

Hiệu quả điều trị bệnh lichen xơ teo sinh dục bằng liệu pháp bôi phối hợp corticosteroid và tacrolimus

Assessing the effectiveness of treating genital lichen sclerosis by combining topical corticosteroids with tacrolimus

Hoàng Thị Hoat*,
Phạm Thị Lan**

**Bệnh viện Bạch Mai,*
***Bệnh viện Da liễu Trung ương*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh lichen xơ teo sinh dục bằng bôi phối hợp corticoid và tacrolimus. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng so sánh trước - sau điều trị. **Kết quả:** Trong tổng số 37 bệnh nhân điều trị có 5,4% mức độ nhẹ, 67,6% mức độ trung bình, 27,0% mức độ nặng. Sau 01 tháng điều trị đạt kết quả rất cao 73% bệnh nhân không còn triệu chứng. Sau 03 tháng hiệu quả trung bình 44,11% và sau 06 tháng là 53,32%. Triệu chứng cơ năng ngứa và bỏng rát cải thiện rất nhanh. **Kết luận:** Điều trị lichen xơ teo sinh dục bằng phối hợp bôi corticoid trong 01 tháng đầu và tacrolimus trong 5 tháng tiếp theo điều trị lichen xơ teo sinh dục cho hiệu quả trung bình 55,32%.

Từ khóa: Bệnh lichen xơ teo sinh dục, điều trị lichen xơ teo.

Summary

Objective: To assess the effectiveness of treating genital lichen sclerosis by combining topical corticosteroids with tacrolimus. **Subject and method:** Clinical trial compared the effectiveness before and after treatment. **Result:** In the total of 37 treated patient, we saw 5.4% were mild, 67.6% were moderate, 27.0% were severe. After 1 month, no symptoms were seen in 73% of patients. Moreover, the mean effectiveness was 44.11% and 53.32% in 3 months and 6 months, respectively. The itching and burning symptoms improved rapidly. **Conclusion:** The treatment of genital lichen sclerosis by corticosteroids in the first month and tacrolimus in the next 5 months showed the effectiveness was 55.32%.

Keywords: Treatment lichen sclerosis, genital lichen sclerosis.

1. Đặt vấn đề

Lichen sclerosis (LS) được Hallopeau miêu tả lần đầu tiên vào năm 1887 dưới dạng một biến thể teo của lichen phẳng [1]. Năm 1976, Friedrich

đã dựa vào đặc điểm mô bệnh học của bệnh và đặt tên bệnh là lichen sclerosis [2].

Năm 1971, nghiên cứu của Wallace ước tính tỷ lệ bệnh LS khoảng 0,1% đến 0,3% trong tổng số các bệnh nhân đến khám da liễu nói chung [3]. Hơn nữa, các bác sĩ không phải lúc nào cũng công nhận LS, trong khi bệnh nhân có thể không báo cáo các triệu chứng vì xấu hổ hay vì họ không có triệu chứng [4].

Ngày nhận bài: 14/10/2019, ngày chấp nhận đăng: 16/10/2019

Người phản hồi: Hoàng Thị Hoat,

Email: tshoat@gmail.com - Bệnh viện Bạch Mai

LS là một bệnh viêm da mạn tính hay gặp ở vùng hậu môn sinh dục, là nguyên nhân gây ngứa và đau cho bệnh nhân. Ở nữ giới, tổn thương có thể thành sẹo dẫn đến dính môi nhỏ, hẹp đường vào âm đạo, che lấp âm vật dẫn đến đau khi quan hệ tình dục. Nếu tổn thương ở quanh hậu môn có thể dẫn đến đau khi đại tiện, thậm chí chảy máu. Ở nam giới, LS thường xuất hiện ở thân dương vật, bao quy đầu gây chít hẹp bao quy đầu, đau khi cương dương, xuất tinh, hẹp niệu đạo, tắc nghẽn đường tiểu, khó khăn khi đi tiểu. LS ảnh hưởng trầm trọng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, đặc biệt về chức năng tình dục. Ngứa và đau có thể kéo dài dù tình trạng viêm đã được kiểm soát. Nguy cơ ung thư tế bào vảy ở vùng sinh dục đối với bệnh nhân LS là từ 4 - 5%.

Nguyên nhân gây bệnh LS còn chưa sáng tỏ. Hiện nay chưa có phương pháp nào điều trị triệt để đối với LS. Mục đích điều trị chỉ nhằm giảm triệu chứng, phòng ngừa biến chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Nhưng nếu được điều trị sớm, di chứng lâu dài như phá hủy các cấu trúc giải phẫu và tiến triển thành ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) có thể được ngăn chặn.

Năm 2003 và 2005 [5], các báo cáo trường hợp LS đầu tiên điều trị bằng tacrolimus cho kết quả rất tốt, lui bệnh đạt được ở tất cả các bệnh nhân sau 06 tuần đến 10 tháng điều trị. Tuy nhiên, hiện tại ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về điều trị bệnh LS sinh dục. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh lichen xơ teo sinh dục bằng bôi phối hợp corticoid và tacrolimus.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn: Các bệnh nhân (BN) được chẩn đoán là LS sinh dục đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

BN LS sinh dục có biểu hiện ung thư hoá.

BN có thai, cho con bú, mắc các bệnh đái tháo đường, lao, HIV...

Nhiễm nấm, nhiễm khuẩn tại sinh dục (sau khi điều trị khỏi mới đưa vào nghiên cứu).

Vật liệu nghiên cứu

Mẫu phiếu nghiên cứu, bộ câu hỏi phỏng vấn.

Hồ sơ theo dõi điều trị.

Thuốc chống ngứa: Thuốc kháng histamin.

Thuốc bôi:

Kem corticoid: Clobetasol 0,05% (dermovate 0,05%) cho người lớn; thuốc desonid (locatop 0,1%) cho trẻ em. Loại thuốc bôi này được sử dụng trong tháng đầu tiên

Mỡ tacrolimus 0,03%; 0,1% (Protopic 0,03%; 0,1%): Tuýp 10g do công ty Astellas sản xuất.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng so sánh trước - sau điều trị.

Can thiệp theo nhóm đối tượng:

Trẻ em (dưới 12 tuổi): Điều trị bằng desonid (locatop 0,1%, protopic 0,03%).

Người lớn (từ 12 tuổi trở lên): Điều trị bằng clobetasol (Demovate, protopic 0,1%).

Mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu điều trị:

Theo các kết quả nghiên cứu trước đây [6], tỷ lệ điều trị hiệu quả cho LS sinh dục bằng tacrolimus trung bình là 45%. Do vậy, cỡ mẫu (n) của nghiên cứu được ước tính dựa trên công thức tính cỡ mẫu:

$$n = (Z_{1-\alpha/2})^2 p (1-p) / (p\epsilon)^2$$

Với dự kiến tỷ lệ (p) điều trị hiệu quả cho LS sinh dục bằng tacrolimus là 45%, sai số tương đối, (p,ε) là 15% (với $\varepsilon = 30\%$); giá trị Z là 1,96 với mức ý nghĩa thống kê α là 5%. Cỡ mẫu ước tính từ công thức trên là 30 người.

Các bước tiến hành

Tiến hành điều trị và đánh giá hiệu quả điều trị:

Liệu trình điều trị: Bôi ngay tại vị trí da bị tổn thương.

Tháng thứ 1: Bôi kem corticoid ngày 01 lần vào buổi tối: Clobetasol (dermovate 0,05%) cho người lớn, desonid (locatop 0,1%) cho trẻ em.

Tháng thứ 2 và 3: Bôi mỡ tacrolimus ngày 2 lần: Protopic 0,1% cho người lớn, protopic 0,03% cho trẻ em.

Từ tháng thứ 4 đến tháng thứ 6: Bôi mỡ tacrolimus ngày 01 lần.

Nếu triệu chứng tái phát khi giảm tần suất bôi, bệnh nhân được dùng thuốc tăng số lần lên đến khi hết triệu chứng, sau đó giảm số lần bôi.

Thời gian đánh giá hiệu quả điều trị: 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng sau khi tiến hành điều trị.

Tiêu chí đánh giá:

Dựa vào mức độ giảm các triệu chứng cơ năng: Ngứa, bỏng rát, đau, đau khi quan hệ tình dục sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng điều trị.

Mỗi chỉ số về ngứa và bỏng rát và đau được bệnh nhân tự đánh giá theo thang điểm từ 0 - 3 điểm, trong đó 0: Không; 1: Ít; 2: Nhiều; 3: Rất nhiều. Như vậy, tổng điểm triệu chứng cơ năng tối đa là 09 điểm.

Dựa vào mức độ giảm các triệu chứng thực thể: Phương pháp của Günthert và cộng sự [7] được sử dụng để xác định chẩn đoán, điểm số lâm sàng được đánh giá dựa trên lâm sàng và hình ảnh của bệnh nhân về 6 đặc điểm lâm sàng: Vết trợt, dày sừng, mức độ dính, mức độ hẹp, teo. Mỗi chỉ số được nghiên cứu viên đánh giá

sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng điều trị theo thang điểm của Likert 3 điểm, cụ thể như sau:

0 điểm: Tổn thương ở mức độ không phát hiện được trên lâm sàng.

1 điểm: Tổn thương ở mức độ trung bình.

2 điểm: Tổn thương ở mức độ nặng.

Như vậy, tổng điểm triệu chứng thực thể tối đa là 12 điểm.

Cách đánh giá mức độ bệnh và kết quả điều trị:

Cách quy ước mức độ bệnh:

Mức độ nhẹ: Tổng số điểm cơ năng và thực thể < 5.

Mức độ trung bình: Tổng số điểm cơ năng và thực thể từ 5 đến 12.

Mức độ nặng: Tổng số điểm cơ năng và thực thể > 12.

Cách đánh giá kết quả điều trị:

Đáp ứng kém/không đáp ứng: Giảm < 25% trên tổng số điểm.

Đáp ứng trung bình: Điểm giảm 25 - 50% trên tổng số điểm.

Đáp ứng khá: Điểm giảm 50 - 75% trên tổng số điểm.

Đáp ứng tốt, rất tốt: Điểm giảm > 75% trên tổng số điểm.

Theo dõi các tác dụng không mong muốn như: Viêm da tiếp xúc, teo da, nhiễm nấm, nhiễm Herpes simplex, nhiễm HPV.

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Da liễu Trung ương và Khoa Da liễu, Bệnh viện Bạch Mai.

Nghiên cứu được tiến hành trong thời gian từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2018.

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý theo phương pháp phân tích thống kê trên máy vi tính sử dụng phần mềm Epilnfor, SPSS, Stata.

Các phương pháp phân tích thống kê: Sự khác biệt giữa các tỷ lệ của các biến định tính được kiểm định bằng Chi-square test, sự khác biệt giữa các giá trị trung bình của các biến định lượng được kiểm định bằng T-test và kiểm định Wilcoxon-test. Các test thống kê được kiểm định với sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Hạn chế của đề tài

Thời gian nghiên cứu ngắn nên không theo dõi được tiến triển lâu dài của bệnh.

3. Kết quả

Nghiên cứu này tập trung phân tích hiệu quả điều trị đối với 37 bệnh nhân đã tham gia đầy đủ quá trình điều trị.

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Mức độ bệnh trước điều trị					
		Nhẹ		Trung bình		Nặng	
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Giới tính	Nam (n = 3)	0	0,0	3	100,0	0	0,0
	Nữ (n = 34)	2	5,9	22	64,7	10	29,4
Nhóm tuổi	Dưới 12 tuổi (n = 11)	2	18,2	9	81,8	0	0,0
	12 đến dưới 40 (n = 10)	0	0,0	9	90,0	1	10,0
	40 đến dưới 60 (n = 11)	0	0,0	6	54,5	5	45,5
	60 trở lên (n = 5)	0	0,0	1	20,0	4	80,0
Tổng cộng (n = 37)		2	5,4	25	67,6	10	27,0

Bảng 2. So sánh giữa điểm trước điều trị và điểm sau 1 tháng điều trị

Điểm triệu chứng (tối đa)	TB điểm trước điều trị	TB điểm sau 1 tháng	Chênh lệch	W-test p*
Triệu chứng cơ năng (9)	3,16	1,35	1,811	0,000
Ngứa (3)	2,16	0,86	1,297	0,000
Bông rát (3)	0,54	0,27	0,270	0,004
Đau (3)	0,46	0,22	0,243	0,014
Triệu chứng thực thể (12)	6,32	5,00	1,324	0,000
Vết trợt (2)	1,14	0,46	0,676	0,000
Dày sừng (2)	1,78	1,46	0,324	0,003
Vết nứt (2)	0,54	0,16	0,378	0,001
Dính (2)	1,05	1,05	0	1,000
Hẹp (2)	0,89	0,89	0	1,000
Teo (2)	0,97	0,95	0,027	0,317
Tổng điểm (21)	9,49	6,35	3,135	0,000

*: p-value của kiểm định Wilcoxon-test so sánh điểm trước điều trị và điểm sau 1 tháng.

Bảng 3. So sánh giữa điểm lần khám đầu và điểm lần khám sau 6 tháng (n = 37)

Điểm triệu chứng (tối đa)	TB điểm trước điều trị	TB điểm sau 6 tháng	Chênh lệch	W-test p [†]
Triệu chứng cơ năng (9)	3,16	0,81	2,351	0,000

Ngứa (3)	2,16	0,59	1,568	0,000
Bỏng rát (3)	0,54	0,11	0,432	0,000
Đau (3)	0,46	0,11	0,351	0,004
Triệu chứng thực thể (12)	6,32	4,03	2,297	0,000
Vết trợt (2)	1,14	0,22	0,919	0,000
Dày sừng (2)	1,78	0,84	0,946	0,000
Vết nứt (2)	0,54	0,05	0,486	0,000
Dính (2)	1,05	1,05	0	1,000
Hẹp (2)	0,89	0,89	0	1,000
Teo (2)	0,97	0,95	0,027	0,317
Tổng điểm (21)	9,49	4,84	4,649	0,000

†: p-value của kiểm định Wilcoxon-test so sánh điểm khám lần đầu và sau 6 tháng.

Bảng 4. Hiệu quả đáp ứng điều trị sau 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng điều trị

		Hiệu quả điều trị		
		Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Kém	Số bệnh nhân	10	6	5
	Tỷ lệ %	27,0	16,2	13,5
Trung bình	Số bệnh nhân	15	12	13
	Tỷ lệ %	40,6	32,4	35,1
Khá	Số bệnh nhân	12	15	12
	Tỷ lệ %	32,4	40,5	32,4
Tốt	Số bệnh nhân	0	4	7
	Tỷ lệ %	0	10,8	18,9

Bảng 2 cho thấy sau 01 tháng điều trị, các triệu chứng cơ năng (ngứa, bỏng rát, đau) đều giảm một cách có ý nghĩa. Đồng thời, ba triệu chứng thực thể “vết trợt”, “dày sừng” và “vết nứt” cũng giảm một cách có ý nghĩa. Trong khi đó, ba triệu chứng thực thể “dính”, “hẹp” và “teo” hầu như không thay đổi.

Đánh giá hiệu quả sau đợt điều trị thứ hai, cho thấy các triệu chứng cơ năng (ngứa, bỏng rát, đau) không còn giảm một cách có ý nghĩa nữa (p-value > 0,05). Trong khi đó, ba triệu chứng thực thể “vết trợt”, “dày sừng” và “vết nứt” vẫn tiếp tục giảm một cách có ý nghĩa. Tuy nhiên, ba triệu chứng thực thể “dính”, “hẹp” và “teo” hoàn toàn không thay đổi.

Tổng hợp hiệu quả của toàn bộ ba đợt điều trị qua 6 tháng, Bảng 3 cũng cho thấy kết quả hoàn toàn tương tự: Các triệu chứng cơ năng (ngứa, bỏng rát, đau) và ba triệu chứng thực thể (vết trợt, dày sừng, vết nứt) đều giảm một cách

có ý nghĩa. Trong khi đó, quá trình điều trị không hề có tác động đối với ba triệu chứng thực thể “dính”, “hẹp” và “teo”.

4. Bàn luận

Trong tổng số 37 bệnh nhân điều trị có 5,4% bệnh nhân mắc bệnh mức độ nhẹ, 67,6% mức độ trung bình, 27% mức độ nặng. Cho thấy bệnh thường phát hiện ở giai đoạn muộn, đại đa phần đã có các biến chứng như teo, hẹp, dính sinh dục làm ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Do tính chất mạn tính của bệnh này, cùng với việc lo ngại tác dụng phụ khi dùng corticoid tại chỗ, thông thường các bác sỹ da liễu tránh kê cho bệnh nhân dùng kéo dài mà chỉ dùng ngắn hạn để kiểm soát đợt bùng phát của bệnh vì lo sợ tác dụng phụ. Nhưng gần đây cũng có rất nhiều bài báo cho thấy việc dùng corticoid loại mạnh, rất mạnh trong thời gian dài thậm chí trong 25 năm điều trị vừa

kiểm soát bệnh mà không gây tác dụng phụ nghiêm trọng [8].

Ngay từ những năm 1999 Maria C [9] đã có những nghiên cứu dùng corticoid loại mạnh bôi tại chỗ 02 lần/ ngày cho trẻ em cho hiệu quả tốt sau 6 - 12 tuần. Trong nghiên cứu này có đến 73% BN đáp ứng với điều trị sau 1 tháng bôi clobetasol propionate 0,05% (Dermovate 0,05%) tương đương với kết quả 71% của một thử nghiệm trên 34 phụ nữ được điều trị bằng kem corticoid tại chỗ mỗi ngày một lần trong 1 tháng. Trong nghiên cứu này cũng có 2 bệnh nhân không có cải thiện về triệu chứng ngứa do tác dụng phụ là nhiễm nấm và không tuân thủ điều trị (thỉnh thoảng ngưng lại bôi lại corticoid).

Sang tháng thứ 02 từ bôi corticoid chuyển sang bôi tacrolimus bệnh nhân cảm thấy nóng rát nhưng chỉ là tạm thời ngay sau bôi thường được giải quyết trong 01 tuần ngoài ra không có tác dụng phụ nào được báo cáo. Các báo cáo trường hợp LS đầu tiên được điều trị bằng thuốc mỡ tacrolimus 0,1% trên ba phụ nữ, ba bé gái trước tuổi dậy thì, và hai người đàn ông đã được công bố vào năm 2003 bởi Rainer Kunstfeld [5]. Lui bệnh đạt được ở tất cả các bệnh nhân sau 6 tuần đến 10 tháng điều trị. Ngoại trừ cảm giác bỏng tạm thời nhẹ ngay sau khi bôi thuốc mỡ, không có tác dụng phụ nào được báo cáo như nghiên cứu của chúng tôi.

Hiệu quả trung bình khi điều trị phối hợp corticoid và tacrolimus sau 3 tháng là 44,1% tương đồng với kết quả của báo cáo 11 phụ nữ LS âm hộ điều trị bằng thuốc mỡ tacrolimus 0,1%, 36% đạt được thuyên giảm hoàn toàn và 55% cải thiện một phần sau 3 tháng điều trị [10]. Còn sau 6 tháng là 53,3% cao hơn kết quả của Hengge và cộng sự 43% [6] có thể là do tháng đầu tiên chúng ta dùng corticoid loại mạnh bôi. Triệu chứng ngứa bỏng rất cải thiện mà không có tác dụng phụ nghiêm trọng thậm chí khi dùng theo dõi 18 tháng.

Các triệu chứng cơ năng như ngứa, bỏng rất cải thiện rất nhanh chóng trong tháng đầu tiên và giảm dần ở những tháng sau đó. Triệu chứng thực thể như vết trợt, dày sừng, vết nứt cũng giảm rõ rệt. Nhưng khi đã có tổn thương hẹp

dính cấu trúc sinh dục thì không thấy có cải thiện cho nên việc phát hiện và điều trị sớm có thể ngăn chặn được tiến triển cũng như biến chứng của bệnh.

Mặc dù hiếm gặp, phản ứng phụ thường gặp nhất được báo cáo khi dùng corticoid tại chỗ kéo dài tại vùng sinh dục bao gồm teo da, phản ứng bật bóng, nhiễm trùng nấm... Và trong nghiên cứu này có 2 bệnh nhân bị nhiễm nấm vào tháng thứ 3 do không tuân thủ điều trị và sau đó được giải quyết nhanh chóng. Do hiếm gặp các tác dụng bất lợi và hiệu quả đã được chứng minh và tính an toàn của điều trị nên corticoid hoạt lực mạnh vẫn là khuyến cáo điều trị đầu tiên cho LS sinh dục.

Bảng 4 cho thấy điều trị 01 tháng thì có 27% có hiệu quả kém, nhưng sang tháng thứ 3 đã giảm chỉ còn 16,2% còn 13,5% vào tháng thứ 6. Trong khi đáp ứng tốt ban đầu chưa có nhưng sau 3 tháng đã tăng lên 10,8% và tháng thứ 6 là 18,9%.

Sự thay đổi vị trí của các bệnh nhân từ nhóm đáp ứng ban đầu, sau 1 tháng điều trị, sang nhóm đáp ứng khác, sau 3 tháng và sau 6 tháng điều trị. Sau 1 tháng điều trị, có 10 bệnh nhân (27,0%) đáp ứng kém; 15 bệnh nhân (40,6%) đáp ứng trung bình; 12 bệnh nhân (32,4%) đáp ứng khá và không có bệnh nhân nào đáp ứng ở mức tốt. Sau 3 tháng điều trị, các bệnh nhân có xu thế chuyển lên mức đáp ứng cao hơn, chỉ còn 6 bệnh nhân ở lại đáp ứng kém; 12 bệnh nhân ở mức đáp ứng trung bình, trong khi 15 bệnh nhân ở mức đáp ứng khá và đã có 4 bệnh nhân đạt được mức đáp ứng tốt.

Sau 6 tháng điều trị, mặc dù số lượng đáp ứng ở mức tốt đã tăng lên đến 7 bệnh nhân, nhưng lại xuất hiện sự suy giảm khi có 1 bệnh nhân chuyển từ nhóm đáp ứng trung bình xuống nhóm đáp ứng kém và 2 bệnh nhân chuyển từ nhóm đáp ứng khá xuống nhóm đáp ứng trung bình do tác dụng phụ là nhiễm nấm và xuất hiện lại triệu chứng ngứa.

5. Kết luận

Bôi corticoid loại mạnh trong 01 tháng đầu và phối hợp tacrolimus trong 5 tháng tiếp theo điều trị lichen xơ teo sinh dục cho kết quả trung bình.

Triệu chứng ngứa bồng rất cải thiện rất nhanh chóng còn các biến chứng khác như dính hẹp teo không cải thiện.

Tài liệu tham khảo

1. Hallopeau H (1987) *Du lichen plan et particulièrement de sa forme atrophique: Lichen plan scléreux*. Ann. Dermatol. Syphiligr 8: 790-791.
2. Friedrich EG (1976) *Lichen sclerosus*. J. Reprod Med 17: 147-154.
3. Wallace HJ (1971) *Lichen sclerosus et atrophicus*. Trans. St. Johns. Hosp. Dermatol. Soc 57(1): 9-30.
4. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM et al (2010) *British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010*. Br J Dermatol 163: 672-682.
5. Kunstfeld, Rainer et al (2003) *Successful treatment of vulvar lichen sclerosus with topical tacrolimus*. Archives of dermatology 139(7): 850-852.
6. Hengge, Ulrich R et al (2006) *Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus*. British Journal of Dermatology 155(5): 1021-1028.
7. Günthert AR, Duclos K, Jahns BG, Krause E, Amann E, Limacher A et al (2012) *Clinical scoring system for vulvar lichen sclerosus*. J Sex Med 9: 2342-2350.
8. Howard, Matthew, and Anthony Hall (2018) *Treatment of penile lichen sclerosus with topical corticosteroids for over 25 years' duration: A case report*. SAGE open medical case reports 6: 2050313X18795047.
9. Garzon, Maria C, and Amy S Paller (1999) *Ultrapotent topical corticosteroid treatment of childhood genital lichen sclerosus*. Archives of dermatology 135(5): 525-528.
10. Virgili A, Lauriola MM, Mantovani L et al (2007) *Vulvar lichen sclerosus: 11 women treated with tacrolimus 0.1% ointment*. Acta Derm Venereol 87: 69-72.