

Lichen sclerosus

Liszaj twardzinowy

Olga Jabłonowska, Anna Woźniacka, Agnieszka Żebrowska

Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, Poland

Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2021, 108, 126–136

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.107284>

ABSTRACT

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE/
AUTOR DO KORESPONDENCJI:
lek. Olga Jabłonowska
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
e-mail: olga.jablonowska@gmail.com

Lichen sclerosus is a chronic skin condition with extragenital and/or genital involvement. The disease may develop in women and men of any age, but most frequently affects postmenopausal women. The aetiology of lichen sclerosus remains unknown. Genetic, infectious, environmental, autoimmune, and hormonal factors are presumed to influence its development. In most cases, lesions are located in the anogenital area. It is associated with sexual morbidity and is associated with an increased risk of cancerogenesis. The first-line treatment of lichen sclerosus includes ultrapotent corticosteroid ointments. Topical calcineurin inhibitors are considered second choice treatment. In recalcitrant cases alternative treatment methods (phototherapy and photochemotherapy, oral retinoids, methotrexate, cyclosporine, photodynamic therapy, adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma, surgical management) are used. Because of a possible 3–8% risk of malignant transformation of genital lichen sclerosus to squamous cell carcinoma, early diagnosis is required, and long-term follow-up is recommended.

STRESZCZENIE

Liszaj twardzinowy jest przewlekłą chorobą skóry. Występuje w postaci pozagenitalnej i/lub genitalnej. Choroba jest stwierdzana u kobiet i mężczyzn niezależnie od wieku, ale najczęściej dotyczy kobiet w okresie po menopauzie. Etiologia liszaja twardzinowego jest nieznana. Przypuszcza się, że w jego rozwoju pewną rolę odgrywają czynniki genetyczne, zakaźne, środowiskowe, autoimmunologiczne oraz hormonalne. W większości przypadków zmiany są umiejscowione w okolicy anogenitalnej, co wiąże się z zaburzeniem funkcji seksualnych i możliwością kancerogenezy. W terapii pierwszego wyboru u pacjentów z liszajem twardzinowym stosuje się bardzo silnie działające maści z glikokortykosteroidami. Terapia drugiego wyboru opiera się na miejscowych inhibitorach kalcyneuryny. W przypadkach opornych na leczenie stosowane są alternatywne metody terapeutyczne (fototerapia i fotochemioterapia, doustne retinoidy, metotreksat, cyklosporyna, terapia fotodynamiczna, leczenie komórkami macierzystymi pochodzenia tłuszczowego i osoczem bogatopłytkowym, a także zabiegi chirurgiczne). Ze względu na ryzyko złośliwej przemiany postaci genitalnej liszaja twardzinowego w raka płaskonabłonkowego (3–8% przypadków) konieczne jest wczesne rozpoznanie i długoterminowa obserwacja pacjenta.

Key words: squamous cell carcinoma, extragenital lichen sclerosus, lichen sclerosus, genital lichen sclerosus, sexual morbidity.

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy, postać pozagenitalna liszaja twardzinowego, liszaj twardzinowy, postać genitalna liszaja twardzinowego, zaburzenia funkcji seksualnych.

INTRODUCTION

Lichen sclerosus (LS) is a chronic dermatosis of partly unknown aetiology. Genetic, infectious, environmental, autoimmune, and hormonal factors are believed to play a role in its pathogenesis [1–8]. There is also research that has confirmed the influence of inflammation and oxidative stress on the development of LS [9, 10]. Chronic irritation of the genital area due to the contact with urine and sustained moisture of the environment is also alleged to cause a prolonged inflammatory response contributing to male genital lichen sclerosus (MGLS) [11]. However, in women there is stronger evidence in favour of the autoimmune background [12].

The worldwide prevalence of LS ranges between 0.1% and 1.67% [13–16]. The disease is more often diagnosed in women, affecting up to 3% of the elderly female population and > 0.07% of men [17, 18]. It mainly develops in adults, occurring only in 0.3% of children [19]. The disease prevails in postmenopausal women, yet a moderate disease peak is observed in prepubertal children [20, 21]. Due to a lack of large-scale epidemiological research comprising representative groups of people of all ages and both sexes, the exact LS prevalence is uncertain and seems to be underestimated. A few recent studies indicated that LS appears to be underdiagnosed, particularly in the young female population [20, 22]. Most commonly, LS-induced lesions are localized in the anogenital area. Extragenital involvement is observed in 15–20% of patients [12, 23].

The morphology of LS lesions, especially in the late stages of the disease, is very characteristic. The primary lesion is a white polygonal papule which is often accompanied by purpura or telangiectasias. At first, the lesions form into well-demarcated erythematous plaques which, in time, morph into atrophic, whitish, ivory-pale patches with a tendency to cicatrize. Characteristic dermoscopic features in LS are bright, white or white-yellowish patches, yellowish-white keratotic follicular plugs, and haemorrhagic spots. Dermoscopy facilitates distinguishing LS lesions from other fibrosing disorders, e.g. morphea [24]. The Koebner phenomenon is observed [25]. Therefore, lesions may be provoked by scratching, occlusion, or injury and easily develop after surgical procedures, tattooing, and piercing [8, 26]. LS lesions may imitate signs of sexual abuse in children, leading to delayed diagnosis and

WPROWADZENIE

Liszaj twardzinowy (*lichen sclerosus* – LS) jest przewlekłą dermatozą o nieustalonej do końca etiologii. Uważa się, że w patogenezie schorzenia pewną rolę odgrywają czynniki genetyczne, zakaźne, środowiskowe, autoimmunologiczne oraz hormonalne [1–8]. Istnieje również wiele badań potwierdzających wpływ stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego na rozwój LS [9, 10]. Przewlekłe podrażnienie okolic narządów płciowych wskutek kontaktu z moczem i utrzymującą się wilgocią może również powodować przedłużoną reakcję zapalną, co przyczynia się do wystąpienia liszaja twardzinowego męskich narządów płciowych (*male genital lichen sclerosus* – MGLS) [11]. Natomiast u kobiet istnieją silniejsze dowody przemawiające za podłożem autoimmunologicznym schorzenia [12].

Częstość występowania LS na świecie wynosi od 0,1% do 1,67% [13–16]. Choroba jest częściej rozpoznawana u kobiet, dotyczy 3% populacji kobiet w podeszłym wieku oraz ponad 0,07% mężczyzn [17, 18]. Występuje głównie u dorosłych – zaledwie 0,3% przypadków dotyczy dzieci [19]. Choroba pojawia się przede wszystkim u kobiet po menopauzie, mniejszy szczyt zachorowań obserwuje się także u dzieci przed okresem dojrzewania [20, 21]. Ze względu na brak zakrojonych na szeroką skalę badań epidemiologicznych obejmujących reprezentatywne grupy osób w każdym wieku i obu płci dokładna częstość występowania LS nie została ustalona i jest prawdopodobnie niedoszacowana. Wyniki kilku ostatnich badań mogłyby wskazywać, że LS jest schorzeniem niedostatecznie diagnozowanym, zwłaszcza u młodych kobiet [20, 22]. Zmiany wywołane przez LS są najczęściej umiejscowione w okolicy anogenitalnej. W 15–20% przypadków choroba ma postać pozagenitalną [12, 23].

Obraz morfologiczny zmian występujących w przebiegu LS, zwłaszcza w późnych stadiach, jest bardzo charakterystyczny. Wykwitem pierwotnym jest biała, wieloboczna grudka, której często towarzyszą zmiany plamicze lub teleangiektazje. Początkowe zmiany w postaci dobrze odgraniczonych rumieniowych blaszek z upływem czasu przekształcają się w zanikowe plamy barwy kości słoniowej z tendencją do bliznowacenia. Na charakterystyczny obraz dermoskopowy LS składają się plamy o jasnym, białym lub żół-

victimization [27, 28]. In most cases the diagnosis of LS is set clinically. When the clinical picture is inconclusive or suggestive of carcinogenicity, a skin biopsy is indicated. The differential diagnosis includes the following: lichen planus, vitiligo, morphea, eczema, psoriasis, graft vs. host disease, candida infection, mucous membrane pemphigoid, genital intraepithelial neoplasia, and squamous cell carcinoma (SCC) [8, 29, 30].

EXTRAGENITAL LICHEN SCLEROSUS

Extragenital LS lesions are usually located on the neck, shoulders, and upper trunk, but sometimes they are also observed on the palms, soles, scalp, and face [31]. They might be otherwise asymptomatic or slightly itchy. Variants of extragenital LS include the following: keratotic, bullous, annular, Blaschkoid types [32–35]. Extragenital lesions can co-occur with genital ones, but in 6% of LS cases it is the only clinical presentation [21]. The disease rarely affects the oral mucosa, but this localization can be the only manifestation of LS, which brings additional difficulty to making a clear diagnosis without a histopathological examination. Oral LS most frequently appears as solitary whitish plaque on the labial mucosa, buccal mucosa, lip, gingiva, or tongue [36]. Also, there have been reported cases of nail and eyelid involvement [37, 38] (figs. 1–3).



Figure 1. Extragenital lichen sclerosus on the neck
Rycina 1. Liszaj twardzinowy zlokalizowany na szyi

tawobiałym zabarwieniu, żółtawobiałe czopy rogowe u ujścia mieszków włosowych oraz plamy krwotoczne. Dermoskopia ułatwia różnicowanie zmian skórnych towarzyszących LS z innymi zaburzeniami objawiającymi się włóknieniem skóry, np. twardziny ograniczonej [24]. W przebiegu choroby widoczny jest objaw Koebnera [25]. Z tego względu zmiany mogą być wywoływane przez drapanie, okluzję lub uraz i często występują po zabiegach chirurgicznych, wykonaniu tatuażu lub przekłuwaniu skóry [8, 26]. Zmiany w przebiegu LS u dzieci mogą być błędnie rozpoznawane jako skutek wykorzystywania seksualnego, co powoduje opóźnienie prawidłowej diagnozy i wiktymizację [27, 28]. W większości przypadków rozpoznanie LS ustala się na podstawie obrazu klinicznego, jednak gdy jest niejednoznaczny lub sugeruje proces nowotworowy, wskazane jest wykonanie biopsji skóry. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: liszaj płaski, bielactwo nabyte, twardzinę ograniczoną, wyprysk, łuszczycę, chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi, zakażenie drożdżakowe (kandydozę), pemfigoid błon śluzowych, neoplazję śród nabłonkową narządów płciowych oraz raka płaskonabłonkowego (*squamous cell carcinoma* – SCC) [8, 29, 30].

LISZAJ TWARDZINOWY – POSTAĆ POZAGENITALNA

W postaci pozagenitalnej LS zmiany są zwykle umiejscowione na szyi, ramionach i górnej części tułowia, ale niekiedy występują także na dłoniach, podszewkach stóp, twarzy oraz skórze głowy [31]. Zmiany mogą być bezobjawowe lub wywoływać nieznaczny świąd. Postać pozagenitalna LS ma kilka wariantów: rogowaciejący, pęcherzowy, obrączkowy i przebiegający wzdłuż linii Blaschko [32–35]. Zmiany pozagenitalne mogą współwystępować ze zmianami



Figure 2. Extragenital lichen sclerosus in the inframammary fold
Rycina 2. Liszaj twardzinowy w fałdzie podpiersiowym



Figure 3. Extragenital lichen sclerosus

Rycina 3. Liszaj twardzinowy, postać pozagenitalna

GENITAL LICHEN SCLEROSUS

Early female genital LS presents as well-demarcated whitish areas usually located on the labia minora, vaginal introitus, and fork. In more advanced lesions, atrophy of the labia minora and majora is proceeding. Given the skin's vulnerability to tear, formation of erosions and fissures becomes a characteristic feature. Furthermore, with time, fusion of the labia minora, sclerosis of the clitoral hood, and introital stenosis may develop [39]. In about 30% of females the perianal area is involved [30, 40]. It can lead to constipation and pain during defecation. Latini *et al.* proposed clinical classification of genital LS in women and men, depending on the patient's signs and symptoms, distinguishing early and late stages of the disease [39] (fig. 4).

Patients with genital LS tend to complain of pruritus and pain. By and large, women suffer from dyspareunia, itching, and burning whereas in the male population itching, pain during voiding, poor stream, and sexual dysfunctions, e.g. problems with erection, may arise [41–43]. As a result of changes in the genital anatomy (vaginal introitus, phimosis), soreness, psychological concerns, avoidance of sexual intercourse, or even apareunia may arise. Symptoms are usually determined by the severity of the disease and are aggravated by progressive scarring of the genital skin and anatomical architecture alterations.

Genital lichen sclerosus in males (MGLS) usually affects the prepuce, glans penis, and meatus [43, 44]. In

umiejscowionymi w obrębie narządów płciowych, ale w 6% przypadków LS obraz kliniczny jest ograniczony wyłącznie do zmian pozagenitalnych [21]. Choroba rzadko powoduje zajęcie błon śluzowych jamy ustnej, ale w tym umiejscowieniu mogą także występować izolowane objawy LS, co dodatkowo utrudnia ustalenie jednoznacznego rozpoznania bez badania histopatologicznego. Liszaj twardzinowy jamy ustnej najczęściej ma postać pojedynczej blaszki o białawym zabarwieniu, zlokalizowanej na błonie śluzowej warg, policzków, dziąseł lub języka [36]. W przebiegu LS obserwowano również przypadki zajęcia paznokci i powiek [37, 38] (ryc. 1–3).

LISZAJ TWARDZINOWY – POSTAĆ GENITALNA

We wczesnej fazie postaci genitalnej LS u kobiet widoczne są dobrze odgraniczone obszary białawej barwy, umiejscowione zazwyczaj w obrębie warg sromowych mniejszych, wejścia do pochwy i wędzidełka. W przypadku bardziej zaawansowanych zmian dochodzi do zaniku warg sromowych mniejszych i większych. Ze względu na podatność skóry na uszkodzenia charakterystyczne jest również powstawanie nadżerek i pęknięć. Z czasem może dochodzić do zrastania się warg sromowych mniejszych, stwardnienia tkanki w obrębie napletka lechtaczki oraz zwężenia wejścia do pochwy [39]. U około 30% kobiet zajęciu ulega okolica okołoodbytnicza [30, 40]. Może to powodować zaparcia i ból podczas wypróżniania. Latini i wsp. zaproponowali kliniczną klasyfikację postaci genitalnej LS u kobiet i mężczyzn w zależności od objawów przedmiotowych i podmiotowych, rozróżniając wczesne i późne stadium choroby [39] (ryc. 4).

Pacjenci z postacią genitalną LS zwykle skarżą się na świąd i ból. U kobiet najczęściej występuje dyspareunia, świąd i uczucie pieczenia, natomiast mężczyźni zwykle podają świąd, ból podczas oddawania moczu, zwężenie strumienia moczu oraz zaburzenia seksualne, np. problemy z erekcją [41–43]. W następstwie zmian w anatomii narządów płciowych (zwężenia wejścia do pochwy, stulejki) może wystąpić bolesność, a także bariery psychiczne, unikanie stosunków płciowych, a nawet apareunia. Objawy zależą zwykle od stopnia zaawansowania choroby i nasilają się wskutek postępującego bliznowacenia skóry w obrębie narządów płciowych oraz zmian w strukturze anatomicznej.

W przebiegu MGLS zmiany lokalizują się najczęściej w obrębie napletka, żołędzi prącia i ujścia zewnętrznego cewki moczowej [43, 44]. W niektórych przypadkach zajęciu ulega trzon prącia, moszna oraz sporadycznie okolica odbytu [29]. Początkowo zmiany w LS mogą mieć postać zaczerwienienia oraz ognisk zmiany zabarwienia skóry o typie m.in. odbarwionych



Figure 4. Vulvar lichen sclerosus
Rycina 4. Liszaj twardzinowy sromu

some cases the penis shaft, scrotum, and, sporadically, the perianal area are involved [29]. At first LS lesions may present as areas of redness and discoloration, e.g. hypochromic macules and patches. In the early stages a common manifestation of the disease is the development of short frenulum, which may lead to sexual dysfunctions such as painful erections and premature ejaculation [39, 45]. Over time, scarring processes around the prepuce cause its narrowing and sclerosis, leading, on numerous occasions, to the development of phimosis. Furthermore, pathological changes affecting the meatus and urethra can trigger urethral stenosis (fig. 5).

CARCINOGENIC POTENTIAL OF LICHEN SCLEROSUS

Increased risk of cancer has been reported in 3–8% of genital LS cases [46]. In most cases it is SCC, sporadically verrucous carcinoma, and erythroplasia of Queyrat (*in situ* SCC) [47]. There are also some reports about a presumably increased prevalence of



Figure 5. Penile lichen sclerosus
Rycina 5. Liszaj twardzinowy prącia

lub kremowobiałych plam. We wczesnych stadiach częstym objawem jest skrócenie wędzidełka, co może prowadzić do zaburzeń funkcji seksualnych, m.in. bolesnych wzdrowów i przedwczesnego wytrysku [39, 45]. Z upływem czasu procesy bliznowacenia wokół napletka powodują jego zwężenie i stwardnienie. W wielu przypadkach prowadzi to do rozwoju stulejki. Ponadto zmiany chorobowe w obrębie cewki moczowej i jej ujścia zewnętrznego mogą powodować zwężenie cewki (ryc. 5).

RYZYKO NOWOTWORZENIA W LISZAJU TWARDZINOWYM

Według dostępnych doniesień zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór występuje w 3–8% przypadków postaci genitalnej LS [46]. Głównie jest to SCC, sporadycznie rak brodawkowy i erythroplazja Queyrata (*SCC in situ*) [47]. W niektórych badaniach wskazuje się również na prawdopodobne zwiększenie częstości współistnienia zmian melanocytowych u pacjentów z LS w postaci genitalnej [11, 48–50]. Uważa się jednak, że w przebiegu LS w postaci pozagenitalnej zmiany skórne nie mają potencjału nowotworzenia [29, 30]. Doniesienia o przypadkach potencjalnej złośliwej przemiany zmian skórnych w postaci pozagenitalnej LS są nieliczne [51, 52].

melanocytic lesions coexisting with genital LS [11, 48–50]. However, the extragenital LS lesions are believed not to have carcinogenic potential [29, 30]. Still, there have been scarce case reports about possible malignant transformation in extragenital LS lesions [51, 52]. Sergeant *et al.* described the development of 2 SCC in extragenital LS lesions, speculating that cancer may have developed on the grounds of chronic inflammation and scarring with a possible impact of long-term immunosuppressive therapy [51]. Patients with genital LS should be informed about the risk of tumourigenicity and remain under long-term surveillance.

TREATMENT OF LICHEN SCLEROSUS

The first-line treatment of every type of LS involves strong glucocorticosteroid ointments used once a day [29]. It is advised to use a fingertip unit of ointment and apply it to the genital area. Moreover, the amount of potent glucocorticosteroid ointment should not be higher than 10 g per month to reduce the risk of glucocorticosteroid side effects [8]. The results of a retrospective study comparing clobetasol propionate 0.05% and mometasone furoate 0.1% presented similar efficacy of both drugs [53]. Additionally, cream formulations appear to be less effective than ointments [54]. In female genital LS long-lasting topical treatment is often necessary. The frequency of application of glucocorticosteroid ointment should be reduced with time, depending on the clinical picture, in order to prevent skin atrophy. The suppression dosage of topical glucocorticosteroids is often 2 times per week [29]. Glucocorticosteroids have been proven to alleviate symptoms in up to 90% of patients. Also, they inhibit scarring processes and diminish cancer risk [29, 55, 56].

Topical calcineurin inhibitors such as tacrolimus and pimecrolimus are used off label as a second-choice treatment [8]. These are immunomodulatory and anti-inflammatory drugs, which inhibit T-cell activation and cytokine secretion, thus contributing to the reduction of inflammatory response [57]. Although they provide an alternative to glucocorticosteroids, disabling adverse effects such as skin atrophy, telangiectasia, pigment alteration, striae, and acne, they are considered to be less effective [8]. The most common side effects of tacrolimus and pimecrolimus are temporary burning sensation or itching lasting up to 14 days [58, 59]. There are some concerns over the possible carcinogenic potential of topical calcineurin inhibitors, although the results of the prospective paediatric longitudinal evaluation to assess the long-term safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis do not support this allegation [60].

In MGLS patients presenting with phimosis, surgical treatment (circumcision) should be performed

Sergeant i wsp. opisali wystąpienie SCC w obrębie zmian u 2 pacjentów z pozagenitalną postacią LS. Autorzy postawili hipotezę, że do rozwoju nowotworu mogło dojść na podłożu przewlekłego stanu zapalnego i bliznowacenia, przy czym pewną rolę w tym procesie mogła także odegrać długotrwała terapia immunosupresyjna [51]. Pacjenci z LS narządów płciowych powinni być informowani o ryzyku nowotworzenia i pozostawać pod długoterminową obserwacją.

LECZENIE LISZAJA TWARDZINOWEGO

Niezależnie od typu LS leczenie pierwszego wyboru obejmuje stosowanie maści z glikokortykosteroidami o bardzo silnym działaniu raz na dobę [29]. Zaleca się aplikację tzw. jednej jednostki opuszki palca na okolicę genitalną. Nie należy stosować więcej niż 10 g maści zawierającej silnie działające glikokortykosteroidy w miesiącu, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [8]. Wyniki retrospektywnego badania porównującego propionian klobetazolu 0,05% z furoinianem mometasonu 0,1% wykazały podobną skuteczność obu leków [53]. Wydaje się ponadto, że preparaty w postaci kremów są mniej skuteczne od maści [54]. U kobiet z postacią genitalną LS często konieczne jest długotrwałe leczenie miejscowe. Częstość stosowania maści z glikokortykosteroidami należy zmniejszać w miarę postępów leczenia (w zależności od obrazu klinicznego choroby), aby nie doszło do atrofii skóry. W leczeniu zapobiegającym nawrotom zmian glikokortykosteroidy często stosuje się 2 razy w tygodniu [29]. Wykazano, że glikokortykosteroidy łagodzą objawy u nawet 90% pacjentów. Ponadto hamują procesy bliznowacenia oraz zmniejszają ryzyko wystąpienia raka [29, 55, 56].

Leczenie drugiego wyboru opiera się na miejscowych inhibitorach kalcyneuryny, do których należą m.in. takrolimus i pimecrolimus. Leki są wówczas stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi [8]. Są to środki o działaniu immunomodulującym i przeciwzapalnym, które hamują aktywację limfocytów T i wydzielanie cytokin, co przyczynia się do zmniejszenia odpowiedzi zapalnej [57]. Mimo że inhibitory kalcyneuryny stanowią alternatywę dla glikokortykosteroidów i w przeciwieństwie do nich nie wywołują działań niepożądanych, takich jak atrofia skóry, teleangiektazje, przebarwienia, odbarwienia, rozstępki i trądzik, są uznawane za mniej skuteczną opcję terapeutyczną [8]. Najczęstsze działania niepożądane takrolimusu i pimecrolimusu obejmują przejściowe uczucie pieczenia lub świąd, które utrzymują się do 14 dni [58, 59]. Istnieją pewne obawy co do rakotwórczego potencjału miejscowych inhibitorów kalcyneuryny, chociaż nie potwierdzają ich wyniki prospektywnego, długotrwałego badania oceniającego długoterminowe bezpieczeństwo stosowania maści z takrolimusem w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci [60].

if a 1–3-month topical treatment does not bring any improvement [30]. It is also advised that every man refractory to conservative therapy MGLS be referred to surgery [29, 43]. Circumcision is believed to be a definite treatment in most cases of MGLS [61–63]. Whenever residual lesions around the glans penis and meatus are detected, postoperative application of glucocorticosteroids is recommended [30]. Moreover, in 20% of male LS patients urethral involvement is observed [62]. If meatal stenosis or urethral stricture occur, treatment becomes more challenging and qualification for adequate procedure by an experienced urologist is essential. Periodic urethral dilatation is said to be temporarily effective. Frequent surgical intervention such as: meatoplasty, urethroplasty, or perineal urethrostomy are indicated, depending on individual clinical features [64].

ALTERNATIVE MANAGEMENT

Other alternative treatment options include the following: phototherapy and photochemotherapy (UVB NB, UVA1, PUVA), oral retinoids, methotrexate, and cyclosporine [30]. Recently, several attempts have been made to use adipose-derived stem cells and/or platelet-rich plasma as LS management. Some research confirming the potential efficacy of these therapeutic options has been published, but there have been no randomized controlled trials with representative study and control groups.

Photodynamic therapy

Photodynamic therapy (PDT) has been used, mainly in vulvar lichen sclerosus (VLS) patients, with promising outcomes. The British Association of Dermatologists identified PDT as a therapeutic method that requires further research evidence to be involved in the LS treatment guidelines [30]. In a systematic review of 11 studies, including 339 women with VLS, PDT efficacy was assessed. Most women admitted relief in disease symptoms such as itching, burning, and pain. However, in some cases clinical improvement was not observed. Moreover, in 2 of 3 studies in which post-treatment histological examination was conducted, the reduction of pathological features was not detected [65]. Common adverse effects included pain, discomfort, burning sensation, or itching during and shortly after PDT sessions [65]. The results of a randomized controlled trial (the only level B evidence study enclosed in the above-mentioned review) comparing PDT with topical clobetasol propionate in 40 women with LS supported the view of a positive impact of PDT implementation. The findings showed a higher response rate and fewer relapses of the disease in the PDT group than in

U pacjentów z MGLS ze stulejką, jeśli leczenie miejscowe trwające 1–3 miesiące nie przynosi poprawy, należy wykonać zabieg chirurgiczny (obrzezanie) [30]. Leczenie chirurgiczne jest również zalecane u każdego mężczyzny z MGLS opornym na leczenie zachowawcze [29, 43]. Uważa się, że obrzezanie jest definitywną metodą leczenia w większości przypadków MGLS [61–63]. W razie stwierdzenia zmian resztkowych w okolicy żołędzi prącia i ujścia zewnętrznego cewki moczowej zaleca się pooperacyjne stosowanie glikokortykosteroidów [30]. Ponadto u 20% mężczyzn z LS obserwuje się także zajęcie cewki moczowej [62]. Jeśli dojdzie do zwężenia cewki moczowej, leczenie jest trudniejsze i niezbędna bywa kwalifikacja pacjenta do odpowiedniego zabiegu przez doświadczonego urologa. Podkreśla się, że okresowa kalibracja cewki moczowej jest skuteczna jedynie przez krótki czas. W zależności od obrazu klinicznego wskazane są też inne interwencje chirurgiczne, takie jak meatoplastyka, urethroplastyka i uretostomia kroczowa [64].

INNE METODY LECZENIA

Inne metody leczenia LS obejmują fototerapię i fotochemoterapię (UVB NB, UVA1, PUVA), doustne stosowanie retinoidów, metotreksatu oraz cyklosporyny [30]. Ostatnio podejmowano również próby wykorzystania w leczeniu LS komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej i/lub osocza bogatopłytkowego. Opublikowano kilka prac potwierdzających potencjalną skuteczność tych opcji terapeutycznych, choć nie przeprowadzono dotąd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych obejmujących reprezentatywne grupy badane i kontrolne.

Terapia fotodynamiczna

Na podstawie dotychczasowych wyników obiecująca jest terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy* – PDT), głównie u pacjentek z liszajem twardzinowym sromu (*vulvar lichen sclerosus* – VLS). Według Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego PDT jest metodą terapeutyczną, której uwzględnienie w wytycznych dotyczących leczenia LS wymaga zebrania dalszych dowodów pochodzących z badań naukowych [30]. Skuteczność PDT oceniano w ramach systematycznego przeglądu 11 badań obejmujących łącznie 339 kobiet z VLS. Większość pacjentek stwierdziła, że objawy choroby, takie jak świąd, pieczenie i ból, uległy złagodzeniu. W niektórych przypadkach nie zaobserwowano jednak poprawy klinicznej. Ponadto w 2 z 3 badań, w których po zakończeniu leczenia przeprowadzono badanie histologiczne, nie stwierdzono ograniczenia cech patologicznych [65]. Do częstych działań niepożądanych należały: ból, dyskomfort, uczucie pieczenia lub świąd w trakcie oraz bezpośrednio po zakończeniu sesji PDT [65]. Wyniki badania kontrolnego z randomizacją (jedyne uwzględnione w przeglądzie badania o poziomie dowodów naukowych B) porównującego PDT

those who used topical glucocorticosteroids [66]. The results of a recent study involving 10 females with VLS indicated that PDT therapy yields improvement of subjective (pruritus, burning, pain) and objective symptoms (leukoplakia, erythaema, hyperkeratosis, purpuric lesions, itching-related excoriations), leads to a reduction in the Dermatology Life Quality Index (DLQI) score, and tends to exert a positive impact on sexual functioning [67].

Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma

A review of 7 observational studies including 98 patients with VLS outlined the effectiveness and safety of adipose-derived stem cells (ADSCs) and platelet-rich plasma (PRP) as alternative therapies used in recalcitrant to glucocorticosteroids LS [68]. In 6 studies either ADSCs or PRP was administered, whereas one used a combination of the 2 methods. The results of both treatments were encouraging – improvement of signs and symptoms of the disease was noteworthy, although some limitations were recognized (lack of a control group, insufficient number of participants, requirement for long-term follow-up and standardization of therapeutic procedure, absence of well-established standardized outcome measurement methods). Tedesco *et al.* compared adipose tissue derived-stromal vascular fraction (AD-SVF) and AD-SVF-enriched PRP therapy as the alternative therapeutic approach for refractory male and female genital LS [69]. Forty patients were randomized into 2 groups in which one of the surgical procedures was administered 2 times in a 4-month interval. All patients noted alleviation of symptoms, enhancement of elasticity and hydration of the affected tissues, and a reduction in atrophy and DLQI score. Greater therapeutic response was achieved in early-stage patients. In the late stages of the disease AD-SVF plus PRP therapy was less effective. Therefore, it seems to be beneficial to use these treatment methods before LS reaches an advanced stage.

Moreover, in every stage of the disease skin care measures such as regular usage of moisturizers, and elimination of irritant products and fragrances are recommended [8, 30]. It is recommended that topical emollients be administered a few times per day [29]. Daily application of emollients or topical vitamin E as a maintenance therapy in VLS seems to postpone the relapse but is less effective than topical glucocorticosteroids and calcineurin inhibitors [70, 71]. Additionally, selecting silk underwear might be of support because it alleviates pain and itching [8]. Avoiding exposure to mechanical stress is advised because it may exacerbate the symptoms.

z miejscowo stosowanym propionianem klobetazolu u 40 kobiet z LS potwierdzają korzystny wpływ wdrożenia PDT. Wykazano wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie oraz mniejszą liczbę nawrotów w grupie leczonej PDT niż u pacjentów stosujących miejscowe glikokortykosteroidy [66]. Wyniki niedawno przeprowadzonego badania z udziałem 10 kobiet z VLS wskazują, że PDT przynosi poprawę w zakresie objawów podmiotowych (świąd, pieczenie, ból) i przedmiotowych (leukoplakia, rumień, hiperkeratoza, zmiany plamicze, przeczosy), a także poprawia wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (*Dermatology Life Quality Index* – DLQI) i ma korzystny wpływ na funkcje seksualne [67].

Leczenie komórkami macierzystymi pochodzenia tłuszczowego i osoczem bogatopłytkowym

W przeglądzie 7 badań obserwacyjnych obejmujących łącznie 98 pacjentek z VLS wykazano skuteczność i bezpieczeństwo terapii komórkami macierzystymi pochodzenia tłuszczowego (*adipose-derived stem cells* – ADSC) oraz osoczem bogatopłytkowym (*platelet-rich plasma* – PRP) jako innych opcji leczenia stosowanych u pacjentów z LS opornym na glikokortykosteroidy [68]. W 6 badaniach stosowano ADSC lub PRP, natomiast w jednym z badań u pacjentek wdrożono leczenie skojarzone obiema metodami. Wyniki obu rodzajów leczenia były zachęcające. Stwierdzono znaczące złagodzenie objawów choroby, choć wymieniono także pewne ograniczenia badania (brak grupy kontrolnej, niewystarczająca liczba uczestników, wymóg długotrwałej obserwacji i standaryzacji postępowania terapeutycznego, brak ustalonych, wystandaryzowanych metod pomiaru wyników). Tedesco i wsp. porównali leczenie komórkami AD-SVF (pochodzącymi z tkanki tłuszczowej komórkami frakcji stromalnej) z leczeniem AD-SVF wzbogaconym PRP jako alternatywnym podejściem terapeutycznym u pacjentów i pacjentek z opornym na leczenie LS umiejscowionym w obszarze genitalnym [69]. Czterdziestu uczestników badania randomizowano do jednej z dwóch grup, w których jeden z zabiegów przeprowadzono dwukrotnie w odstępie 4 miesięcy. U wszystkich odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów, poprawę elastyczności i nawilżenia zajętych tkanek, ograniczenie atrofii i obniżenie wskaźnika DLQI. Lepszą odpowiedź na leczenie uzyskano u pacjentów we wczesnym stadium choroby. W późnych stadiach terapia AD-SVF plus PRP okazała się mniej skuteczna. Oznacza to, że metody te powinny być rozważane, zanim LS osiągnie zaawansowane stadium.

Ponadto w każdym stadium choroby zaleca się odpowiednią pielęgnację, polegającą na regularnym aplikowaniu na skórę substancji nawilżających, a także wyeliminowaniu preparatów drażniących i zapachowych [8, 30]. Zaleca się miejscowe stosowanie emolientów

CONCLUSIONS

Lichen sclerosus is a chronic, relapsing skin disease of partly unknown origin. Most frequently diagnosed in postmenopausal women, the disease affects men and women of all ages. Numerous factors including genetic, infectious, environmental, autoimmune, and hormonal ones are believed to influence its development. The role of chronic inflammation and oxidative stress is also alleged to be of considerable importance. Diagnosis of the disease is often made clinically, but in the case of inconclusive clinical presentation or risk of malignancy, biopsy of the affected area should be performed. Anogenital area is the predominant location of LS-lesions, extragenital involvement is detected in 15–20% of patients. Symptoms of the disease depend on the affected structures and the severity of LS, and include itching, burning sensations, pain, sexual dysfunctions, and dysuria. Lichen sclerosus causes impairment of the quality of life and may lead to significant sexual morbidity. Moreover, 3–8% of genital LS-lesions transform to cancer (mainly SCC) over time, which implicates long-term follow-up. The gold standard therapy is ultrapotent topical glucocorticosteroids. The second line of treatment involves topical calcineurin inhibitors. In recalcitrant MGLS or at the stage of phimosis, surgical management is recommended. Other alternative therapeutic options include the following: phototherapy and photochemotherapy (UVB NB, UVA1, PUVA), oral retinoids, methotrexate, cyclosporine, PDT, adipose-derived stem cells, and platelet-rich plasma.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

kilka razy dziennie [29]. Przypuszcza się, że codzienne aplikowanie emolientów lub miejscowe leczenie witaminą E w ramach terapii podtrzymującej u pacjentek z VLS opóźnia nawrót choroby, choć jest to opcja mniej skuteczna w porównaniu z miejscowo stosowanymi glikokortykosteroidami i inhibitorami kalcyneuryny [70, 71]. Pomocne może być również noszenie bielizny wykonanej z jedwabiu, która łagodzi dolegliwości bólowe i świąd [8]. Zaleca się unikanie narażenia na urazy mechaniczne ze względu na ryzyko nasilenia objawów.

WNIOSKI

Liszaj twardzinowy jest przewlekłą, nawracającą chorobą skóry o nie w pełni ustalonej etiologii. Choroba występuje u kobiet i mężczyzn w każdym wieku, jednak najczęściej jest rozpoznawana u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Uważa się, że wpływ na rozwój LS ma wiele różnych czynników - genetycznych, zakaźnych, środowiskowych, autoimmunologicznych i hormonalnych. Zwraca się również uwagę na znaczącą rolę przewlekłego stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego w procesie chorobowym. Rozpoznanie często ustala się na podstawie obrazu klinicznego, ale jeśli jest on niejednoznaczny lub nie można wykluczyć nowotworu, należy wykonać biopsję zajętego obszaru. Zmiany w przebiegu LS są najczęściej umiejscowione w obszarze anogenitalnym. U 15–20% pacjentów stwierdza się również obecność zmian pozagenitalnych. Objawy zależą od struktur zajętych przez proces chorobowy, a także nasilenia LS i obejmują świąd, pieczenie, ból, dysfunkcje seksualne oraz bolesne oddawanie moczu. Liszaj twardzinowy powoduje pogorszenie jakości życia i może prowadzić do istotnych zaburzeń funkcji seksualnych. Ponadto 3–8% zmian w obrębie narządów płciowych wywołanych przez LS ulega transformacji nowotworowej (głównie w SCC), co oznacza konieczność długoterminowej obserwacji pacjentów. Leczeniem pierwszego wyboru są bardzo silnie działające miejscowe glikokortykosteroidy. W leczeniu drugiego wyboru stosuje się miejscowe inhibitory kalcyneuryny. U mężczyzn z MGLS opornym na leczenie lub w stadium choroby, w którym doszło do powstania stulejki, zaleca się postępowanie chirurgiczne. Inne opcje terapeutyczne obejmują: fototerapię i fotochemoterapię (UVB NB, UVA1, PUVA), doustne stosowanie retinoidów, metotreksatu, cyklosporyny, a także wykorzystanie PDT, komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej i osocza bogatopłytkowego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. Edmonds E., Barton G., Buisson S., Francis N., Gotch F., Game L., et al.: Gene expression profiling in male genital lichen sclerosis. *Int J Exp Pathol* 2011, 92, 320-325.
2. 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.
3. Azurdia R.M., Luzzi G.A., Byren I., Welsh K., Wojnarowska F., Marren P., et al.: Lichen sclerosis in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol* 1999, 140, 79-83.
4. Powell J., Wojnarowska F., Winsey S., Marren P., Welsh K.: Lichen sclerosis premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol* 2000, 142, 481-484.
5. Aidé S., Lattario F.R., Almeida G., do Val I.C., da Costa Carvalho M.: Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosis. *J Low Genit Tract Dis* 2010, 14, 319-322.
6. Zhang Y., Fu Q., Zhang X.: The presence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in male Chinese lichen sclerosis patients: a single center study. *Asian J Androl* 2016, 18, 650-653.
7. Hald A.K., Blaakaer J.: The possible role of human papillomavirus infection in the development of lichen sclerosis. *Int J Dermatol* 2018, 57, 139-146.
8. Kirtschig G., Becker K., Günther A., Jasaitiene D., Cooper S., Chi C.C., et al.: Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, e1-e43.
9. Sander C.S., Ali I., Dean D., Thiele J.J., Wojnarowska F.: Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2004, 151, 627-635.
10. Wenzel J., Wiechert A., Merkel C., Bieber T., Tütting T.: IP10/CXCL10 - CXCR3 interaction: a potential self-recruiting mechanism for cytotoxic lymphocytes in lichen sclerosis et atrophicus. *Acta Derm Venereol* 2007, 87, 112-117.
11. Bunker C.B., Shim T.N.: Male genital lichen sclerosis. *Indian J Dermatol* 2015, 60, 111-117.
12. Kreuter A., Kryvosheyeva Y., Terras S., Moritz R., Möllenhoff K., Altmeyer P., et al.: Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol* 2013, 93, 238-41.
13. Wallace H.J.: Lichen sclerosis et atrophicus. *Transactions of the Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971, 57, 9-30.
14. Tasker G.L., Wojnarowska F.: Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2003, 28, 128-133.
15. Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K., Srodon M.: Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 2005, 50, 477-480.
16. Kyriakis K.P., Emmanouelides S., Terzoudi S., Palamaras I., Damoulaki E., Evangelou G.: Gender and age prevalence distributions of morphea en plaque and anogenital lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007, 21, 825-826.
17. Leibovitz A., Kaplun V.V., Saposhnicov N., Habet B.: Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. *Arch Gerontol Geriatr* 2000, 31, 1-4.
18. Kizer W.S., Prarie T., Morey A.F.: Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med J* 2003, 96, 9-11.
19. Tran D.A., Tan X., Macri C.J., Goldstein A.T., Fu S.W.: Lichen sclerosis: an autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci* 2019, 15, 1429-1439.
20. Melnick L.E., Steuer A.B., Bieber A.K., Wong P.W., Pomeranz M.K.: Lichen sclerosis among women in the United States. *Int J Women's Dermatol* 2020, 6, 260-262.
21. Fistorol S.K., Itin P.H.: Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013, 14, 27-47.
22. Yang M., Wen W., Chang J.: Vulvar lichen sclerosis: a single-center retrospective study in China. *J Dermatol* 2018, 45, 1101-1104.
23. Powell J.J., Wojnarowska F.: Lichen sclerosis. *Lancet* 1999, 353, 1777-1783.
24. Errichetti E., Lallas A., Apalla Z., Di Stefani A., Stinco G.: Dermoscopy of morphea and cutaneous lichen sclerosis: clinicopathological correlation study and comparative analysis. *Dermatology* 2017, 233, 462-470.
25. Todd P., Halpern S., Kirby J., Pembroke A.: Lichen sclerosis and the Köbner phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 1994, 19, 262-263.
26. Villa M., Dragonetti E., Grande M., Bove P., Sansalone S., Rulli F., et al.: Skin phototype and local trauma in the onset of balanitis xerotica obliterans (BXO) in circumcised patients. *In Vivo* 2012, 26, 143-146.
27. Jensen L.S., Bygum A.: Childhood lichen sclerosis is a rare but important diagnosis. *Dan Med J* 2012, 59, A4424.
28. Navarro-Crummenauer B., Pickhardt C.P., Urban R.: Lichen sclerosis mistaken for sexual abuse - prevention of victimization. *Klin Padiatr* 2015, 227, 239-242.
29. Kirtschig G.: Lichen sclerosis - presentation, diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int* 2016, 113, 337-343.
30. 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 sclerosis, 2018. *Br J Dermatol* 2018, 178, 839-853.
31. Criado P.R., Lima F.H., Miguel D.S., Valente N.Y., Vasconcellos C., Sittart J.A.: Lichen sclerosis - a keratotic variant. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002, 16, 504-505.
32. Ryan M.P., Monjabez S., Ross L.S., Kroger K.T.: Bullous hemorrhagic lichen sclerosis of the breast: a report of two cases and review of the literature. *Dermatol Online J* 2019, 25, 13030/qt2w48m85h.
33. Adams B.B., Mutasim D.F.: Annular lichen sclerosis et atrophicus. *Cutis* 2001, 67, 249-250.
34. Albornoz C.A., Wang J.V., Yang S.: Extragenital Blaschkoid lichen sclerosis et atrophicus in a child. *J Dermatol Res Ther* 2018, 4, 052.
35. Ganesan L., Parmar H., Das J.K., et al.: Extragenital lichen sclerosis et atrophicus. *Indian J Dermatol* 2015, 60, 420.
36. Kakko T., Salo T., Siponen M.K.: Oral lichen sclerosis: a systematic review of reported cases and two new cases. *Int J Dermatol* 2018, 57, 521-528.
37. Ramrakha-Jones V.S., Paul M., McHenry P., Burden A.D.: Nail dystrophy due to lichen sclerosis? *Clin Exp Dermatol* 2001, 26, 507-9.
38. Radke P.M., Maltry A.C., Mokhtarzadeh A., Harrison A.R.: A unique ocular presentation of extragenital lichen sclerosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017, 33, S56-S58.
39. Latini A., Cota C., Orsini D., Cristaudo A., Tedesco M.: Male and female genital lichen sclerosis. Clinical and functional classification criteria. *Adv Dermatol Allergol* 2018, 35, 447-453.
40. Marfatia Y., Surani A., Baxi R.: Genital lichen sclerosis et atrophicus in females: an update. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2019, 40, 6-12.

41. Lee A., Bradford J., Fischer G.: Long-term management of adult vulvar lichen sclerosis: a prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol* 2015, 151, 1061-1067.
42. Singh J.P., Priyadarshi V., Goel H.K., Vijay M.K., Pal D.K., Chakraborty S., et al.: Penile lichen sclerosis: an urologist's nightmare! A single center experience. *Urol Ann* 2015, 7, 303-308.
43. 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 Eur Acad Dermatol Venereol* 2012, 26, 730-7.
44. Kantere D., Löwhagen G.B., Alvingren G., Månesköld A., Gillstedt M., Tunbäck P.: The clinical spectrum of lichen sclerosis in male patients – a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2014, 94, 542-546.
45. Song B., Cai Z.M.: Possible function of the frenulum of prepuce in penile erection. *Andrologia* 2012, 44, 23-25.
46. Gutiérrez-Pascual M., Vicente-Martín F.J., López-Esteban J.L.: Lichen sclerosis and squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr* 2012, 103, 21-28.
47. Hieta N., Kurki S., Rintala M., Söderlund J., Hietanen S., Orte K.: Association of vulvar melanoma with lichen sclerosis. *Acta Derm Venereol* 2019, 99, 339-340.
48. Turnbull N., Shim T., Patel N., Mazzon S., Bunker C.: Primary melanoma of the penis in 3 patients with lichen sclerosis. *JAMA Dermatol* 2016, 152, 226-227.
49. La Spina M., Meli M.C., De Pasquale R., Perrotta R.E., Lanzafame S., Caltabiano R., et al.: Vulvar melanoma associated with lichen sclerosis in a child: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 2016, 33, e190-e194.
50. Jovanović M., Golušin Z.: Nonsteroidal topical immunomodulators in allergology and dermatology. *Biomed Res Int* 2016, 2016, 5185303.
51. Sergeant A., Vernall N., Mackintosh L.J., McHenry P., Leman J.A.: Squamous cell carcinoma arising in extragenital lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2009, 34, e278-e279.
52. Sotillo Gago I., Martínez Sahuquillo A., Matilla A., García Pérez A.: Spinocellular epithelioma following scleroatrophic autoaneous lichen. *Actas Dermosifiliogr* 1977, 68, 219-220.
53. Virgili A., Borghi A., Toni G., Minghetti S., Corazza M.: First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosis: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol* 2014, 171, 388-396.
54. Corazza M., Virgili A., Toni G., Borghi A.: Mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosis: could its formulation influence efficacy, tolerability and adherence to treatment? *J Dermatolog Treat* 2018, 29, 305-309.
55. Fergus K.B., Lee A.W., Baradaran N., Cohen A.J., Stohr B.A., Erickson B.A., et al.: Pathophysiology, clinical manifestations, and treatment of lichen sclerosis: a systematic review. *Urology* 2020, 135, 11-19.
56. Dell E.A., Miest R.Y.N., Lohse C.M., Torgerson R.R.: Vulvar neoplasms in 275 women with genital lichen sclerosis and impact of treatment: a retrospective chart review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32, e363-e365.
57. Hengge U.R., Krause W., Hofmann H., Stadler R., Gross G., Meurer M., et al.: Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2006, 155, 1021-1028.
58. Nissi R., Erikson H., Risteli J., Niemimaa M.: Pimecrolimus cream 1% in the treatment of lichen sclerosis. *Gynecol Obstet Invest* 2007, 63, 151-154.
59. Nguyen A.T.M., Holland A.J.A.: Balanitis xerotica obliterans: an update for clinicians. *Eur J Pediatr* 2020, 179, 9-16.
60. Paller A.S., Fölster-Holst R., Chen S.C., Diepgen T.L., Elmetts C., Margolis D.J.: No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2020, 83, 375-381.
61. Charlton O.A., Smith S.D.: Balanitis xerotica obliterans: a review of diagnosis and management. *Int J Dermatol* 2018, 58, 777-781.
62. DePasquale I., Park A.J., Bracka A.: The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int* 2000, 86, 459-465.
63. Chung A.S.J., Suarez O.A.: Current treatment of lichen sclerosis and stricture. *World J Urol* 2020, 38, 3061-3067.
64. Kravvas G., Shim T.N., Doiron P.R., Freeman A., Jameson C., Minhas S., et al.: The diagnosis and management of male genital lichen sclerosis: a retrospective review of 301 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32, 91-95.
65. Shi L., Miao F., Zhang L.L., Zhang G.L., Wang P.R., Ji J., et al.: Comparison of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and clobetasol propionate in treatment of vulvar lichen sclerosis. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 684-688.
66. Prodromidou A., Chatziioannou E., Daskalakis G., Stergios K., Pergialiotis V.: Photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosis – a systematic review. *J Low Genit Tract Dis* 2018, 22, 58-65.
67. Li Z., Wang Y., Wang J., Li S., Xiao Z., Feng Y., et al.: Evaluation of the efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2020, 29, 101596.
68. Eshtiaghi P., Sadownik L.A.: Fact or fiction? Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, 65-70.
69. Tedesco M., Bellei B., Garelli V., Caputo S., Latini A., Giuliani M., et al.: Adipose tissue stromal vascular fraction and adipose tissue stromal vascular fraction plus platelet-rich plasma grafting: new regenerative perspectives in genital lichen sclerosis. *Dermatol Ther* 2020, 5, e14277.
70. Virgili A., Minghetti S., Borghi A., Corazza M.: Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosis: preliminary results of a randomized study. *Br J Dermatol* 2013, 168, 1316-1324.
71. Patsatsi A., Kyriakou A., Vavilis D., Mantas A., Patsialas C., Sotiriadis D.: A therapeutic approach for female, relapsing genital lichen sclerosis: a single-center study. *J Dermatolog Treat* 2013, 24, 336-9.

Received: 16.02.2021

Accepted: 22.04.2021

Otrzymano: 16.02.2021 r.

Zaakceptowano: 22.04.2021 r.

How to cite this article

Jablonowska O., Woźniacka A., Żebrowska A.: Lichen sclerosis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021, 108, 126-136.

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.107284>.