

Współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie genitalnego liszaja twardzinowego

Current views on the diagnosis and treatment of genital lichen sclerosis

Tomasz Pniewski, Katarzyna Smolarczyk, Joanna M. Sałkowska-Wanat, Sławomir Majewski

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2016, 103, 491–497
DOI: 10.5114/dr.2016.63841

SŁOWA KLUCZOWE:

liszaj twardzinowy, rak
kolczystokomórkowy, *balanitis
xerotica obliterans*.

KEY WORDS:

lichen sclerosis, squamous cell
carcinoma, balanitis xerotica
obliterans.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Katarzyna Smolarczyk
Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
tel.: +48 607 243 963
e-mail: ksmolarczyk@gmail.com

STRESZCZENIE

Liszaj twardzinowy (LS) jest przewlekłą chorobą zapalną skóry i błon śluzowych, która zazwyczaj zajmuje okolice zewnętrznych narządów płciowych i odbytu. Wszyscy pacjenci z objawami świądu ze strony narządów płciowych lub zmianami zanikowo-twardzinowymi w tej okolicy powinni być przynajmniej raz zbadani przez lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorób okolic anogenitalnych. Wczesne rozpoznanie i leczenie LS może zmniejszyć lub zapobiec powstawaniu bliznowacenia w obrębie zmian chorobowych. W większości przypadków rozpoznanie ustala się na podstawie charakterystycznych zmian klinicznych. Biopsje diagnostyczne powinny być wykonywane tylko w pewnych okolicznościach. Złotym standardem w leczeniu LS jest stosowanie silnych i bardzo silnych miejscowych glikokortykosteroidów, jednak łagodne i umiarkowane postaci choroby u chłopców i mężczyzn mogą być leczone zabiegowo poprzez obrzezanie. Należy zwrócić uwagę na unikanie pewnych czynników wyzwalających mogących prowokować pojawienie się zmian.

ABSTRACT

Lichen sclerosis (LS) is a chronic inflammatory disease of the skin and mucous membranes, which usually involves the genitals and anus. All patients with itchy symptoms from genitals or atrophic lesions, as well as indurations in this area, should be examined at least once by a physician experienced in the diagnosis and treatment of the diseases in the anogenital area. Early diagnosis and treatment of LS may reduce or prevent scarring within the lesion. In most cases the diagnosis is based on the typical clinical presentation. Diagnostic biopsies should be performed only under certain circumstances. The gold standard for the treatment of LS is the use of strong and very strong topical corticosteroids, but mild and moderate forms of the disease in males can be treated by surgical methods such as circumcision. It is necessary to avoid certain triggers that can cause the appearance of lesions.

WPROWADZENIE

Liszaj twardzinowy (*lichen sclerosus* – LS) to przewlekła choroba zapalna, której częstość występowania wzrasta z wiekiem. Etiologia do dzisiaj jest nieznana. W 12% LS może występować rodzinie [1]. Częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Jest to choroba częsta, ale także błędnie diagnozowana i nierozpoznawana, szczególnie w początkowym okresie. Dotychczas skuteczność leczenia LS, pomimo stosowania różnych metod, nie jest zadowalająca. Pacjenci wielokrotnie są sfrustrowani przewlekłością terapii i brakiem oczekiwanej poprawy w niezbyt odległym czasie. Szybkie włączenie właściwego leczenia istotnie wpływa na ograniczenie powierzchni zmian chorobowych oraz zmniejszenie zaburzeń funkcjonalnych narządów płciowych, co wiąże się ze zdrowiem prokreacyjnym populacji. Związek LS z ryzykiem transformacji nowotworowej w obrębie zmian chorobowych jest znany od dawna, dlatego w przypadkach szczególnie przewlekłych należy pacjentów obserwować pod kątem rozwoju raka kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC).

CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie obecnie dostępnej wiedzy na temat epidemiologii, objawów, rokowania, związku z rakiem narządów płciowych oraz współczesnych poglądów na diagnostykę i leczenie pacjentów z genitalnym LS.

OBRAZ KLINICZNY

Głównym, a u części chorych jedynym objawem początkowym jest dokuczliwy świąd o różnym nasileniu. W okresie późniejszym przedmiotowo stwierdza się płaskie plamy, porcelanowobiałe grudki



Rycina 1. Liszaj twardzinowy. Ognisko cienkiej i atroficznej błony śluzowej warg sromowych

Figure 1. Lichen sclerosus. Thin atrophic mucosa of the labia

z odcieniem kości słoniowej, które mogą zlewać się w ogniska zanikowo-twardzinowe z przewagą zaniku lub hiperkeratotyczne [2]. U 80% kobiet i 30% dziewcząt zmianom towarzyszy bliznowacenie [3] oraz objaw Koebnera [4].

U kobiet z LS początkowo nie stwierdza się zmian skórno-śluzówkowych na narządach płciowych, natomiast w okresie późniejszym u młodych kobiet pojawiają się porcelanowobiałe grudki, a u starszych kobiet zmiany grudkowe są niebieskobiałe z zaciopowanymi mieszczkami włosowymi. Liszaj twardzinowy u płci żeńskiej zajmuje skórę i błony śluzowe krocza i narządów moczowo-płciowych (ryc. 1). Zmiany mają tendencję do przechodzenia na skórę odbytu, gdzie mogą zajmować obszar w kształcie ósemki. Liszaj twardzinowy zajmuje głównie błonę śluzową warg sromowych wewnętrznych oraz skórę warg sromowych zewnętrznych, może być zajęta również lechtaczka, co niekiedy prowadzi do zrostowego sklejanie się i utraty elastyczności tych struktur, a powikłaniem może być zwężenie ujścia pochwy. U kobiet częściej niż u mężczyzn dochodzi do zajęcia okolicy okołoodbytniczej z rumieniem, atrofią skóry, towarzyszącymi nadżerkami, bliznami i szczelinami. U niektórych chorych powoduje to zwężenie odbytu, czego skutkiem są bolesne wypróżnienia z powodu szczelin oraz zaparcia, zwłaszcza u dzieci. W tych przypadkach wskazana jest dieta bogata w błonnik. Objawy podmiotowe, które kobiety często zgłaszają, to świąd, pieczenie, ból, bolesne lub mniej przyjemne stosunki seksualne oraz krwawienia ze szczelin w wyniku uszkodzenia tkanek.

Zmiany chorobowe u mężczyzn zlokalizowane są w okolicy anogenitalnej. U mężczyzn wraz z postępem choroby pojawiają się problemy z oddawaniem moczu oraz zaburzenia funkcji seksualnych. Zaobserwowano również częstsze występowanie atopowego zapalenia skóry u chłopców nieobrzezanych z objawami LS w stosunku do obrzezanych bez cech LS [5]. Liszaj twardzinowy u mężczyzn i chłopców pojawia się zwykle na żołądki i/lub na napletku. Zmiany polegają na występowaniu drobnych, niekiedy porcelanowobiałych grudek z tendencją do skupiania i zlewania się w większe obszary z cechami stwardnienia i zaniku. Mogą one powodować stulejkę (ryc. 2) lub zrosty na granicy napletka i żołądki, co przyczynia się do bolesnego oddawania moczu lub bolesnej erekcji. *Balanitis xerotica obliterans* (BXO) to nasilone zmiany stwardniałe w przebiegu LS zajmujące błonę śluzową żołądki i ujście cewki moczowej, zwykle w przypadkach długo trwającej, najczęściej nierozpoznanej choroby. *Balanitis xerotica obliterans* na skutek zmian zarostowych występujących na różnej głębokości cewki moczowej może prowadzić do zwężenia jej ujścia i następnie problemów z oddawaniem moczu.

Liszaj twardzinowy pojawia się najczęściej w dwóch przedziałach wiekowych: przed okresem pokwitania i w okresie pomenopauzalnym. U dziewczynek częstość występowania choroby oszacowano na 1 na 900, ale może to być błędne wyliczenie z powodu niewłaściwej diagnozy oraz opóźnionego ustalenia rozpoznania [6]. Średni wiek pojawienia się objawów wynosi 5 lat, natomiast średni wiek zdiagnozowania choroby to 6,7 roku [6].

Choroby autoimmunologiczne towarzyszące LS opisywano częściej u kobiet (19–54%) niż u mężczyzn (3–5%) [7–15]. U niektórych kobiet LS współwystępował z bielactwem, łysieniem plackowatym, nietolerancją glukozy czy anemią złośliwą. Choroby, które znamiennej częściej stwierdzano u pacjentów z LS, to łuszczyca i atopowe zapalenie skóry (ryc. 3). Najnowsze badania kładą jednak nacisk na wpływ innych czynników związanych ze wzrostem ryzyka zachorowania na LS [16–18]. Część autorów uważa, że miejscowy uraz i zaleganie moczu są ważnymi czynnikami wybitnie zwiększającymi możliwość wystąpienia LS [12, 19–21]. Inne stany również wpływają na zwiększenie ryzyka zapadalności na LS. Należą do nich: okres pomenopauzalny [22–24], rodzinne występowanie cukrzycy [17], cukrzyca u mężczyzn, wysoki wskaźnik masy ciała u mężczyzn, choroba wieńcowa u mężczyzn, operacja miednicy, pikantne jedzenie [18], zapalenie sromu i cewki moczowej [25]. Do czynników zmniejszających ryzyko występowania LS zalicza się: spożywanie karotenoidów [26], stosowanie barierowych metod antykoncepcji, co zmniejsza ryzyko infekcji, stosowanie progesteronu jako jedynej metody antykoncepcji, hormonalna terapia zastępcza [17].

Rozwój SCC na podłożu zmian LS w okolicy narządów płciowych opisywany był wielokrotnie zarówno u kobiet, jak i mężczyzn (ryc. 4). Zmiany, zwłaszcza na sromie, predysponują do rozwoju rzadziej występującego raka brodawkowego sromu [27]. Ryzyko rozwoju SCC narządów płciowych u pacjentów z LS szacuje się na 4–5% w ciągu życia [4, 28, 29]. W 10-letnim, wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w grupie 130 mężczyzn z genitalnym LS histopatologiczne zmiany odpowiadające SCC stwierdzono u 8 pacjentów, raka brodawkowego u 2, a erytroplazję Queyrata w 1 przypadku [30]. Rak kolczystokomórkowy nie był związany z pozagenitalną lokalizacją zmian.

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie LS w większości przypadków ustala się na podstawie typowego obrazu klinicznego, co jest zgodne z obecnymi zaleceniami. Biopsję diagnostyczną wykonuje się, gdy kliniczna diagnoza jest niepewna, leczenie pierwszego rzutu nie przy-



Rycina 2. Stulejka w przebiegu liszaja twardzinowego

Figure 2. Phimosis in the course of lichen sclerosus



Rycina 3. Liszaj twardzinowy pęcherzowy współistniejący z wysypkiem kontaktowym

Figure 3. Bullous lichen sclerosus coexisting with contact dermatitis



Rycina 4. Rak kolczystokomórkowy prącia na podłożu zmian typu liszaja twardzinowego

Figure 4. Squamous cell carcinoma of the penis in the course of lichen sclerosus

nosi spodziewanych rezultatów lub podejrzewamy zmianę nowotworową. Regułą jest, że ze względu na inwazyjność zabiegu powinniśmy udokumen-

tować powód, dla którego biopsja diagnostyczna została wykonana. Obraz histopatologiczny jest typowy i charakteryzuje się hiperkeratozą, naciekami z komórek jednojądrowych w skórze właściwej, hialinizacją kolagenu, degradacją elastyny i obrzękiem podścieliska.

RÓŻNICOWANIE

W rozpoznaniu różnicowym LS należy brać pod uwagę zmiany na błonach śluzowych narządów płciowych w przebiegu kilku jednostek chorobowych.

Zmiany zbliżone do LS można obserwować w liszaju płaskim, szczególnie w odmianie pęcherzowej lub nadżerkowej zajmującej tylko błony śluzowe.

W przypadku bielactwa różnicujący jest brak cech zaniku oraz stwardnienia zmian bielactwych. Ogniska są bardzo dobrze odgraniczone, a powierzchnia zmian jest niezmieniona. Różnicowanie LS i bielactwa nabytego może stwarzać kłopoty szczególnie u dzieci.

Zakażenia drożdżakowe powodują białe lub kremowe naloty, które można łatwo usunąć. Badanie mikologiczne decyduje o rozpoznaniu.

W przypadku łuszczycy decyduje pozapłciowa typowa lokalizacja zmian i wywiad rodzinny.

Kontaktowe zapalenie skóry może się nakładać na zmiany LS, wówczas rozpoznanie może być trudniejsze.

Choroba Bowena i choroba Pageta mogą mieć obraz zbliżony do LS. Występują wówczas lekko uniesione i stwardniałe zmiany podobne do rogowacenia białego. W *bowenoid papulosis* przeważają płaskie zmiany grudkowe, często o ciemniejszym zabarwieniu.

Zmiany dysplastyczne różnego stopnia PIN (ang. *penile intraepithelial neoplasia*), VIN (ang. *vulvar intraepithelial neoplasia*) oraz SCC mogą wykazywać cechy kliniczne przypominające LS. W tych przypadkach, jeżeli diagnoza jest wątpliwa, wskazane jest wykonanie badania histopatologicznego.

Plazmocytowe zapalenie sromu (*vulvitis plasmacellularis Zoon*) to zmiany plamiste, rumieniowe, błyszczące, nieregularne, dobrze odgraniczone, zlokalizowane na błonie śluzowej przedsionka pochwy. Plazmocytowe zapalenie żołądki (*balanitis plasmacellularis Zoon*) to zmiana zwykle pojedyncza, lśniąca, gładka, koloru czerwobrunatnego o powierzchni porównywanej z nie całkiem wyschniętą politurą. Zlokalizowana jest na błonie śluzowej żołądki. W obrębie zmiany mogą się pojawić małe czerwone plamki lub nadżerki.

W różnicowaniu z kłykcinami płaskimi w przebiegu kiły drugiego okresu wczesnej nawrotowej rozstrzygający jest wynik badania serologicznego.

W zespole Reitera, który jest powikłaniem nierzęzączkowego zapalenia cewki moczowej (NGU), pojawiają się zmiany rumieniowe i nadżerkowe na

błonach śluzowych narządów płciowych mogące przypominać LS. Zmiany te określa się mianem *vulvitis circinata* u kobiet oraz *balanitis circinata* u mężczyzn. Pomocne jest stwierdzenie współistniejących innych objawów zespołu Reitera oraz badanie bakteriologiczne patogenów z kręgu NGU.

Zdarza się, że niektóre ogniska LS w lokalizacji pozapłciowej mają cechy zbliżone do twardziny ograniczonej (*morphea*), która różni się obecnością obwódki zapalnej (ang. *lilac ring*), niezajmowaniem okolic płciowych oraz obrazem histopatologicznym [2].

W przebiegu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft vs. host disease* – GVHD) w obrębie narządów płciowych mogą się pojawiać zmiany nadżerkowe i owrzodzenia. U kobiet może dojść do zbliźnowacenia pochwy i jej zwężenia. Objawy choroby pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych 3 lat po przeszczepie, zwykle między 3. a 14. miesiącem po transplantacji.

WYTYCZNE DOTYCZĄCE LECZENIA

Do tej pory nie opublikowano polskich wytycznych dotyczących leczenia LS. Przedstawione poniżej metody terapeutyczne opierają się na danych opublikowanych w 2015 roku, które są podsumowaniem najbardziej aktualnej wiedzy medycznej [31].

Leczenie pierwszego rzutu

Złotym standardem w leczeniu LS nadal są glikokortykosteroidy stosowane miejscowo, takie jak klobetazol w kremie lub lepiej w maści. Leki te okazały się bezpieczne i skuteczne. Częstość stosowania i czas leczenia podtrzymującego są nadal przedmiotem wielu dyskusji. Powszechną praktyką jest stosowanie klobetazolu raz lub dwa razy dziennie przez 3 miesiące, z możliwością zmniejszenia częstości aplikacji po pierwszym miesiącu. Maksymalna dopuszczalna dawka to w przybliżeniu około 10 g na miesiąc.

Alternatywnym leczeniem pierwszego rzutu jest doogniskowe ostrzykiwanie zmian triamcinolonem w dawce 50 mg. Terapię tę zaleca się pacjentom z LS opornym na leczenie miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi oraz pacjentom, którzy nie mogą aplikować miejscowych leków z tej grupy. Zalecanym leczeniem podtrzymującym jest mometazon lub klobetazol w maści dwa razy w tygodniu, ewentualnie dopuszcza się stosowanie inhibitorów kalcyneuryny dwa razy w tygodniu ze względu na mniej działań niepożądanych w stosunku do glikokortykosteroidów.

Chirurdzy i urolodzy często wybierają jako terapię pierwszego rzutu u mężczyzn obrzezanie. Wyleczenie w tych przypadkach sięga 100%. Niestety

dotychczas nie ma randomizowanych badań oraz długoletnich obserwacji potwierdzających tak dużą skuteczność tej metody [30].

Leczenie drugiego rzutu

Zalecane są inhibitory kalcyneuryny, takie jak takrolimus 0,1% w maści stosowany dwa razy dziennie przez 12–24 tygodnie lub dłużej. Skuteczność takiej terapii ocenia się na 33–43% [32, 33]. U pacjentów z LS można stosować również pimekrolimus 1% w kremie dwa razy dziennie przez 12 tygodni [34, 35], przy czym stwierdzono, że jest on mniej skuteczny niż klobetazol [35]. Działania niepożądane obserwowane w czasie leczenia to: pieczenie, świąd w trakcie pierwszych kilku dni terapii oraz zwiększone ryzyko wystąpienia opryszczki i kandydozy.

Terapie i działania uzupełniające wskazane w leczeniu LS sprowadzają się do natłuszczenia zmian chorobowych, co zmniejsza objawy świądu u około 10% pacjentów. Zaleca się, szczególnie kobietom, noszenie jedwabnej bielizny, która jest korzystniejsza od bielizny bawełnianej [36]. Inną strategią leczenia dopuszczalną w terapii LS jest fototerapia UVA1 [37].

Terapia fotodynamiczna (ang. *photodynamic therapy* – PDT) budzi nadzieje w leczeniu LS. W jednym z badań stwierdzono redukcję świądu u 89% leczonych pacjentek i całkowite ustąpienie zmian chorobowych potwierdzone histopatologicznie w 35% przypadków [38].

W Klinice Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przeprowadzono wstępne badanie skuteczności PDT w grupie 11 pacjentek w wieku od 31 do 77 lat z LS sromu. Parametrami ocenianymi w czasie leczenia były: zmniejszenie natężenia świądu, ograniczenie powierzchni zmian na błonach śluzowych i skórze okolicy anogenitalnej oraz dolegliwości bólowe podczas terapii. W badanej grupie stwierdzono poprawę w zakresie ocenianych parametrów w ponad 82% przypadków oraz brak tolerancji leczenia, co spowodowało zaprzestanie terapii w 18% przypadków. Wydaje się, że PDT może być w nieodległej przyszłości metodą z wyboru w leczeniu tej odpornej na terapię dermatozy, szczególnie w przypadkach LS zajmujących duże powierzchnie. Dotychczas, niestety, opisano zbyt małą liczbę przypadków, a leczenie jest bolesne, dlatego obecnie PDT może być terapią do rozważenia przy braku skuteczności innych metod leczenia.

Inne strategie leczenia

Glikokortykosteroidy, retinoidy, cyklosporyna, metotreksat, ceftriakson, penicylina G, sulfasalazy-na, witamina A, sama lub w połączeniu z witaminą E, witamina D stosowane były sporadycznie, w przy-

padkach LS opornych na inne metody leczenia. Przydzielono im w wytycznych niski stopień rekomendacji. Miejscowa terapia hormonalna, w przeszłości stosunkowo szeroko stosowana, nie jest obecnie zalecana z powodu braku istotnej poprawy po aplikacji testosteronu, dihydrotestosteronu lub progesteronu w stężeniach 2% lub 8%. Terapie te nie mają rekomendacji. Witamina E aplikowana miejscowo ze względu na brak poprawy w porównaniu z emolientami nie jest rekomendowana do leczenia LS. Miejscowe retinoidy mogą być stosowane w przypadku niepowodzenia leczenia glikokortykosteroidami. W jednym z badań tretynoina w stężeniu 0,025% była stosowana miejscowo jeden raz dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 12 miesięcy. Uzyskano poprawę u 58% leczonych [39]. Stosowano również miejscowo retinaldehyd (RAL) w stężeniu 0,05% dwa razy dziennie przez miesiąc i stwierdzono znaczącą poprawę kliniczną oraz zaobserwowano ustąpienie typowego obrazu histopatologicznego LS [40].

Chirurgiczne metody terapii LS u mężczyzn nie są leczeniem pierwszego rzutu oraz wymagają dalszych randomizowanych badań [41]. Zabieg obrzezania jest skuteczny w przypadku zmian LS zlokalizowanych na napletku i żołądki [42–44]. W przypadku LS z dużymi zmianami zarostowymi utrudniającymi oddawanie moczu wykonuje się operacje ujścia cewki moczowej lub całej cewki moczowej usprawniające funkcjonowanie narządu [43, 45–48]. Podobnie jak u mężczyzn, leczenie chirurgiczne LS u kobiet nie jest uznaną metodą pierwszego rzutu oraz nie ma badań randomizowanych potwierdzających skuteczność tego postępowania. Wulwektomia u kobiet jest zalecana w przypadkach współistnienia LS ze zmianami przednowotworowymi lub nowotworowymi [49–51]. Zabiegi chirurgiczne usprawniające funkcjonalnie, niekiedy wykonywane, to rozdzielenie zrosniętych warg sromowych [52, 53]. Z innych podejmowanych prób leczenia LS należy wymienić krioterapię. Kriochirurgiczne leczenie LS wykonywane było sporadycznie, a skuteczność jest niejednoznaczna [54, 55]. Dermabrazja w terapii LS nie jest zalecana [56]. Podejmowano również próby leczenia laserem CO₂, uzyskując dobre wyniki terapeutyczne [57, 58]. O tym, jak mało skutecznymi metodami leczenia LS obecnie dysponujemy, świadczą badania, w których testowano między innymi ekstrakt z ziaren soi i awokado, uzyskując obiecujące rezultaty [59].

PODSUMOWANIE

Na podstawie danych z piśmiennictwa należy stwierdzić, że wytyczne dotyczące leczenia LS opublikowane w 2015 roku nie odbiegają znacząco od dotychczas stosowanych standardów postępowania

w terapii tej choroby. Zaleca się następujące postępowanie terapeutyczne:

- leczenie pierwszego rzutu: mometazon lub klobetazol w maści, alternatywą jest ostrzykiwanie zmian triamcynolonem, u mężczyzn do rozważenia leczenie chirurgiczne,
- leczenie drugiego rzutu: inhibitory kalcyneuryny oraz terapia podtrzymująca skojarzona z glikokortykosteroidami,
- leczenie trzeciego rzutu: miejscowe retinoidy, terapia PDT,
- terapia uzupełniająca: intensywne natłuszczenie zmian oraz noszenie jedwabnej bielizny.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Sahn E.E., Bluestein E.L., Oliva S.: Familial lichen sclerosis et atrophicus in childhood. *Pediatr Dermatol* 1994, 11, 160-163.
2. Jabłońska S., Majewski S.: Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2005, 300-302.
3. Cooper S., Gao X.H., Powell J.J., Wojnarowska F.: Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Arch Dermatol* 2004, 140, 702-706.
4. Wallace H.J.: Lichen sclerosis et atrophicus. *Transactions of the St. John's Hospital Dermatol Soc* 1971, 57, 9-30.
5. Higgins C.A., Cruickshank M.E.: A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulvar lichen sclerosis. *J Obstet Gynaecol* 2012, 32, 271-275.
6. Hofer M.D., Meeks J.J., Mehdiratta N., Granieri M.A., Cashy J., Gonzalez C.M.: Lichen sclerosis in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking. *World J Urol* 2014, 32, 105-108.
7. Becker K., Meissner V., Farwick W., Bauer R., Gaiser M.R.: Lichen sclerosis and atopy in boys: coincidence or correlation? *Br J Dermatol* 2013, 168, 362-366.
8. Powell J., Wojnarowska F.: Childhood vulvar lichen sclerosis: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44, 803-806.
9. Harrington C.I., Dunsmore I.R.: An investigation into the incidence of autoimmune disorders in patients with lichen sclerosis and atrophicus. *Br J Dermatol* 1981, 104, 563-566.
10. Meyrick Thomas R.H., Ridley C.M., McGibbon D.H., Black M.M.: Lichen sclerosis et atrophicus and autoimmunity - a study of 350 women. *Br J Dermatol* 1988, 118, 41-46.
11. McGrath E.J., Davies M.G.: Lichen sclerosis arising from a chronic wound and coexistent with multiple sclerosis. *J EADV* 2005, 19, 139-141.
12. Marren P., Yell J., Charnock F.M., Bunce M., Welsh K., Wojnarowska F.: The association between lichen sclerosis and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol* 1995, 132, 197-203.
13. Azurdia R.M., Luzzi G.A., Byren I., Welsh K., Wojnarowska F., Marren P. i inni: Lichen sclerosis in adult men: a study of the HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol* 1999, 140, 79-83.
14. Cooper S.M., Ali I., Baldo M., Wojnarowska F.: The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008, 144, 1432-1435.
15. Bjekić M., Šipetić S., Marinković J.: Risk factors for genital lichen sclerosis in men. *Br J Dermatol* 2011, 164, 325-329.
16. Simpkin S., Oakley A.: Clinical review of 202 patients with vulvar lichen sclerosis: a possible association with psoriasis. *Aust J Dermatol* 2007, 48, 28-31.
17. Kreuter A., Wischniewski J., Terras S., Altmeyer P., Stücker M., Gambichler T.: Coexistence of lichen sclerosis and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 1157-1162.
18. Kreuter A., Kryvosheyeva Y., Terras S., Moritz R., Möhlenhoff K., Altmeyer P. i inni: Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol* 2013, 93, 238-241.
19. Villa M., Dragonetti E., Grande M., Bove P., Sansalone S., Rulli F. i inni: Skin phototype and local trauma in the onset of balanitis xerotica obliterans (BXO) in circumcised patients. *In Vivo* 2012, 26, 143-146.
20. Abdelbaky A.M., Aluru P., Keegan P., Greene D.R.: Development of male genital lichen sclerosis in penile reconstruction skin grafts after cancer surgery: an unreported complication. *BJU Int* 2012, 109, 776-779.
21. Edmonds E.V., Hunt S., Hawkins D., Dinneen M., Francis N., Bunker C.B.: Clinical parameters in male genital lichen sclerosis: a case series of 329 patients. *J EADV* 2012, 26, 730-737.
22. Friedrich E.G., Kalra P.S.: Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosis and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* 1984, 310, 488-491.
23. Bracco G.L., Carli P., Sonni L., Maestrini G., De Marco A., Taddei G.L. i inni: Clinical and histologic effects of topical treatments of vulvar lichen sclerosis. A critical evaluation. *J Reprod Med* 1993, 38, 37-40.
24. Neill S.M., Lewis F.M., Tatnall F.M., Cox N.H.: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol* 2010, 163, 672-682.
25. Tang G.X., Wu X., Chen J.P., Zhou B.S.: Study on the risk factors of 100 cases with vulvar dystrophy. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2003, 24, 932-934.
26. Sideri M., Parazzini F., Rognoni M.T., La Vecchia C., Negri E., Garsia S. i inni: Risk factors for vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161, 38-42.
27. Wang S.H., Chi C.C., Wong Y.W., Salim A., Manek S., Wojnarowska F.: Genital verrucous carcinoma is associated with lichen sclerosis: a retrospective study and review of the literature. *J EADV* 2010, 24, 815-819.
28. Pugliese J.M., Morey A.F., Peterson A.C.: Lichen sclerosis: review of literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007, 178, 2268-2276.
29. Nasca M.R., Innocenzi D., Micali G.: Penile cancer among patients with genital lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41, 911-914.
30. Barbagli G., Palminteri E., Mirri F., Guazzoni G., Turini D., Lazzeri M.: Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosis: a multicenter survey. *J Urol* 2006, 175, 1359-1363.
31. Kirtschig G., Becker K., Güntherth A., Jasaitiene D., Cooper S., Chi C.C. i inni: Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosis. *J EADV* 2015, 29, e1-e43.
32. Virgili A., Lauriola M.M., Mantovani L., Corazza M.: Vulvar lichen sclerosis: 11 women treated with tacrolimus 0.1% ointment. *Acta Dermatol Venereol* 2007, 87, 69-72.
33. Funaro D., Lovett A., Leroux N., Powell J.: A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% vs. topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71, 84-91.

34. **Chi C.C., Kirtschig G., Baldo M., Brackenbury F., Lewis F., Wojnarowska F.:** Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 12, CD008240.
35. **Goldstein A.T., Creasey A., Pfau R., Phillips D., Burrows L.J.:** A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol vs. pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64, 99-104.
36. **D'Antuono A., Bellavista S., Negosanti F., Zauli S., Baldi E., Patrizi A.:** Dermasilk briefs in vulvar lichen sclerosus: an adjuvant tool. *J Low Genit Tract Dis* 2011, 15, 287-291.
37. **Beattie P.E., Dawe R.S., Ferguson J., Ibbotson S.H.:** UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2006, 31, 343-347.
38. **Olejek A., Kozak-Darmas I., Kellas-Slecicka S., Steplewska K., Biniszkiwicz T., Birkner B. i inni:** Effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of lichen sclerosus: cell changes in immunohistochemistry. *Neuro Endocrinol Lett* 2009, 30, 547-551.
39. **Virgili A., Corazza M., Bianchi A., Mollica G., Califano A.:** Open study of topical 0.025% tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosus. One year of therapy. *J Reprod Med* 1995, 40, 614-618.
40. **Kaya G., Saurat J.H.:** Restored epidermal CD44 expression in lichen sclerosus et atrophicus and clinical improvement with topical application of retinaldehyde. *Br J Dermatol* 2005, 152, 570-572.
41. **Stewart L., McCammon K., Metro M., Virasoro R.:** SIU/ICUD consultation on urethral strictures: anterior urethra-lichen sclerosus. *Urology* 2014, 83, 27-30.
42. **Meuli M., Briner J., Hanimann B., Sacher P.:** Lichen sclerosus et atrophicus causing phimosis in boys: a prospective study with 5-year follow-up after complete circumcision. *J Urol* 1994, 152, 987-989.
43. **Depasquale I., Park A.J., Bracka A.:** The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int* 2000, 86, 459-465.
44. **Kiss A., Kiraly L., Kutasy B., Merksz M.:** High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol* 2005, 22, 305-308.
45. **Parkash S., Gajendran V.:** Meatoplasty for gross urethral stenosis: a technique of repair and a review of 32 cases. *Br J Plast Surg* 1984, 37, 117-120.
46. **Malone P.:** A new technique for meatal stenosis in patients with lichen sclerosus. *J Urol* 2004, 172, 949-952.
47. **Bhatt J.R., Malone P.R.:** Long term results of new technique of meatoplasty for meatal stenosis. *BJU Int* 2010, 106, 40.
48. **Treyer A., Anheuser P., Reisch B., Steffens J.:** Treatment of urethral meatus stenosis due to balanitis xerotica obliterans. Long term results using the meatoplasty of Malone. *Actas Urol Esp* 2011, 35, 494-498.
49. **Abramov Y., Elchalal U., Abramov D., Goldfarb A., Schenker J.G.:** Surgical treatment of vulvar lichen sclerosus: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1996, 51, 193-199.
50. **Rojavin Y., Salgado C.J., Hsu P.W., Liu J., Aikins J.K.:** The surgical management of vulvar lichen sclerosus refractory to medical management. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2008, 61, 848-849.
51. **Regauer S.:** Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol* 2011, 123, 289-294.
52. **Frapell J.M.:** Double opposing Z-plasty with V-Y advancement. A new operation for failed Fenton's procedure. *Int J Gynecol Obstet* 2012, 119, 352.
53. **Bradford J., Fischer G.:** Surgical division of labial adhesions in vulvar lichen sclerosus and lichen planus. *J Low Genit Tract Dis* 2013, 17, 48-50.
54. **Kastner U., Altmeyer P.:** Cryosurgery - the last resort or a surgical alternative in the treatment of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva? *J Dtsch Dermatol Ges* 2003, 1, 206-211.
55. **Stucker M., Grape J., Bechara F.G., Hoffmann K., Altmeyer P.:** The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings. *Dermatology* 2005, 210, 218-222.
56. **Miller R.F.:** Lichen sclerosus et atrophicus with oral involvement; histopathologic study and dermabrasive treatment. *Arch Dermatol* 1957, 76, 43-55.
57. **Hrebinko R.L.:** Circumferential laser vaporization for severe meatal stenosis secondary to balanitis xerotica obliterans. *J Urol* 1996, 156, 1735-1736.
58. **Ayraud O., Plantier R.:** Genital lichen sclerosus treated by carbon dioxide laser. *Eur J Dermatol* 2010, 20, 387-388.
59. **Criscuolo A.A., Schipani C., Cannizzaro M.V., Messinese S., Chimenti S., Piccione E. i inni:** New therapeutic approaches in the treatment of anogenital lichen sclerosus: does PDT represent a novel option? *G Ital Dermatol Venereol* 2016, 151, 287-291.

Otrzymano: 4 V 2016 r.

Zaakceptowano: 25 X 2016 r.