, bet ne patognominis ligos požymis. Dažnai moteris vargina labai įkyrus, deginantis, naktį suintensyvėjantis, užmigti trukdantis niežulys (7).

Diskomfortas išangės srityje - SAK gali apimti ne tik bet kurią genitalijų, bet ir perianalinę sritį. Tokiu atveju niežulys, diskomforto jausmas, skausmingas tuštinimasis, išangės įtrūkimai ir kraujavimas iš tiesiosios žarnos yra dažnai sutinkami simptomai. Vaikams obstipacijos gali būti vienas pirmųjų simptomų, rodančių perianalinės srities pažeidimą (32).

Dispareunija - dauguma vulvos SAK sergančių moterų patiria skausmą lytinių santykių metu. Dėl progresuojančio randėjimo ir elastingumo sumažėjimo, makšties sausumo, sumažėjusio estrogenų kiekio, pomenopauzinės vulvos atrofijos, seksualinė veikla pasunkėja ar tampa neįmanoma (33,34). Nustatyta, kad iš įvairių gyvenimo sričių vulvos SAK seksualinę funkciją paveikia labiausiai. Moterys sergančios vulvos SAK pranešė, kad net po adekvataus gydymo kurso patiria žymiai mažesnę seksualinį potraukį, susijaudinimą, prastesnę lubrikaciją bei silpnesnę orgazmą (34).

Dizurija (skausmingas šlapinimasis) - pažengusios ligos atveju mažosios lytinės lūpos nyksta, susilieja per šlaplę, gali atsirasti šlaplės sąaugų, sukeliančių apsunkintą, skausmingą šlapinimąsi (3).

8. ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Nors SAK etiologija iki galo išlieka nežinoma, tačiau daugiausia duomenų rodo, kad tai yra genetinės predispozicijos lydimas autoimuninis sutrikimas (7). Ligos atsiradimui įtakos turi:

- *Hormoniniai pokyčiai* - viena iš SAK etiologijos teorijų yra fermento 5-reduktazės vulvoje sumažėjimas. Androgenams jautrūs fibroblastai tampa atsakingi už sklerotinio audinio formavimąsi (35). Dažnesnis vulvos SAK pasireiškimo pikas mergaitėms iki lytinio brendimo bei moterims menopauzėje rodo sumažėjusios estrogenų koncentracijos svarbą ligos išsivystymo procesui (35);
- *Genetinė predispozicija* - V.Sherman ir kitų atliktame tyrime paaiškėjo, kad net 12 proc. iš 1052 SAK sergančių apklaustų pacienčių pranešė apie pirmos eilės giminaites, sergančias ta pačia liga (36);

- Imuninės sistemos ir uždegiminio atsako sutrikimas* - keli tyrimai parodė, kad 21,5 proc. SAK sergančių moterų diagnozuota dar bent viena autoimuninė liga. Dažniausios pasitaikančios yra Hašimoto tiroiditas, baltmė (vitiligo), žvynelinė (psoriazė), židininė alopecija, židininė skleroderma ir sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) (14,37,38). Taip pat pastebėta, kad SAK sergančios moterys turi sąsajų su šlapinimosi ir virškinimo sistemos sutrikimais. Vienoje studijoje iš 308 moterų 15,3% pranešė apie hiperaktyvią šlapimo pūslę, 27,9% apie įtampos tipo šlapimo nelaikymą, 32,5% apie varginančią obstipaciją, 19,5 % apie dirgliosios žarnos sindromą, 33,1% apie skydliaukės disfunkciją, 9,1% apie fibromialgiją bei 13% apie temporomandibulinio sąnario disfunkciją (39). Sutrikusi reguliacinių T limfocitų (Treg) funkcija, kurią nulemia mikroRNR-155 (miR-155) padidėjusi ekspresija, SAK patogenezėje sukelia nevaldomą limfocitų T helperių 1 (Th1) citokinių gamybą (40). Dėl to vystosi imunologinės savitolerancijos praradimas, uždegiminis procesas bei sklerozinio audinio formavimasis (41). Be to miR-155 inhibuoja antionkogenus FOXO3 ir CDKN1B, lemia padidėjusią navikinio susirgimo riziką (42). Taip pat nustatytas sklerozuojančios kerpligės ryšys su genais, reguliuojančiais žmogaus leukocitų (ŽLA) II klasės antigenus, susijusius su humoraliniu imunitetu (43,44). Moterys, sergančios SAK, turi didesnę HLA-DQ7, –DQ8, –DQ9 bei –DR12 antigenų paplitimą lyginant su kontrolinėmis grupėmis, o HLA-DR17 antigenas parodė neigiamą ryšį su sklerozuojančia ir atrofine kerplige bei galimai pasižymi apsauginėmis savybėmis ligos išsivystymo procese (8,45). Autoantikūnų prieš ekstraląstelinės matricos baltymą 1 (ECM1) nustatymas, kurie randami net 74 proc. moterims, sergančioms SAK, buvo vienas pirmųjų atradimų siekiant paaiškinti sklerozuojančios ir atrofines kerpligės patogenezę (8,45). ECM1 yra glikoproteinas, dar kitaip vadinamas „biologiniais klijuais“ epidermio ir dermos jungtyje. Autoantikūnai prieš ECM1 sutrikdo ekstraląstelinės matricos baltymo 1 prisijungimą prie metalopeptidazės 9 (MMP9), dėl ko vystoti pernelyg intensyvi kolageno sintezė, suardoma bei storėja pamatinė membrana (46,47);
- Infekcijos* - SAK nėra užkrečiama liga, tačiau tiek virusiniai, tiek bakteriniai sukėlėjai, tokie kaip Laimo ligos sukėlėjas *Borrelia burgdorferi*, žmogaus papilomos virusas (ŽPV), hepatito C virusas (HCV) yra susiję su ligos etiologija (48,49);
- Antsvoris, nutukimas, arterinė hipertenzija (AH), diabetas* - lyginant su bendra populiacija visi šie veiksniai žymiai dažniau sutinkami SAK sergančių pacientų grupėje. Tai rodo, kad metabolinis sindromas gali turėti įtakos vulvos SAK išsivystymui (50);

- *Buvusios odos traumos, nudegimai, radioterapija* - manoma, kad lėtinis dirginimas ir traumos vulvos srityje gali išprovokuoti SAK vystymąsi. SAK būdingas Koebnerio fenomenas, jis apibūdinamas kliniškai ir histologiškai ligai būdingų pakitimų atsiradimas ant sveikos praeityje traumuotos odos (51). Mechaniniai veiksniai, tokie kaip ilgalaikė trintis dėl aptemptų drabužių, lytiniai santykiai, auskarų vėrimas vulvos srityje, audinių pažeidimas gimdymo metu, radioterapija, operacijos gali paskatinti vulvos SAK išsivystymą (52–54);

9. DIAGNOSTIKA

Nustatyta, kad nuo pirmųjų SAK simptomų atsiradimo iki diagnozės patvirtinimo laikas svyruoja nuo 5 iki 15 metų (6,11). Tai rodo, kad ši būklė dažnai neatpažįstama ar klaidingai nediagnozuojama (3,11). Diagnostika dažniausia remiasi nusiskundimais, apžiūra ir klinikiniais požymiais. Nors pasitaiko ir besimptomų ligos atvejų, tačiau dažniausi nusiskundimai yra vulvos skausmas, įkyrus, intensyvus deginantis niežulys, ypač suaktyvėjantis naktį, diskomforto jausmas, skausmingas ar apsunkintas šlapinimasis bei tuštinimasis ir seksualinės funkcijos sutrikimai: dispareunija, sumažėjęs libido.

SAK gali apimti bet kurią genitalijų sritį, įskaitant didžiąsias ir mažąsias lytines lūpas, klitorį, aplinkinę odą, tarpvietę bei perianalinę sritį (34,55,56). Apžiūros metu oda ir gleivinės išsausėjusios, pabalusios, padengtos plokščiomis dramblio kaulo ar porceliano spalvos dėmėmis su hiperkeratoze, atrofinėmis zonomis ir antriniais požymiais, tokiais kaip erozijos bei išopėjimai, randėjimas, echimozės. Pažengusios ligos atveju stebimos sunykusios mažosios lytinės lūpos, klitorio fimozė, šlaplės sąugos, makšties įeigos susiaurėjimas (57–59). Makšties bei gimdos kaklelio pažeidimas SAK metu nestebimas (priešingai nei PK metu) (60).

Europos dermatologų ir venerologų akademijos (EADV) sudarytose gairėse teigiama, kad biopsija vulvos SAK patvirtinimui reikalinga ne visais atvejais (12). Histologinis ištyrimas rekomenduojamas jei yra netipinių požymių, įtariama neoplazija ar vulvos SAK atspari adekvačiam gydymui (12,13). Histologiniai požymiai priklauso nuo ligos fazės biopsijos metu, būdingiausi yra: epidermio hiperkeratozė, akantozė, epidermio atrofija, dermoje stebimas homogenizuotas kolagenas bei uždegiminis limfocitinis infiltratas (7,59,61). Vietinių kortikosteroidų vartojimas gali iškreipti tyrimo rezultatus. Medikamentus reiktų nutraukti likus 2-3 sav. iki planuojamo tyrimo. Jei histologinio ištyrimo rezultatas nespecifinis, diagnostikai ir gydymui reiktų vadovautis remiantis nusiskundimais bei klinikiniais požymiais (62).

Papildomas ištyrimas turėtų apimti bendrą ir biocheminį kraujo tyrimą, gliukozės konc. kraujyje nustatymą, antikūnų tyrimą sisteminių imuninių ligų diagnostikai (antinukleariniai (ANA), prieš DNR (anti-DNR), prieš Smith antigeną (anti-SM), antitirodiniai mikrosominiai (anti-TPO) antikūnai) bei skydliaukės funkcijos ištyrimas (63).

10. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Vulvos SAK dažnai klaidingai diagnozuojama kaip *Candida albicans* sukeltas vulvitas ar estrogenų nepakankamumo sukelta pomenopauzinė atrofija. Dėl to diagnostika gali vėluoti iki penkerių metų (50). Taip pat sutrikimą reiktų diferencijuoti su PK, lokalia skleroderma, leukoplakija, dermatitu, vitiligo, psoriaze, gleivinių membraniniu pemfigoidu (GMP) bei vulvos intaepteline neoplazija (VIN) (14,60).

Retais atvejais pasitaiko PK ir SAK persidengimo sindromas, kuris pasireiškia abiemis ligoms būdingais požymiais. Tokie atvejai dažnai susiję su plokščiųjų ląstelių hiperplazija, prastu atsaku gydymui vietiniais kortikosteroidais ir priskiriamas „komplikuotų“ SAK variantų kategorijai (64).

1 lentelė. Vulvos SAK diferencinė diagnostika (65)

Liga	Klinikinė išraiška	Pagrindiniai simptomai	Diagnostiniai ypatumai
Plokščioji kerpligė	- Makšties įeigos erozijos - Pažeidimo pakraštyje stebima tinklinė hiperkeratozė (Vikhamo strijos)	Skausmas > niežulys	- Biopsija - Kitų kūno vietų (burnos, skalpo odos, makšties) PK požymiai
Vitiligo	- Aiškiai išreikšta depigmentacija - Odos tekstūra nepakitusi	Simptomų nėra	- Ištyrimas Vudo lempa - Vitiligo požymiai kitose kūno vietose - Biopsija
Atopinis dermatitas	- Eritema +/- pleiskanojimas - Lichenifikacija	Niežulys	- Teigiama šeiminė anamnezė, provokuojantys faktoriai - Biopsija
Psoriazė	- Eritema +/- pleiskanojimas	Lengvas niežulys	- Psoriazės požymiai kitose kūno srityse - Teigiama šeiminė anamnezė

			- Biopsija
Autoimuninė pūslinė dermatozė	- Erozijos ar pūslės	Skausmas	- Biopsija/imunofluorescencija - Stebimos pūslės kitose kūno vietose
Candida infekcija	- Paraudimas	Niežulys	- Mikrobiologinis ištyrimas

11. GYDYMAS

Vulvos SAK yra lėtinė uždegiminė nepagydoma liga, spontaniškos ar nuolatinės remisijos aprašomos retai. Daugeliu atveju susirgimas reikalauja ilgalaikio stebėjimo ir gydymo. Gydymo tikslas - mažinti ligos progresavimą, varginančius simptomus (niežulį, skausmą) bei gerinti bendrą pacienčių gyvenimo kokybę (12,13).

11.1 Medikamentinis gydymas

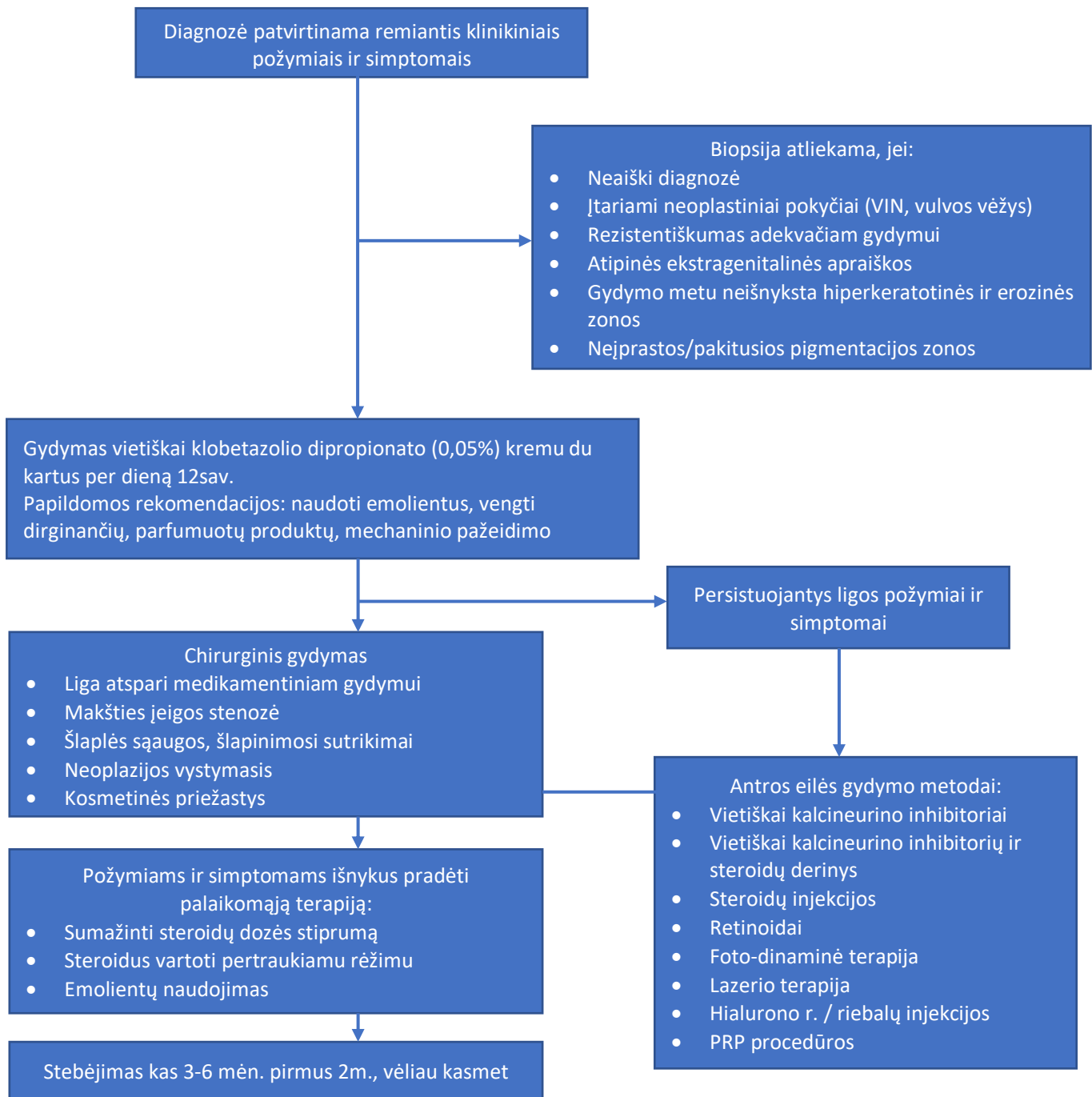
11.1.1. Vietiniai kortikosteroidai

Šiuo metu pirmos eilės vaistai vulvos SAK gydymui yra vietiniai gliukokortikoidai (GK) (13,66). Vietiniai GK sąveikauja su tarpląsteliniais gliukokortikoidų receptoriais dėl ko pasižymi priešuždegiminiu poveikiu bei indukuoja specifinius genus koduojančius signalinius baltymus, pasižyminčius imunosupresiniu poveikiu (14). GK stiprumas nustatomas vertinant steroidų sukeltą odos kraujagyslių vazokonstrikciją. Medikamentai pagal stiprumą skirstomi į 7 klases (ypač stiprūs - 1 klasė; stiprūs - 2 ir 3 klasės; vidutinio stiprumo - 4 ir 5 klasės; bei silpnai veikiantys, t.y. 6 ir 7 klasės) (67). Nors sergant kitomis lytinių organų dermatozėmis rekomenduojama vartoti silpno poveikio vietinius GK, vulvos SAK gydymui rekomenduojami ypač stiprūs ar stiprūs kortikosteroidai (68). Vietinis klobetazolio dipropionato 0,05 proc. stiprumo kremas yra laikomas auksiniu standartu vulvos SAK gydymui. Įrodyta, kad klobetazolio dipropionatas žymiai sumažina ligos sukeltus simptomus (69,70). Pradinis gydymas skiriamas trims mėnesiams. Pažeistas sritis rekomenduojama tepti vieną ar du kartus per dieną (12). Šalutiniai kortikosteroidų efektai pasitaiko retai, tačiau ilgalaikis vartojimas gali sukelti dirginimą, deginimą, sausumo jausmą bei odos atrofiją ir hipopigmentaciją (59,60).

SAK yra lėtinė liga, nutraukus gydymą simptomai linkę kartotis, todėl pagal poreikį tęsiamas palaikomasis gydymas klobetazolio dipropionato kremu (13). Siekiant išvengti simptomų pasikartojimo ir vulvos randėjimo progresavimo daugelis moterų GK terapiją tęsia

bent kartą per savaitę (71). Taip pat ilgalaikis palaikomasis gydymas siejamas su mažesniu VIN ir vulvos vėžio dažniu (72).

Suaugusiųjų vulvos SAK valdymo strategijos santrauka pateikta 1 paveiksle.



1 Pav. Suaugusiųjų SAK valdymo strategija. Parengta ir adaptuota pagal Singh N, Mishra N, Ghatage P. Treatment Options in Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. Cureus. 2021 Feb 1;13(2):e13527.

11.1.2. Kortikosteroidų injekcijos

Sustorėjusios hiperkeratotinės pažeidimo zonos dėl sunkesnės medikamentų skvarbos gali blogiau reaguoti į gydymą vietiniais kortikosteroidais. Tokiu atveju rekomenduojamas triamcinolono heksacetonido arba triamcinolono acetonido 3-jų injekcijų kas mėnesį kursas (73). Dozė priklauso nuo pažeistos odos vietos ir storio, tačiau dažniausia naudojamas 3,3-10mg/ml stiprumo triamcinolono tirpalas. Penkerius metus trukusio tyrimo metu buvo lygintas vietinės, subderminės ar kombionuotos kortikosteroidų terapijos efektyvumas. Nustatyta, kad greitesnis simptomų išnykimas ir ilgesnis laikotarpis be simptomų stebėtas pacientėms, gavusioms kortikosteroidų subdermines injekcijas arba injekcijų ir vietinių GK kombinuotą gydymą nei taikant vietinių kortikosteroidų monoterapiją (74).

11.1.3. Kalcineurino inhibitoriai

Antros eilės vaistai vulvos SAK gydymui yra kalcineurino inhibitoriai. Tai imunomodulatoriai, blokuojantys uždegiminių citokinų (interleukinų (IL) IL-3, -4, -5, granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-KSF), tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α)) sintezę ir sekreciją (13). Pimekrolimas yra gaunamas iš askomicino, natūralios medžiagos, kurią gamina *Streptomyces hygroscopicus* var. *ascomyceticus*. Prisijungęs prie citozolinio receptoriaus makrofilino-12 suformuoja kompleksą, kuris selektyviai slopina T ląstelių aktyvaciją bei uždegiminių citokinų gamybą ir išsiskyrimą (75). Žinoma, kad vietiniai takrolimas (0,1 proc.) ir pimekrolimas (1 proc.) yra efektyvūs gydant anogenitalinę SAK (13). Nors pirmieji pagerėjimo požymiai gali būti matomi jau pirmąjį gydymo mėnesį, SAK paveiktas zonas kalcineurino inhibitoriais rekomenduojama tepti tris mėnesius po du kartus per dieną (75).

Viename 12 savaičių trukmės randomizuotame tyrime dalyvavo 38 vulvos SAK sergančios pacientės. Tyrime lygintas pimekrolimo (1 proc.) kremo ir klobetazolio propionato (0,05 proc.) kremo efektyvumas. Nustatyta, kad abu medikamentai efektyviai sumažina SAK sukeltus simptomus ir histologiniame tyrime stebėtą uždegimą (76). Kituose tyrimuose stebėta, kad pimekrolimas (77) bei takrolimas (78) buvo efektyvūs pacientėms atsparioms gydymui vietiniu kortikosteroidu. JAV maisto ir vaistų administracija (FDA) paskelbė įspėjimą, dėl padidėjusios limfomos išsivystymo rizikos vartojant kalcineurino inhibitorius, tačiau aiškus ryšys su vietiška vartojamais vaistais nenustatytas (7,79,80).

11.1.4. Retinoidai

Retinoidai pasižymi priešūždegiminėmis bei hiperkeratinizaciją mažinančiomis savybėmis. Vietinio tretinoino (0,025 proc.) poveikis buvo tirtas nedidelei moterų, sergančių histologiškai patvirtinta vulvos SAK, grupei. Po 4-13 mėnesių stebėtas simptomų, makroskopinių ir histologinių charakteristikų pagerėjimas (81–83). Vartojimo metu rekomenduojama taikyti trumpo kontakto terapiją, t.y. iš pradžių gelis užtepamas, palaikomas 15 min. ir nuplaunamas. Kas 2-3 sav. vartojimo laikas ilginamas po 15 min., kol pasireiškia gydomasis poveikis (3). Dėl teratogeninio poveikio retinoidai yra kontraindikuotini nėštumo metu, taip pat gali būti susiję su vietinėmis odos reakcijomis (84).

11.1.5. Hormoninė terapija

Aštuntajame ir devintajame dešimtmečiuose SAK buvo gydoma vietiniu testosteronu (85). Gydymas sukeldavo šalutinį androgeninį poveikį: klitorio megaliją, aknę, padidėjusį veido plaukuotumą (86). 1994m. atliktas tyrimas parodė, kad gydymas testosteronu nebuvo veiksmingesnis už vazeliną ir neturėtų būti vartojamas SAK gydymui (87).

Nors manoma, kad hormoniniai pokyčiai turi įtakos ligos išsivystymui, hormoninis gydymas nesumažina simptomų ir neapsaugo nuo ligos išsivystymo. Buvo atlikti randomizuoti tyrimai, kuriuose lygintas testosterono propionato 2 proc. kremo, dihidrotestosterono 2 proc. kremo bei progesterono kremo ir placebo efektyvumas vulvos SAK gydymui (68). Nei viename iš tyrimų reikšmingas pagerėjimas nestebėtas, medikamentai nebuvo veiksmingesni nei placebo. Nors estrogenų terapija yra efektyvus pomenopauzinės vulvovaginalinės atrofijos gydymo būdas, tačiau gydymas estrogenais turėtų būti skiriamas moterims esant dispareunijai, lytinių lūpų nykimui bei epidermio atrofijai sukeltai estrogenų trūkumo, bet ne kaip pirminė vulvos SAK terapija (3).

11.1.6. Antihistamininiai vaistai

Nuolatinis vulvos niežulys gali priversti pacientes kasytis ar trinti pažeistas stritis, dėl ko dar labiau pablogėja pažeistos odos būklė. K.A. Thorstensen ir kt. parašytose SAK valdymo rekomendacijose siūloma naktinio niežulio malšinimui vartoti geriamą antihistamininį preparatą difenhidraminą (62). Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) duomenimis geriamoji vaistinio preparato difenhidramino forma Lietuvoje neregistruota, tačiau registruotas 10mg/g difenhidramino gelis (Psilo-balsam). Vietiškai vartojamas difenhidraminas sumažina niežulį ir suteikia vietinį nuskausminantį poveikį.

11.2 Chirurginis gydymas

Pažengusios ligos atveju klitorio fimozei gydyti, sąaugoms šalinti bei vulvos anatomijai atkurti gali būti taikomas chirurginis gydymas. Išsivysčius klitorio fimozei tarp klitorio ir jį gaubiančios odos gali kauptis smegma, susiformuoti klitorio pseudocista, vystytis uždegimas (88). Be to dėl klitorio fimozės sumažėja jo jautrumas, tai gali sukelti antrinę anorgazmiją (89). Moterys patiria psichologinių sunkumų, pažymi pasikeitusį moteriškumo ir seksualumo suvokimą (90). Anksčiau chirurginės intervencijos skirtos koreguoti SAK sukeltiems vulvos anatominiams pakitimams buvo kontraindikuotinos dėl galimo patologinio pooperacinio randėjimo (91). Randėjimo procesas išsivystydavo dėl Koebnerio fenomeno, t.y. ligai būdingų pakitimų atsiradimo ant sveikos praeityje traumuotos odos (51). Chirurginis gydymas buvo taikomas tik nustatius didelį laipsnio VIN ar vulvos karcinomą (31). Gydymas vietiskai veikiančiais kortikosteroidais pakeitė nusistovėjusią chirurginio gydymo taktiką. Teoriškai GK padeda išvengti pooperacinio randėjimo, todėl gali būti pasiekiami sėkmingesni pooperaciniai rezultatai (90). Vietinius steroidus rekomenduojama vartoti bent dvi savaites iki numatytos operacijos ir atnaujinti terapiją žaizdoms sugijus, maždaug praėjus dviem savaitėms po intervencijos (92). Pagrindinės chirurginės intervencijos yra makšties, mažųjų ir didžiųjų lytinių lūpų, tarpvietės plastika bei sąaugų išdalinimas (93,94).

11.3 Trombocitais praturtintos plazmos (PRP) procedūros

PRP sudaro koncentruoti trombocitai suspenduoti plazmos tirpale, kuris gaunamas centrifuguojant paciento kraują (95). Trombocitų alfa granulėse yra bioaktyvių proteinų, vadinamų augimo faktoriais (GF), kurie išsiskirdami iš trombocitų daugiausia ir yra atsakingi už regeneracines savybes. Pagrindiniai GF yra kraujagyslių endotelio GF, epidermio GF, transformuojantis GF, trombocitų kilmės GF, fibroblastų GF bei į insuliną panašus GF1. Trombocitų GF išsiskyrimas stimuliuoja fibroblastų migraciją ir proliferaciją, kolageno ir elastino sintezę ir diferenciaciją į miofibroblastus, taip pat dalyvauja uždegiminio proceso reguliavime, didina matricos metaloproteinazių ekspresiją (96–105). Dar šie augimo faktoriai skatina plaukų folikulų augimą, lipogenezę, angiogenezę bei ekstraląstelinės matricos (ECM) remodeliavimąsi (103,106–108).

Atlikus paiešką literatūros bazėse atrinktos 6 klinikinės studijos, kurios nagrinėja PRP procedūros veiksmingumą SAK gydymui. Penkiuose iš šešių apžvelgtų tyrimų įrodyta, kad PRP injekcijos panaikina ar sumažina pacientų patiriamus ligos sukeltus simptomus, odos ir gleivinių pažeidimus bei gerina seksualinę funkciją ir bendrą gyvenimo kokybę. Vienintelis

prieštaringas išvadas pateikęs placebo kontroliuojamas 2019 m. publikuotas Goldstein ir kt. tyrimas reikšmingų pokyčių po gydymo PRP injekcijomis nepastebėjo. PRP procedūros panaudojimo vulvos SAK gydymui atliktų klinikinių tyrimų apžvalgos lentelė pateikta priedų skiltyje (Priedas 1).

Įrodyta, kad PRP injekcijos turi teigiamą poveikį žaizdų gijimo, pigmentacijos sutrikimų gydymo, audinių atstatymo ir atsinaujinimo procesuose, pasižymi priešuždegiminiu poveikiu, todėl gali būti naudojamos kaip alternatyvus ir/ar papildomas vulvos SAK pacienčių simptomus mažinantis bei gyvenimo kokybę gerinantis gydymo būdas (109,110).

11.4 Lazerinė terapija

Frakcinis anglies dioksido (CO₂) lazeris yra vienas perspektyviausių ir plačiausiai dermatologijos srityje naudojamų lazerių (111). Ankstesni tyrimai parodė, kad makšties gydymas frakciniu CO₂ lazeriu skatina kolageno, elastino, kapiliarų sintezę, gleivinės remodeliavimąsi, ji tampa storesnė, elastingesnė bei reikšmingai sumažėja makšties atrofijos ir šlapimo nelaikymo sukeliama varginantys simptomai (112–114). Neseniai CO₂ lazeris buvo pasiūlytas kaip papildomas vulvos SAK gydymo būdas. Viename iš tyrimų frakcinis CO₂ lazeris naudotas 40 pacienčių sunkios, hiperkeratotinės, į didelio stiprumo steroidus nereaguojančios ligos gydymui. Lazerio pagalba buvo pasiekta remisija, o palaikomasis gydymas valdomas naudojant vietinius GK (115). Kitame 6 mėn. trukusiame randomizuotame tyrime dalyvavo 52 vulvos SAK sergančios pacientės. Jame lygintas frakcinio CO₂ lazerio ir vietinių kortikosteroidų efektyvumas. Tyrime paaiškėjo, kad gydymas frakciniu CO₂ lazeriu yra ne prastesnis nei gydymas vietiniu klobetazolio dipropionato kremu, stebėtas reikšmingas simptomų ir klinikinių požymių pagerėjimas (116).

11.5 Fotodinaminė terapija

Fotodinaminė terapija (FDT) priklauso nuo trijų komponentų sąveikos: fotosensibilizuojančių medžiagų, atitinkamo šviesos bangos ilgio ir deguonies. Fotosensibilizatoriai nukreipti į ląsteles, kurios vaidina svarbų vaidmenį uždegimo ir fibrozės procesuose. Dažniausia naudojama fotosensibilizuojanti medžiaga yra 5-aminolevulino rūgštis (5-ALA) ar jos dariniai. Reakcijos metu susiformuoja reaktyvios deguonies formos (ROS), kurios sukelia paveiktų ląstelių žūtį minimaliai veikdamos sveikus aplinkinius audinus (117). A.Prodromidou ir kt. atliktoje sisteminėje apžvalgoje išnagrinėta 11 tyrimų, kuriuose dalyvavo 337 vulvos SAK sergančios moterys, kurioms taikyta FDT. Nustatyta, kad FDT žymiai

pagerino SAK sukeliamus simptomus, nors teigiami histologinio ištyrimo duomenys buvo prieštaringi (118).

11.6 Hialurono rūgšties ir riebalų injekcijos

Per pastaruosius dešimtmečius riebalų persodinimas arba kitaip lipoaspirato injekcijos buvo pradėtos taikyti kaip naujas autologinis gydymo būdas skirtas sumažinti odos fibrozę, atsirandančią dėl fibroproliferacinių ligų ar potrauminio randėjimo proceso (119). Riebaliniame audinyje gausu kamieninių ląstelių, svarbiausios iš jų - mezenchiminės kamieninės ląstelės. Tai endotelio, riebalinių ląstelių, makrofagų ir limfocitų pirmtakai, dar vadinami stromos vaskuliarinės frakcijos ląstelėmis (SVF) (120,121). SVF ląstelės gamina ir išskiria įvairius augimo faktorius, baltymus, citokinus, kurie gali turėti imunomoduliuojantį, angiogeninį bei antifibrozinį poveikį (122–124). Iki šiol atlikti keli tyrimai, kuriuose tirtas riebalų injekcijų poveikis vulvos SAK gydymui ir pastebėta, kad riebalų injekcijos gali būti naudingos mažinant ligos simptomus bei stabdant jos progresavimą (57,125–128). Viena iš jų dalyvavo 36 vulvos SAK sergančios pacientės. Moterims priklausomai nuo klinikinės situacijos atliktos nuo 1 iki 3 riebalų persodinimo procedūros. 94 proc. pacienčių stebėta pagerėjusi odos ir gleivinių būklė, 75 proc. pacienčių pranešė apie įeigos susiaurėjimo bei klitorio fibrozės sumažėjimą, 94 proc. pacienčių visiškai išnyko kasimosi sukelti pažeidimai bei 78 proc. pacienčių išnyko SAK sukeltos porceliano spalvos dėmės (57).

Hialurono rūgštis (HR) yra pagrindinis tarpląstelinės matricos komponentas, atlieka svarbų vaidmenį dermos metabolizme, dalyvauja žaizdų gijimo ir audinių atsinaujinimo procesuose. HR injekcijos pasižymi kolageno sintezę stimuliuojančiu poveikiu, skatina ląstelių diferenciaciją ir migraciją, oda tampa pridėkinta, storesnė bei elastingesnė (129). Pastaruoju metu literatūroje pranešama apie HR injekcijų panaudojimą urogenitalinio sindromo, vulvovaginalinės atrofijos gydymui, HR injekcijomis estetiniais tikslais koreguojama gakta, mažosios bei didžiosios lytinės lūpos (130–132). Neseniai publikuotame M.Tedesco ir kt. tyrime (133) vertintas HR injekcijų efektyvumas vulvos SAK gydymui. Pacientėms į pažeistas vulvos zonas kas mėnesį atliktos trys HR injekcijų procedūros. Nustatyta, kad HR injekcijos yra saugi, pacienčių patiriamus simptomus (niežulys, skausmas, dispareunija, deginimo jausmas) mažinanti, seksualinę funkciją ir bendrą gyvenimo kokybę gerinanti minimaliai invazyvi procedūra.

12. PAPILDOMOS REKOMENDACIJOS

Dėl pažeisto odos apsauginio barjero, odos įtrūkimų, erozijų atsiranda padidėjusi bakterinių ar grybelinių infekcijų rizika. Svarbu vertinti vulvos bei makšties infekcijos požymius, esant reikalui atlikti diagnostinius testus (pvz.: mikroskopinį ištyrimą, mikrobiologinį pasėlį) bei laiku paskirti gydymą (134).

Taip pat svarbu laikytis tinkamų higienos įpročių: rekomenduojama prausimuisi rinktis neutralias, specialiai intymiai higienai pritaikytas priemones, vengti dirginančių, parfumuotų produktų, dėvėti medvilninius, šilkinius apatinius, vengti dažno ir ilgo buvimo vandenyje. Odos drėkinimui ir apsauginio barjero atstatymui naudoti raminančius bei regeneruojančius emolientus, lytinių santykiu metu rinktis intymios zonos lubrikantus, vengti vulvos sritį traumuojančios fizinės veiklos (pvz.: važinėjimosi dviračiu, jodinėjimo), galinčio sustiprinti simptomus (12,26).

13. PACIENČIŲ STEBĖJIMAS

Pradėjus gydymą klinikinis atsakas pirmą kartą įvertinamas praėjus 8-12 sav. Vėliau, kai simptomai išnyksta ir liga tampa stabili, vizitai rekomenduojami kas 6 mėnesius ar atsiradus ligos paūmėjimui (135). Taip pat būtina reguliariai stebėti dėl galimos vulvos vėžio rizikos. Naujas įtartinas, neišnykstantis pažeidimas, išopėjimas yra indikacija histologiniam ištyrimui (136).

14. IŠVADOS

- 1) Vulvos sklerozuojanti ir atrofinė kerpligė yra lėtinė uždegiminė dermatozė. Tai - genetinės predispozicijos lydimas autoimuninis sutrikimas, paplitimas tarp moterų siekia apie 2 proc., o pagrindiniai simptomai yra vulvos skausmas, įkyrus, deginantis niežulys bei dispareunija. Diagnostika remiasi nusiskundimais, apžiūra ir klinikiniais požymiais.
- 2) Pirmos eilės vaistai ligos gydymui - **stipraus poveikio** vietiniai gliukokortikoidai. Antros eilės medikamentiniam gydymui skiriamos kortikosteroidų injekcijos, vietiniai kalcineurino inhibitoriai, retinoidai, antihistamininiai vaistai.
- 3) Chirurginės intervencijos pageriną moterų seksualinę disfunkciją ir taikomos vulvos anatomijai atkurti, klitorio fimozei bei makšties įeigos susiaurėjimui gydyti.

- 4) Inovatyvūs vulvos sklerozuojančios ir atrofinės kerpligės gydymo metodai yra riebalų, hialurono rūgšties injekcijos, frakcinio CO₂ lazerio bei fotodinaminės terapijos procedūros.
- 5) Trombocitais praturtintos plazmos injekcijos gali būti efektyvus papildomas / alternatyvus ir saugus ligos gydymo metodas. Tačiau iki šiol nėra standartizuoto trombocitais praturtintos plazmos paruošimo metodo ir taikymo protokolo, klinikiniuose tyrimuose trūksta kontrolinių bei lyginamųjų grupių.

15. PASIŪLYMAI

Kadangi net penktadaliui moterų, sergančių sklerozuojančia ir atrofine kerplige, diagnozuojama dar bent viena autoimuninė liga, vertėtų atkreipti dėmesį ar pacientės neišsako tokioms ligoms kaip Hašimoto tiroiditas, skleroderma, psoriazė, sisteminė raudonoji vilkligė būdingų nusiskundimų, ar nėra šioms ligoms būdingų požymių.

Svarbu pacientės edukuoti dėl tinkamų higienos įpročių, rekomenduoti atlikti savityrą, reguliariai apžiūrėti vulvos sritį, pastebėjus naujus įtartinus pažeidimus, išopėjimus kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą. Pabrėžti, kad net asimptomės ligos metu ankstyvas ir ilgalaikis gydymas gali sumažinti komplikacijų, tokių kaip sunykusios mažosios lytinės lūpos, klitorio fimozė, šlaplės sąaugos, makšties įeigos susiaurėjimas, išsivystymo riziką. Taip pat svarbu paminėti, kad ilgalaikis palaikomasis gydymas siejamas su mažesniu vulvos intraepitelinės neoplazijos ir vulvos vėžio dažniu.

16. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Sheinis M, Selk A. Development of the Adult Vulvar Lichen Sclerosus Severity Scale-A Delphi Consensus Exercise for Item Generation. *J Low Genit Tract Dis*. 2018 Jan;22(1):66–73.
2. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P, et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol*. 2013 Mar 27;93(2):238–41.
3. Nair PA. Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus. *J Midlife Health*. 2017;8(2):55–62.
4. Hallopeau H. Du lichen plan et particulièrement de sa forme atrophique. *Ann dermat Syph*. 1887;8:790.
5. Darier J. Lichen plan sclereux. *Ann Dermatol Syph*. 1892;3:833–7.

6. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus Influence Its Prognosis? *Arch Dermatol* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2022 Oct 6];140(6). Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.140.6.702>
7. Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives. *Int J Womens Health*. 2020 Jan 15;12:11–20.
8. Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci*. 2019 Jun 2;15(7):1429–39.
9. Niamh L, Naveen S, Hazel B. Diagnosis of vulval inflammatory dermatoses: a pathological study with clinical correlation. *Int J Gynecol Pathol*. 2009 Nov;28(6):554–8.
10. Lambert J. Pruritus in Female Patients. *BioMed Research International*. 2014 Mar 10;2014:e541867.
11. Schlosser BJ, Mirowski GW. Lichen Sclerosus and Lichen Planus in Women and Girls. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2015 Mar;58(1):125.
12. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(10):e1–43.
13. Lewis F m., Tatnall F m., Velangi S s., Bunker C b., Kumar A, Brackenbury F, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(4):839–53.
14. Corazza M, Schettini N, Zedde P, Borghi A. Vulvar Lichen Sclerosus from Pathophysiology to Therapeutic Approaches: Evidence and Prospects. *Biomedicine*. 2021 Aug;9(8):950.
15. Krapf JM, Goldstein AT. Vulvar lichen sclerosus. In: *The Vulva*. 2nd ed. CRC Press; 2017.
16. Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M. Prospective Clinical and Epidemiologic Study of Vulvar Lichen Sclerosus: Analysis of Prevalence and Severity of Clinical Features, together with Historical and Demographic Associations. *DRM*. 2014;228(2):145–51.
17. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: An increasingly common problem. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001 May 1;44(5):803–6.
18. Bleeker MCG, Visser PJ, Overbeek LIH, van Beurden M, Berkhof J. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2016 Jul 31;25(8):1224–30.
19. Carli P, Cattaneo A, De Magnis A, Biggeri A, Taddei G, Giannotti B. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen sclerosus: a longitudinal cohort study. *European Journal of Cancer Prevention*. 1995;4(6):491–5.
20. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosus and risk of cancer. *International Journal of Cancer*. 2017;140(9):1998–2002.
21. Corazza M, Borghi A, Gafà R, Ghirardi C, Ferretti S. Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosus: results of a cohort study. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019;17(10):1069–71.
22. Lansdorp CA, van den Hondel KE, Korfage IJ, van Gestel MJ, van der Meijden WI. Quality of life in Dutch women with lichen sclerosus. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):787–93.

23. Felmingham C, Chan L, Doyle LW, Veysey E. The Vulval Disease Quality of Life Index in women with vulval lichen sclerosus correlates with clinician and symptom scores. *Australas J Dermatol*. 2020 May;61(2):110–8.
24. Kelekçi KH, Özyurt S, Özkan B, Karaca Ş, Karakuzu A, Bilgin İ. The Impact of Inflammatory and Infectious Diseases of Vulvar on Quality of Life. *J Menopausal Med*. 2016 Dec;22(3):131–8.
25. Sadownik LA, Koert E, Maher C, Smith KB. A Qualitative Exploration of Women’s Experiences of Living With Chronic Vulvar Dermatoses. *J Sex Med*. 2020 Sep;17(9):1740–50.
26. Monsálvez V, Rivera R, Vanaclocha F. Lichen Sclerosus. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2010 Jan 1;101(1):31–8.
27. Jones RW, Scurry J, Neill S, MacLean AB. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008 May 1;198(5):496.e1-496.e3.
28. Leibovitz A, Kaplun V, Saposhnicov N, Habet B. Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2000 Aug 1;31(1):1–4.
29. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med*. 2005 Jul 1;50(7):477–80.
30. Ridley CM. Genital lichen sclerosus (lichen sclerosus et atrophicus) in childhood and adolescence. *J R Soc Med*. 1993 Feb;86(2):69–75.
31. Neill S m., Tatnall F m., Cox N h. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *British Journal of Dermatology*. 2002;147(4):640–9.
32. Lagerstedt M, Karvinen K, Joki-Erkkilä M, Huotari-Orava R, Snellman E, Laasanen SL. Childhood lichen sclerosus--a challenge for clinicians. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):444–50.
33. Danby CS, Margesson LJ. Approach to the diagnosis and treatment of vulvar pain. *Dermatol Ther*. 2010;23(5):485–504.
34. Burrows LJ, Creasey A, Goldstein AT. The treatment of vulvar lichen sclerosus and female sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2011 Jan;8(1):219–22.
35. Marfatia Y, Surani A, Baxi R. Genital lichen sclerosus et atrophicus in females: An update. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2019;40(1):6–12.
36. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Gao X, Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(9):1031–4.
37. Bieber AK, Steuer AB, Melnick LE, Wong PW, Pomeranz MK. Autoimmune and dermatologic conditions associated with lichen sclerosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021 Jul;85(1):228–9.
38. Franic D, Iternička Z, Franić-Ivanišević M. Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenopausal woman: A case report. *Case Reports in Women’s Health*. 2018 Apr 1;18:e00062.
39. Berger MB, Damico NJ, Menees SB, Fenner DE, Haefner HK. Rates of self-reported urinary, gastrointestinal, and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit Tract Dis*. 2012 Jul 1;16(3):285–9.

40. Terlou A, Santegoets LAM, van der Meijden WI, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, et al. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosis and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3 Pt 1):658–66.
41. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:713–58.
42. Ren L, Zhao Y, Huo X, Wu X. MiR-155-5p promotes fibroblast cell proliferation and inhibits FOXO signaling pathway in vulvar lichen sclerosis by targeting FOXO3 and CDKN1B. *Gene*. 2018 May 5;653:43–50.
43. Lichen sclerosis premenarche: autoimmunity and immunogenetics - Powell - 2000 - *British Journal of Dermatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2023 Jan 6]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2133.2000.03360.x>
44. Marren P, Jell J, Charnock F m., Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosis and antigens of the HLA system. *British Journal of Dermatology*. 1995;132(2):197–203.
45. Gao XH, Barnardo MCMN, Winsey S, Ahmad T, Cook J, Agudelo JD, et al. The Association Between HLA DR, DQ Antigens, and Vulval Lichen Sclerosis in the UK: HLA DRB1*12 and its Associated DRB1*12/DQB1*0301/04/09/010 Haplotype Confers Susceptibility to Vulval Lichen Sclerosis, and HLA DRB1*0301/04 and its Associated DRB1*0301/04/DQB1*0201/02/03 Haplotype Protects from Vulval Lichen Sclerosis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005 Nov 1;125(5):895–9.
46. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):118–23.
47. Godoy CAP, Teodoro WR, Velosa APP, Garippo AL, Eher EM, Parra ER, et al. Unusual remodeling of the hyalinization band in vulval lichen sclerosis by type V collagen and ECM 1 protein. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 May;70(5):356–62.
48. Possible Role of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Infection in Lichen Sclerosis | *Dermatology* | JAMA Dermatology | JAMA Network [Internet]. [cited 2023 Feb 7]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/419698>
49. Powell J, Strauss S, Gray J, Wojnarowska F. Genital carriage of human papilloma virus (HPV) DNA in prepubertal girls with and without vulval disease. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(3):191–4.
50. Virgili A, Borghi A, Cazzaniga S, Di Landro A, Naldi L, Minghetti S, et al. New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosis: Data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(4):699–704.
51. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and Treatment of Lichen Sclerosis. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Feb 1;14(1):27–47.
52. Higgins CA, Cruickshank ME. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosis. *J Obstet Gynaecol*. 2012 Apr;32(3):271–5.
53. Gupta S, Malhotra AK, Ajith C. Lichen sclerosis: role of occlusion of the genital skin in the pathogenesis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(1):56–8.
54. De Giorgi V, Scarfi F, Silvestri F, Maida P, Venturi F, Trane L, et al. Genital piercing: A warning for the risk of vulvar lichen sclerosis. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14703.
55. Kraus CN. Vulvar Lichen Sclerosis. *JAMA Dermatology*. 2022 Sep 1;158(9):1088.

56. Yesudian PD, Sugunendran H, Bates CM, O'Mahony C. Lichen sclerosus. *Int J STD AIDS*. 2005 Jul 1;16(7):465–74.
57. Boero V, Brambilla M, Sipio E, Liverani CA, Di Martino M, Agnoli B, et al. Vulvar lichen sclerosus: A new regenerative approach through fat grafting. *Gynecologic Oncology*. 2015 Dec 1;139(3):471–5.
58. Calvisi L, Manzoni V, Sito G. Vulvar Lichen Sclerosus Treated with Platelet Rich Plasma: A New Therapeutic Option. 2020;1(1):3.
59. Singh N, Mishra N, Ghatage P. Treatment Options in Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Cureus*. 2021 Feb 1;13(2):e13527.
60. Pérez-López FR, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinouadaki I, Rees M, et al. EMAS clinical guide: vulvar lichen sclerosus in peri and postmenopausal women. *Maturitas*. 2013 Mar;74(3):279–82.
61. Regauer S, Liegl B, Reich O. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathology*. 2005;47(4):340–7.
62. Thorstensen KA, Birenbaum DL. Recognition and Management of Vulvar Dermatologic Conditions: Lichen Sclerosus, Lichen Planus, and Lichen Simplex Chronicus. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2012;57(3):260–75.
63. Neill SM, Ridley CM. Management of anogenital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Nov;26(8):637–43.
64. Clark TJ, Etherington IJ, Luesley DM. Response of vulvar lichen sclerosus and squamous cell hyperplasia to graduated topical steroids. *J Reprod Med*. 1999 Nov;44(11):958–62.
65. Kirtschig G. Lichen Sclerosus—Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 May;113(19):337–43.
66. Borghi A, Corazza M. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 22(1):99–114.
67. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940/>
68. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;2011(12):CD008240.
69. Dalziel K I., Millard P r., Wojnarowska F. The treatment of vulval lichen sclerosus with a very potent topical steroid (clobetasol Propionate 0.05%) cream. *British Journal of Dermatology*. 1991;124(5):461–4.
70. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatology*. 2015 Oct 1;151(10):1061–7.
71. Renaud-Vilmer C, Cavellier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol*. 2004 Jun;140(6):709–12.
72. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatology*. 2015 Oct 1;151(10):1061–7.
73. Mazdisnian F, Degregorio F, Mazdisnian F, Palmieri A. Intralesional injection of triamcinolone in the treatment of lichen sclerosus. *J Reprod Med*. 1999 Apr;44(4):332–4.

74. Ventolini G, Swenson KM, Galloway ML. Lichen Sclerosus: A 5-Year Follow-Up After Topical, Subdermal, or Combined Therapy. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2012 Jul;16(3):271.
75. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Jul 1;71(1):84–91.
76. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):e99-104.
77. Nissi R, Eriksen H, Risteli J, Niemimaa M. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of lichen sclerosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;63(3):151–4.
78. Luesley DM, Downey GP. Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosis. *BJOG*. 2006 Jul;113(7):832–4.
79. Dunaway S, Tyler K, Kaffenberger J. Update on treatments for erosive vulvovaginal lichen planus. *Int J Dermatol*. 2020 Mar;59(3):297–302.
80. Husein-ElAhmed H, Gieler U, Steinhoff M. Lichen planus: a comprehensive evidence-based analysis of medical treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Oct;33(10):1847–62.
81. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH, British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):672–82.
82. Bradford J, Fischer G. Surgical Division of Labial Adhesions in Vulvar Lichen Sclerosus and Lichen Planus. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2013 Jan;17(1):48.
83. Virgili A, Corazza M, Bianchi A, Mollica G, Califano A. Open study of topical 0.025% tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosis. One year of therapy. *J Reprod Med*. 1995 Sep;40(9):614–8.
84. Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, Grewal P. A Clinician's Guide to Topical Retinoids. *J Cutan Med Surg*. 2022 Jan;26(1):71–8.
85. Friedrich EG. Topical testosterone for benign vulvar dystrophy. *Obstet Gynecol*. 1971 May;37(5):677–86.
86. Joura EA, Zeisler H, Bancher-Todesca D, Sator MO, Schneider B, Gitsch G. Short-term effects of topical testosterone in vulvar lichen sclerosis. *Obstet Gynecol*. 1997 Feb;89(2):297–9.
87. Sideri M, Origoni M, Spinaci L, Ferrari A. Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994 Jul;46(1):53–6.
88. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosis : pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(2):105–25.
89. Dalziel KL. Effect of lichen sclerosis on sexual function and parturition. *J Reprod Med*. 1995 May;40(5):351–4.
90. Goldstein AT, Burrows LJ. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007 Feb 1;196(2):126.e1-126.e4.
91. Funaro D. Lichen sclerosis: a review and practical approach. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):28–37.

92. Gurumurthy M, Morah N, Gioffre G, Cruickshank ME. The surgical management of complications of vulval lichen sclerosus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012 May 1;162(1):79–82.
93. Chmel R, Nováčková M, Fait T, Zámečník L, Krejčová L, Pastor Z. Clitoral Phimosis: Effects on Female Sexual Function and Surgical Treatment Outcomes. *J Sex Med*. 2019 Feb;16(2):257–66.
94. Flynn AN, King M, Rieff M, Krapf J, Goldstein AT. Patient Satisfaction of Surgical Treatment of Clitoral Phimosis and Labial Adhesions Caused by Lichen Sclerosus. *Sexual Medicine*. 2015 Dec 1;3(4):251–5.
95. Acebes-Huerta A, Arias-Fernández T, Bernardo Á, Muñoz-Turrillas MC, Fernández-Fuertes J, Seghatchian J, et al. Platelet-derived bio-products: Classification update, applications, concerns and new perspectives. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020 Feb 1;59(1):102716.
96. Cho EB, Park GS, Park SS, Jang YJ, Kim KH, Kim KJ, et al. Effect of platelet-rich plasma on proliferation and migration in human dermal fibroblasts. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019;18(4):1105–12.
97. Devereaux J, Nurgali K, Kiatos D, Sakkal S, Apostolopoulos V. Effects of platelet-rich plasma and platelet-poor plasma on human dermal fibroblasts. *Maturitas*. 2018 Nov 1;117:34–44.
98. Wirohadidjojo YW, Budiyanto A, Soebono H. Platelet-Rich Fibrin Lysate Can Ameliorate Dysfunction of Chronically UVA-Irradiated Human Dermal Fibroblasts. *Yonsei Med J*. 2016 Sep 1;57(5):1282–5.
99. Farghali HA, AbdElKader NA, Khattab MS, AbuBakr HO. Evaluation of subcutaneous infiltration of autologous platelet-rich plasma on skin-wound healing in dogs. *Biosci Rep*. 2017 Apr 10;37(2):BSR20160503.
100. Xian LJ, Roy Chowdhury S, Bin Saim A, Bt Hj Idrus R. Concentration-dependent effect of platelet-rich plasma on keratinocyte and fibroblast wound healing. *Cytotherapy*. 2015 Mar 1;17(3):293–300.
101. Suh DH, Lee SJ, Lee JH, Kim HJ, Shin MK, Song KY. Treatment of striae distensae combined enhanced penetration platelet-rich plasma and ultrasound after plasma fractional radiofrequency. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2012 Dec 1;14(6):272–6.
102. Nonactivated versus Thrombin-Activated Platelets on Wound He... : *Plastic and Reconstructive Surgery* [Internet]. [cited 2022 Oct 21]. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2012/01000/Nonactivated_versus_Thrombin_Activated_Platelets.12.aspx
103. Sclafani AP, McCormick SA. Induction of dermal collagenesis, angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix. *Arch Facial Plast Surg*. 2012 Apr;14(2):132–6.
104. Kushida S, Kakudo N, Suzuki K, Kusumoto K. Effects of Platelet-Rich Plasma on Proliferation and Myofibroblastic Differentiation in Human Dermal Fibroblasts. *Annals of Plastic Surgery*. 2013 Aug;71(2):219–24.
105. Eshtiaghi P, Sadownik LA. Fact or Fiction? Adipose-Derived Stem Cells and Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Jan;23(1):65–70.
106. Cho JW, Kim SA, Lee KS. Platelet-rich plasma induces increased expression of G1 cell cycle regulators, type I collagen, and matrix metalloproteinase-1 in human skin fibroblasts. *International Journal of Molecular Medicine*. 2012 Jan 1;29(1):32–6.
107. Gentile P, Cole JP, Cole MA, Garcovich S, Bielli A, Scioli MG, et al. Evaluation of Not-Activated and Activated PRP in Hair Loss Treatment: Role of Growth Factor and Cytokine Concentrations Obtained by Different Collection Systems. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 14;18(2):408.

108. Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, Carrillo-Poveda JM, Cuervo-Serrato B, Peláez-Gorrea P, et al. Platelet Rich Plasma: New Insights for Cutaneous Wound Healing Management. *J Funct Biomater*. 2018 Jan 18;9(1):10.
109. Medina Garrido C, Cano García A, de la Cruz Cea L, Oreja Cuesta AB. Mid-term symptomatic relief after platelet-rich plasma infiltration in vulvar lichen sclerosus. *Arch Dermatol Res [Internet]*. 2023 Jan 19 [cited 2023 Feb 9]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02529-1>
110. White C, Brahs A, Dorton D, Witfill K. Platelet-Rich Plasma: A Comprehensive Review of Emerging Applications in Medical and Aesthetic Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021 Nov;14(11):44–57.
111. Omi T, Numano K. The Role of the CO2 Laser and Fractional CO2 Laser in Dermatology. *Laser Ther*. 2014 Mar 27;23(1):49–60.
112. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, Calligaro A, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause*. 2015 Aug;22(8):845–9.
113. Prignano F, Campolmi P, Bonan P, Ricceri F, Cannarozzo G, Troiano M, et al. Fractional CO2 laser: a novel therapeutic device upon photobiomodulation of tissue remodeling and cytokine pathway of tissue repair. *Dermatol Ther*. 2009 Nov;22 Suppl 1:S8-15.
114. Alexiades MR. Fractional Co2 Laser Treatment of the Vulva and Vagina and the Effect of Postmenopausal Duration on Efficacy. *Lasers Surg Med*. 2021 Feb;53(2):185–98.
115. Balchander D, Nyirjesy P. Fractionated CO2 Laser as Therapy in Recalcitrant Lichen Sclerosus. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2020 Apr;24(2):225.
116. Burkett LS, Siddique M, Zeymo A, Brunn EA, Gutman RE, Park AJ, et al. Clobetasol Compared With Fractionated Carbon Dioxide Laser for Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2021 Jun;137(6):968–78.
117. Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, Gold MH, Goldman MP, Lowe NJ, et al. Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide. *Dermatol Surg*. 2016 Jul;42(7):804–27.
118. Prodromidou A, Chatziioannou E, Daskalakis G, Stergios K, Pergialiotis V. Photodynamic Therapy for Vulvar Lichen Sclerosus-A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis*. 2018 Jan;22(1):58–65.
119. Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski A, van der Hulst RRWJ. Autologous fat transfer to treat fibrosis and scar-related conditions: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2020 Nov 1;73(11):2033–48.
120. Spiekman M, van Dongen JA, Willemsen JC, Hoppe DL, van der Lei B, Harmsen MC. The power of fat and its adipose-derived stromal cells: emerging concepts for fibrotic scar treatment. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2017;11(11):3220–35.
121. van Dongen JA, Stevens HP, Parvizi M, van der Lei B, Harmsen MC. The fractionation of adipose tissue procedure to obtain stromal vascular fractions for regenerative purposes. *Wound Repair Regen*. 2016 Nov;24(6):994–1003.
122. Lam MT, Nauta A, Meyer NP, Wu JC, Longaker MT. Effective delivery of stem cells using an extracellular matrix patch results in increased cell survival and proliferation and reduced scarring in skin wound healing. *Tissue Eng Part A*. 2013 Mar;19(5–6):738–47.
123. Zhang Q, Liu LN, Yong Q, Deng JC, Cao WG. Intralesional injection of adipose-derived stem cells reduces hypertrophic scarring in a rabbit ear model. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Aug 18;6(1):145.

124. Guisantes E, Fontdevila J, Rodríguez G. Autologous fat grafting for correction of unaesthetic scars. *Ann Plast Surg*. 2012 Nov;69(5):550–4.
125. Newman N, R.N NR, Newman D, Talavera-Adame D. Autologous Adipose-Derived Stem Cell Treatment for Women with Genital Lichen Sclerosus. *Gynecol Reprod Health* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2022 Sep 29];2(4). Available from: <http://www.scivisionpub.com/pdfs/autologous-adiposederived-stem-cell-treatment-for-women-with-genital-lichen-sclerosus-446.pdf>
126. Tamburino S, Lombardo GA, Tarico MS, Perrotta RE. The Role of Nanofat Grafting in Vulvar Lichen Sclerosus: A Preliminary Report. *Arch Plast Surg*. 2016 Jan;43(1):93–5.
127. Giuseppina Onesti M, Carella S, Ceccarelli S, Marchese C, Scuderi N. The Use of Human Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Physiological and Pathological Vulvar Dystrophies. *Stem Cells International*. 2016 Jan 10;2016:e2561461.
128. Almadori A, Hansen E, Boyle D, Zenner N, Swale V, Reid W, et al. Fat Grafting Improves Fibrosis and Scarring in Vulvar Lichen Sclerosus: Results From a Prospective Cohort Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Jul;24(3):305–10.
129. Keen MA. Hyaluronic Acid in Dermatology. *Skinmed*. 2017;15(6):441–8.
130. Le C, Murgia RD, Noell C, Weiss M, Weiss R. Female genitourinary treatments in aesthetics. *Clinics in Dermatology*. 2022 May 1;40(3):259–64.
131. Lorenzi FD, Mascolo E, Albani F, Sideri M. Female genital surgery. *Body Rejuvenation*. 2010;201–5.
132. Garavaglia E, Sala C, Busato M, Bellia G, Tamburlin N, Massirone A. First Use of Thermal Stabilized Hyaluronic Acid Injection in One-Year Follow-Up Patients with Genitourinary Syndrome. *Med Devices (Auckl)*. 2020;13:399–410.
133. Tedesco M, Garelli V, Elia F, Sperati F, Biondi F, Mosiello L, et al. Efficacy of injecting hybrid cooperative complexes of hyaluronic acid for the treatment of vulvar lichen sclerosus: A preliminary study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2023 Feb 1;22(2):449–57.
134. Nyirjesy P. Lichen Sclerosus and Other Conditions Mimicking Vulvovaginal Candidiasis. *Curr Infect Dis Rep*. 2002 Dec;4(6):520–4.
135. Singh N, Mishra N, Ghatage P. Treatment Options in Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Cureus* [Internet]. 2021 Feb 24 [cited 2022 Oct 4];13(2). Available from: <https://www.cureus.com/articles/49721-treatment-options-in-vulvar-lichen-sclerosus-a-scoping-review>
136. Heller DS, Day T, Allbritton JI, Scurry J, Radici G, Welch K, et al. Diagnostic Criteria for Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Aberrant Maturation. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2021 Jan;25(1):57.
137. Behnia-Willison F, Pour NR, Mohamadi B, Willison N, Rock M, Holten IW, et al. Use of Platelet-rich Plasma for Vulvovaginal Autoimmune Conditions Like Lichen Sclerosus. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. 2016 Nov;4(11):e1124.
138. Tedesco M, Pranteda G, Chichierchia G, Paolino G, Latini A, Orsini D, et al. The use of PRP (platelet-rich plasma) in patients affected by genital lichen sclerosus: clinical analysis and results. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(2):e58–9.
139. Goldstein AT, King M, Runels C, Gloth M, Pfau R. Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017 Jan 1;76(1):158–60.

140. Goldstein AT, Mitchell L, Govind V, Heller D. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosus. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019 Jun 1;80(6):1788–9.

17. PRIEDAI

Priedas 1. PRP procedūros panaudojimo vulvos SAK gydymui atliktų klinikinių tyrimų apžvalgos lentelė

Autorius, metai	Pacientų skaičius (Moterys:Vyrai)	Sklerozuojančios kerpligės tipas	Procedūrų skaičius	Sunaudotas PRP kiekis/procedūra, ml	Intervalai tarp procedūrų	Gydymo rezultatai
Behnia-Willison ir kt., 2016m.(137)	28 (M)	Vulvovaginalinė	3	DN	Antroji procedūra po 4-6sav., trečioji - praėjus 12mėn.	8/28 (28,5 %) odos pažeidimai išnyko; 15/28 (53,6 %) visiškai simptomų išnykimas*; 13/28 (46,4 %) dalinis simptomų palengvėjimas*
M. Tedesco ir kt., 2019m. (138)	31 (18M:13V)	Vulvos bei varpos	3	4ml	Visos procedūros taikytos kas 15 dienų	19/31 (62 %) simptomų palengvėjimas*; 11/31 (35 %) būklė išliko stabili; 1/31 (3 %) simptomai progresavo*
Goldstein ir kt., 2017m. (139)	12 (M)	Vulvos	2	5ml	Antroji procedūra taikyta po 6sav.	7/12 (58,3 %) biopsijoje po gydymo uždegiminis procesas sumažėjo; 5/12 (41,7 %) biopsija po gydymo nepakito arba nustatytas "minimalus" uždegimo paūmėjimas
Goldstein ir kt., 2019m. (140)	29 (M) 10-placebo, 19-PRP	Vulvos	2	5ml	Antroji procedūra taikyta po 6sav.	Reikšmingų pokyčių nepastebėta
Franic ir kt., 2018m. (38)	1 (M)	Vulvos	2	4ml ir 8ml	Antroji procedūra taikyta po 2mėn.	Simptomai išnyko*, pagerėjo ICIQ-VS (International Consultation on Incontinence Questionnaire – Vaginal Symptoms) bei FSFI (Female Sexual Function Index) klausimynų įverčiai; Biopsijose po gydymo stebėtas teigiamas histologinis atsakas

C. M. Garrido ir kt., 2023m. (109)	23 (M)	Vulvos	3	4ml	Procedūros taikytos kas 4-6 savaites	Pacientės atžymėjo simptomų palengvėjimą*
--	--------	--------	---	-----	--	--

DN - duomenys nepateikti

*Simptomai - skausmas, niežulys, deginimo jausmas, diskomfortas ir/ar dispareunija

Priedas 2. Pažyma dėl straipsnio publikavimo „Sveikatos mokslai“ žurnale

SVEIKATOS MOKSLAI

MEDICINOS MOKSLO ŽURNALAS

VIRŠULIŠKIŲ G. 16-308, LT 05100 VILNIUS, TEL. +370 612 41252, ĮMONĖS KODAS 302697782,
el. p.: sveikatosmokslai91@gmail.com

P A Ž Y M A
Dėl publikavimo žurnale „Sveikatos mokslai“
2023-05-10 Nr.003
Vilnius

Žurnalo „Sveikatos mokslai“ redakcija gavo Agnės Urbutytės, Daivos Bartkevičienės straipsnį:

TROMBOCITAIS PRATURTINTOS PLAZMOS PROCEDŪROS PANAUDOJIMAS VULVOS
SKLEROZUOJANČIOS IR ATROFINĖS KERPLIGĖS GYDYMUI

Straipsnis visiškai atitinka mokslinei medicininei publikacijai keliamus reikalavimus ir bus
publikuojamas „Sveikatos mokslų“ žurnale 2024 m. Nr.1 (sausis-vasaris).

Žurnalo „Sveikatos mokslai“
vyriausiasis redaktorius



DocuSigned by:
Zenonas Glaveckas
AC5D1B01F2E8404...