

Diagnostiek en behandeling van lichen sclerosus

Diagnosis and treatment of lichen sclerosus

E. Ogul¹, dr. T. Rustemeyer²

Samenvatting

Lichen sclerosus (LS) is een chronische inflammatoire huidaandoening die zowel bij kinderen als volwassenen voorkomt. Het geeft genitale jeukklachten, pijn, hypopigmentatie, verlittekening en atrofie van de epidermis. Tevens is er een vergroot risico op het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinoom. Om de diagnose LS te stellen is het afnemen van een biopsie veelal niet noodzakelijk en de behandeling met ultrapotente topische corticosteroiden is de eerste keus. In dit artikel komen de aanbevelingen volgens de richtlijn *Anogenitale lichen sclerosus* van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, aan bod. (*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2014;14:69-74)

Summary

Lichen sclerosus (LS) is a chronic inflammatory condition affecting both adults and children. It causes genital itching, soreness, white plaques, destructive scarring and epidermal atrophy. There is an increased risk of squamous cell carcinoma. To establish the diagnosis a biopsy is regularly not necessary. Ultrapotent topical corticosteroids are first line for the treatment of LS. This article addresses the recommendations of the guideline 'Anogenitale Lichen Sclerosus' of the Dutch Society of Dermatology and Venereology.

Inleiding

Lichen sclerosus (LS) is een frequent voorkomende inflammatoire huidaandoening waarvan de etiologie grotendeels onbekend is. Bij mannen wordt in plaats van LS ook gesproken over balanitis xerotica obliterans (BXO). Deze huidaandoening komt zowel op kindleeftijd als volwassenen leeftijd voor, waarbij de grootste groep mogelijk door de postmenopauzale vrouwen wordt gevormd.

Het feit dat er veelal sprake is van een 'diagnostic delay' en de uiteindelijke behandeling van LS niet curatief is, maakt de relatie tussen patiënt en arts kwetsbaar. Symptomen als jeuk, pijn en genitale verlittekening staan op de voorgrond en vormen een behoorlijke invloed op de kwaliteit van leven, in het bijzonder bij het optreden van seksuele problemen. Tevens bestaat de kans op een maligne ontaarding welke een significante ziektebelasting met

zich meebrengt.

Ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering komen in dit artikel de aanbevelingen over de begeleiding en behandeling van patiënten met LS aan bod. De aanbevelingen zijn afkomstig uit de *Richtlijn Anogenitale lichen sclerosus* uit 2012 van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie,¹ waarin handvatten worden aangereikt om tot de diagnose LS te komen en een behandeling te starten. Deze richtlijn is geformuleerd door een multidisciplinaire werkgroep bestaande uit diverse specialisten van zowel academische als niet-academische centra.

Epidemiologie

Er zijn weinig onderzoeken waarin de incidentie van LS wordt onderzocht, waardoor er vooralsnog geen duidelijke

¹toentertijd co-assistent, afdeling Dermatologie Westfriesgasthuis, Hoorn. Heden arts-assistent cardiologie, TweeSteden, Tilburg. ²dermatoloog, afdeling Dermatologie-allergologie, VUmc, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: drs. E. Ogul, Afdeling interne-cardiologie, Doctor Deelenlaan 5, 5042 AD Tilburg, e-mailadres: e.ogul@tsz.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, diagnostiek, kliniek, lichen sclerosus, richtlijn

Keywords: diagnosis, guideline, lichen sclerosus, treatment

Ontvangen 12 september 2013, geaccepteerd 7 januari 2014.



Figuur 1. Hypopigmentatie en atrofie bij lichen sclerosus.

lijke cijfers zijn. Ook zijn de resultaten van meerdere studies over de prevalentie van LS niet eenduidig. De prevalentie varieert namelijk van 1:60 tot 1:1000.²⁻⁴ De prevalentie bij meisjes tussen de 2 en 16 jaar werd volgens één studie berekend op 1:900.² De vrouw-manratio's lopen uiteen van 10:1 tot 1:1.⁵⁻⁷ Zoals eerder besproken, komt LS op elke leeftijd en bij alle etnische groepen voor.

Etiologie

De oorzaak van LS is grotendeels onbekend. Hoewel het hoogstwaarschijnlijk voornamelijk voorkomt bij postmenopauzale vrouwen, zijn er geen aanwijzingen voor invloeden van hormonen als oestrogenen en androgenen gevonden. Ook zijn uit studies geen associaties met micro-organismen als humaan papillomavirus of *Borrelia burgdorferi* gebleken.⁸⁻¹⁰ Genetische factoren spelen mogelijk wel een rol. Er zijn literatuurgegevens bekend over het familiair voorkomen van LS tot 12%.¹¹ Tevens hebben immunogenetische studies een significante associatie met HLA-klasse II-antigeen DQ7 aangetoond.¹² Auto-immuniteit lijkt ook een belangrijke factor te zijn. Bij 25% van de patiënten met LS worden orgaanspecifieke antistoffen gevonden.¹³⁻¹⁸ Tevens is beschreven dat een deel van de LS-patiënten andere auto-immuunaandoeningen heeft zoals alopecia areata, vitiligo, schildklier-aandoeningen, diabetes mellitus of pernecieuze anemie.

Kliniek

LS geeft voornamelijk laesies in het anogenitale gebied en is niet overdraagbaar of besmettelijk. Bij vrouwen zijn vaak de gehele vulva en het perineum aangedaan. Indien zowel de labia als het perineum en de huid rond de anus is aangedaan, spreken we van een *figure-of-eight*.

Het klinische beeld van deze chronische huidaandoening wordt gekenmerkt door een intermitterend beloop, waarbij in de loop van de tijd klachtenvrije perioden worden afgewisseld met exacerbaties. Aangezien LS familiair kan voorkomen, is het zinvol om specifiek te vragen naar familielieden met vergelijkbare klachten. Patiënten hebben als voornaamste klacht vulvaire of perianale jeuk. De afwezigheid van jeuk sluit de diagnose echter niet uit. Tevens worden pijnklachten in de genitaalstreek, een branderig gevoel, dyspareunie en dysurie vaak als klachten benoemd. Een minder vaak voorkomende klacht is functieverlies bij mictie of bij defecatie. Door verlies van elasticiteit voelt de huid gespannen en strak aan en ontstaan er littekens. Deze littekens zijn herkenbaar door de witte verkleuring van de huid. De littekens kunnen de labia en clitoris met elkaar doen vergroeien en de introitus vaginae vernauwen waardoor geslachtsgemeenschap pijnlijk of onmogelijk wordt.

Bij het lichamelijk onderzoek is inspectie van het anogenitale gebied noodzakelijk. Bij inspectie is veelal sprake van vast aanvoelende, gehypopigmenteerde laesies met eventueel daarin erythematuze gedeelten, purpura, bullae, erosies of ulceraties. Ook kunnen er hyperkeratotische gebieden aanwezig zijn. Bij LS aan de vulva en de anus kunnen fissuren ontstaan. Een lang bestaande LS is te herkennen aan een atrofisch beeld waarbij de labia geheel verdwenen kunnen zijn (zie *Figuur 1*).

Bij mannen bevinden de laesies zich voornamelijk op de glans penis en het preputium. LS kan leiden tot verklevingen van de voorhuid en de glans penis, fimose of maetusstenose. Indien het zich uitbreidt tot in de proximale urethra, dan staan de mictieklachten op de voorgrond. In zeldzame gevallen kan LS zich uitbreiden naar de huid van de penisschacht en het scrotum.¹⁵ Zoals eerder gezegd komt LS vooral op de genitaliën voor, maar het kan in ongeveer 20% van de gevallen ook extragenitaal voorkomen. Extragenitaal betreft het meestal de romp, bovenbenen, hals en polsen. Deze laesies jeuken veelal niet en worden gekenmerkt door hyperkeratotische of atrofische maculae of plaques. In zeldzame gevallen uit LS zich ook op het hoofd of in de mond.

Het is mogelijk dat LS in maligniteit onttaardt. In het jaar 2008 zijn 320 vulvacarcinomen geregistreerd, waarvan 50% LS-gerelateerd is. Naar schatting ontwikkelt 5% van de patiënten met LS een vulvacarcinoom. Tevens is dit risico gelijk aan het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom van de penis geassocieerd met LS. Peniscarcinoom wordt voornamelijk waargenomen bij patiënten die geen circumcisie hebben ondergaan. Patiënten met

Tabel 1. Differentiaaldiagnose van peniele en vulvaire lichen sclerosse.

Aandoening	Symptomen	Diagnostische test
Lichen sclerosus	Jeuk	Eventueel stansbiopt
Lichen planus	Pijn > jeuk	Eventueel stansbiopt
Eczeem	Jeuk, anatomie intact	Eventueel stansbiopt
Eczema seborrhoicum	+/- jeuk, anatomie intact	Eventueel stansbiopt
Lichen simplex	Jeuk, anatomie intact	Eventueel stansbiopt
Psoriasis	Minder klachten (jeuk, pijn), anatomie intact	Eventueel stansbiopt
Vitiligo	Depigmentatie, geen jeuk of pijn, anatomie intact	Eventueel stansbiopt
Vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN/PIN)	Normaliter geen jeuk of pijn, anatomie intact	Stansbiopt
Recidiverende infecties (<i>Candida</i> , bacterieel)	Jeuk, anatomie intact	Kweek, KOH-preparaat
Postmenopauzale atrofie (met name vaginale atrofie)	Pijn, anatomie intact	Klinisch beeld
Fimose	Vernauwing voorhuid	Klinisch beeld
Balanitis/vulvitis van Zoon (balanitis/vulvitis plasmocellaris)	Pijn, geen jeuk	Eventueel stansbiopt
Bulleus/slijmvliespemfigoïd, pemfigus, lineaire IgA-dermatose	Blaren op huid en erosies op slijmvliezen, jeuk of pijn	Stansbiopt, directe immunofluorescentie

Bron: NVVDV¹

LS worden minstens jaarlijks gecontroleerd en hun wordt aangeraden om zelfonderzoek te verrichten. Bij verandering of toename van klachten, zoals een niet-genezende erosie of persisterende pijn, wordt aanbevolen de behandelaar te raadplegen. Patiënten met kenmerken van plaveiselcelcarcinoom dienen binnen twee weken verwezen te worden naar een dermatoloog, uroloog of gynaecoloog.

Differentiaaldiagnose

Er zijn verscheidene aandoeningen die kunnen lijken op het klinisch beeld van LS (zie *Tabel 1*). Een van de aandoeningen die met name in het beginstadium een identiek klinisch beeld, en tevens een moeilijk onderscheidbaar histologisch beeld kunnen hebben, is lichen planus (LP).

Een belangrijk verschil tussen deze aandoeningen is dat LP mucosaal kan voorkomen, zowel oraal als vaginaal, hoewel bij LS de vaginale mucosa niet is aangedaan. Ook staat bij LP de pijn op de voorgrond en bij LS de jeukklachten. Omdat deze vulvaire jeukklachten op de voorgrond staan bij LS, worden patiënten niet zelden ten onrechte behandeld voor een candida-infectie. Ook

kunnen de klinische symptomen ten onrechte aangezien worden voor seksueel misbruik. Vooral bij kinderen worden deze symptomen verward met symptomen van seksueel misbruik.¹⁹

Aanvullend onderzoek

Bij een klassieke presentatie is de diagnose goed te stellen op basis van de anamnese en het lichamelijk onderzoek. Echter wanneer er sprake is van diagnostische onzekerheid, een verdenking op neoplasie^{20,21} of bij onvoldoende resultaat van de ingestelde therapie, moet een stansbiopt uit de laesie genomen worden en moeten de bijpassende histologische kenmerken bestudeerd worden (zie *Tabel 2*, pagina 72). Een kanttekening hierbij is dat biopsiemateriaal centraal uit een ulceratie of erosie, geen zekere diagnose oplevert. Wanneer de PA geen diagnose oplevert, dan dient het klinische beeld leidend te zijn.²²

Zoals eerder besproken, blijkt auto-immuniteit een belangrijke factor te zijn. Echter het routinematig screenen op auto-immuunziekten is onnodig. Bij klinische aanwijzingen voor een auto-immuunziekte dient een serologisch onderzoek of een consult bij de endocrino-

Tabel 2. Histopathologische kenmerken.

1. Smalle atrofische epidermis
2. Intra-epidermale lymfocyten, CD8⁺-T-cellen
3. Intra-epidermaal oedeem
4. Lymfocytair infiltraat
5. Hyperkeratotische haarfollikels
6. Hydropische degeneratie van basale cellen
7. Verlies van melaninepigment

Bron: Slater et al. 2007²², Regauer 2005²³

loog dan wel immunoloog of allergoloog aangevraagd te worden. Bij een klinische verdenking op een infectie, bij verandering van het klinische beeld of in het geval van therapieresistentie moet het afnemen van een kweek overwogen worden. Eventueel kan allergieonderzoek ingezet worden bij therapieresistentie, toename van klachten na gebruik van topicale middelen of bij een atypisch ziektebeeld.

Behandeling

Zoals eerder vermeld is in principe een curatieve behandeling voor LS niet mogelijk. In het navolgende komen verschillende behandelingsmogelijkheden ter sprake. Het is belangrijk om bij elke behandeloptie de factoren die de slagingskans beïnvloeden en de factoren die per individuele patiënt verschillen, in ogenschouw te nemen.

Lokale therapie

Het vulva-epitheel is goed bestand tegen de mogelijke schadelijke effecten van corticosteroiden. Deze middelen geven snel vermindering van jeuk en pijn. Uit onderzoek is gebleken dat topicale potente en ultrapotente corticosteroiden effectief zijn bij LS.²³ Een corticosteroidhoudende zalf of crème uit klasse 4, zoals clobetasolpropionaat 0,05%, is dan ook de eerste keus bij behandeling van LS. In enkele gevallen is een klasse 3-dermatosteroid afdoende. Er is onvoldoende bewijs uit de literatuur voor minder sterk werkende corticosteroiden. Het is aan te bevelen om naast corticosteroiden tussendoor of in een fase met weinig ziekteactiviteit meerdere malen per dag vette emolliens, zoals cremor vaseline of lanette te gebruiken om de huid tegen uitdroging te beschermen. Een droge huid jeukt sneller en door het krabben kunnen volgens het koebnerfenomeen zich weer nieuwe laesies vormen.

Tevens kan door indifferente ondersteunende therapie toe te passen het gebruik van corticosteroidbevattende zalven of crèmes verminderd worden.²¹ In het behaarde gebied wordt crème verkozen boven zalf, alhoewel zalf in het algemeen effectiever is dan crème vanwege het occlusieve karakter.

Wanneer er erosies of fissuren aanwezig zijn, dan dient een toevoeging van 3% lidocaïne overwogen te worden. Afhankelijk van de ernst van de aandoening dient er een smeeregime te worden voorgeschreven. Eventueel kan een onderhoudsdosering van 1-2 maal per week overwogen worden.

Bij therapieresistente gevallen kunnen middelen als tacrolimus of pimecrolimus overwogen worden. Voordeel van deze middelen boven corticosteroiden is dat ze geen atrofie van de huid geven zoals bij langdurig corticosteroidgebruik. Helaas zijn de bijwerkingen op lange termijn nog onvoldoende bekend. Middelen als lokale testosteron- en progesteronpreparaten geven onvoldoende therapeutisch effect en worden niet aanbevolen bij de behandeling van LS.²⁴ Uit onderzoek is dan ook gebleken dat behandeling met testosteronpropionaat niet effectief is en bij vrouwen irreversibele virilisatie kan geven.

Chirurgie

Chirurgisch handelen is bij sommige patiënten met LS geïndiceerd. Hieraan moet worden gedacht indien de klachten medicamenteus niet goed onder controle te krijgen zijn, zoals bij ernstige dysurie of dyspareunie door vernauwing van de introïtus.²⁵ Medebehandeling door een seksuoloog en zo nodig door een bekkenfysiotherapeut is dan aangewezen; zij dienen preoperatief in consult te worden gevraagd.

Systemische therapie

Bij onvoldoende resultaat van de genoemde lokale therapieën of als de patiënt in aanmerking wil komen voor systemische therapie, kan het gebruik van acitretine en ciclosporine overwogen worden. De patiënt moet in dat geval doorgestuurd worden naar een gespecialiseerd centrum. Er is echter onvoldoende literatuur om deze behandeling te ondersteunen. Een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek onderzocht de werking van acitretine voor de behandeling van LS bij mannen. Uit dit onderzoek bleek dat na een follow-up tot 36 weken, de ernst van de aandoening in de acitretinegroep significant minder was dan in de controlegroep. Ook de kwaliteit van leven van de patiënten in de behandelgroep was na behandeling significant beter dan voor de behandeling. Dit betreft echter een niet goed geblindeerde studie met weinig geïnccludeerde

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Lichen sclerosus geeft als veelvoorkomende symptomen jeuk, pijn, genitale verlittekening en seksuele problemen.
2. Goede anamnese en lichamelijk onderzoek zijn veelal voldoende om de diagnose te stellen waarbij routinematig screenen op auto-immuunziekten onnodig is.
3. Corticosteroïdhoudende zalf of crème uit klasse 4 is de eerste keus bij behandeling.
4. Indien er sprake is van therapieresistentie, kunnen tacrolimus of pimecrolimus overwogen worden.
5. Chirurgisch handelen is geïndiceerd bij sommige patiënten met ernstige dysurie of dyspareunie of bij wie de klachten met medicatie niet onder controle zijn.

patiënten. Zo is er ook onvoldoende goede literatuur om behandeling met ciclosporine aan te bevelen.

Overige behandelopties

Behandeling met tretinoïne,²⁶ cryotherapie²⁷ of fotodynamische therapie (FDT)²⁸ behoren niet tot de behandelingsmogelijkheden van LS. Uit drie retrospectieve cohortstudies blijkt dat er onvoldoende betrouwbaar bewijs is voor de effectiviteit van cryotherapie bij ernstige therapieresistente vulvaire en anogenitale LS. Ook FDT wordt niet aanbevolen. FDT wordt beschouwd als een tijdrovende en pijnlijke behandeling. Tevens is er onvoldoende bewijs voor een langdurige effectiviteit. Bij LS wordt bij optredende psychoseksuele problemen de nodige hulp van een seksuoloog geadviseerd. Bijkomende problemen als een secundaire infectie, contacteczeem, vulvodynie, meatale stenose en peniele dysesthesie dienen naar behoren te worden behandeld.

Conclusie

De kwaliteit van leven van patiënten met LS in gevorderde stadia wordt vaak aangetast, voornamelijk bij het optreden van seksuele problemen. Goede communicatie tussen patiënt en behandelaar is daarom bij de diagnostiek en gerichte behandeling uiterst belangrijk. Indien nodig dient de hulp van een seksuoloog erbij gevraagd te worden. Ultrapotente corticosteroïden zijn de behandeling van eerste keus. Het is aan te raden om naast de corticosteroïden meerdere malen per dag vette emolliëns te gebruiken. Chirurgisch ingrijpen is veelal niet noodzakelijk. Bij onvoldoende resultaat van de genoemde lokale therapieën kan systemische behandeling overwogen worden, alhoewel er onvoldoende ondersteunende literatuurgegevens hierover bekend zijn.

Referenties

1. Nederlands vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVvDV). Richtlijn Anogenitale lichen sclerosus, 2012. Beschikbaar via: www.huidarts.info/documents/.
2. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:803-6.
3. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971;57:9-30.
4. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 2005;50:477-80.
5. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulval lichen sclerosus and sexual abuse are not mutually exclusive diagnoses. *BMJ* 2000;320:311.
6. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:393-416; quiz 7-8.
7. Warrington SA, de San Lázaro C. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. *Arch Dis Child* 1996;75:512-6.
8. Nieuwenhof HP van de, Kempen LC van, de Hullu JA, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2061-7.
9. Lau PW, Cook N, Andrews H, et al. Detection of human papillomavirus types in balanitis xerotica obliterans and other penile conditions. *Genitourin Med* 1995;71:228-30.
10. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papillomavirus infection. *Int J Dermatol* 2006;45:681-3.
11. Sherman V, McPherson T, Baldo M, et al. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1031-4.
12. Marren P, Yell J, Charnock FM, et al. The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol* 1995;132:197-203.

13. Cooper SM, Ali I, Baldo M, et al. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008;144:1432-5.
14. Oyama N, Chan I, Neill SM, et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003;362:118-23.
15. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007;178:2268-76.
16. Chan I, Oyama N, Neill SM, et al. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:499-504.
17. Howard A, Dean D, Cooper S, et al. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Australas J Dermatol* 2004;45:12-5.
18. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosus : pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:105-25.
19. Swerdlin A, Berkowitz C, Craft N. Cutaneous signs of child abuse. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:371-92.
20. Nieuwenhof HP van de, Massuger LF, Avoort IA van der, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer* 2009;45:851-6.
21. Simonart T, Lahaye M, Simonart JM. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. *Menopause* 2008;15:74-7.
22. Slater DN, Wagner BE. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathology* 2007;50:388-9; author reply 9-91.
23. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, et al. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD008240.
24. Sideri M, Origoni M, Spinaci L, et al. Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;46:53-6.
25. Kulkarni S, Barbagli G, Kirpekar D, et al. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. *Eur Urol* 2009;55:945-54.
26. Virgili A, Corazza M, Bianchi A, et al. Open study of topical 0.025% tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosus. One year of therapy. *J Reprod Med* 1995;40:614-8.
27. Stucker M, Grape J, Bechara FG, et al. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings. *Dermatology* 2005;210:218-22.
28. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, et al. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:343-7.
29. S Regauer, B Liegl, O Reich. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathology* 2005;47:340-7.