

Rola czynników genetycznych, autoimmunologicznych, infekcyjnych i hormonalnych w etiopatogenezie liszaja twardzinowego – przegląd piśmiennictwa

The role of genetic, autoimmune, infective and hormonal factors in pathogenesis of lichen sclerosus – review of the literature

Agnieszka Cegielska¹, Beata Imko-Walczuk^{2,3}, Janusz Jaśkiewicz⁴, Waldemar Placek⁵

¹Indywidualna Praktyka Lekarska, Gdańsk

²Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii w Gdańsku

Ordynator: dr n. med. Maria Czubek

³Wyższa Szkoła Zawodowa Pielęgnacji Zdrowia i Urody w Poznaniu

Rektor: prof. dr hab. n. med. Barbara Raszeja-Kotelba

⁴Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. Janusz Jaśkiewicz

⁵Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii *Collegium Medicum*

w Bydgoszczy Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

Przegl Dermatol 2011, 98, 355–361

SŁOWA KLUCZOWE:

liszaj twardzinowy i zanikowy,
liszaj twardzinowy, HLA,
ECM1, hormony, stres
oksydacyjny.

KEY WORDS:

lichen sclerosus at atrophicus,
lichen sclerosus, etiopathoge-
nesis, HLA, ECM1, hormones,
oxidative stress.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Beata Imko-Walczuk
Oddział Dermatologii
Pomorskie Centrum
Traumatologii
ul. Powstańców
Warszawskich 1/2
80-152 Gdańsk
e-mail: bimko@wp.pl

STRESZCZENIE

Liszaj twardzinowy jest zdefiniowaną klinicznie i histopatologicznie przewlekłą chorobą zapalną z ogniskowym białawym zanikiem skóry, umiejscowioną na narządach płciowych i poza nimi. Spotykany jest zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, we wszystkich grupach wiekowych. Etiologia choroby nie jest w pełni poznana. Na podstawie analizy dostępnego piśmiennictwa w pracy omówiono główne potencjalne patomechanizmy jej rozwoju: genetyczny, autoimmunologiczny, infekcyjny, hormonalny i związany ze stresem oksydacyjnym. Poznanie etiopatogenezy choroby ma ważne znaczenie, gdyż w znacznym stopniu może wpłynąć na poprawę efektywności jej leczenia i w konsekwencji na uniknięcie jej powikłań.

ABSTRACT

Lichen sclerosus (LS) is a chronic inflammatory disease with a characteristic clinical appearance and specific histopathology. Clinically is characterized by plaques of ivory white atrophic lesions localized, chiefly on genitals, and also in extragenital localisation. Both males and females at any age are affected. The aetiology of LS remains unclear. In the literature, the hypothesis of possible role of genetic, autoimmune, infectious and hormonal factors are found. Oxidative stress may also play additional role. Understanding of lichen sclerosus pathogenesis may improve its therapy and allow to avoid its complications.

WPROWADZENIE

Liszaj twardzinowy (*lichen sclerosus* - LS) jest przewlekłą dermatozą zapalną z predylekcją do zajmowania okolicy anogenitalnej, mogącą jednak wystąpić w każdej lokalizacji na skórze i błonach śluzowych. Klinicznie LS objawia się jako ogniskowy, białawy zanik skóry. Jednostka ta po raz pierwszy została opisana w 1889 roku przez Hallopeau, a jej charakterystyczny obraz histopatologiczny podał w 1892 roku Darier [1]. Przez wiele lat nomenklatura choroby była niejednoznaczna, do jej opisu używano takich nazw, jak liszaj biały, marskość sromu lub żółodzi. Obecnie preferowanymi terminami są liszaj twardzinowy i zanikowy (*lichen sclerosus et atrophicus* - LSA) lub liszaj twardzinowy (LS).

Choroba występuje u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych, także u dzieci w pierwszych latach życia [2]. Dokładne określenie zachorowalności na LS jest trudne, gdyż pacjenci ci są często leczeni przez różnych specjalistów: dermatologów, ginekologów i urologów. Szacuje się, że w populacji ogólnej współczynnik zachorowalności wynosi od 1 : 300 do 1 : 1000 [3]. Kobiety chorują 6–10 razy częściej niż mężczyźni; współczynnik zachorowalności wynosi 1 : 900 dla dziewczynek i wzrasta z wiekiem, a u kobiet w wieku pomenopauzalnym określa się go na 1 : 30–40. U chłopców współczynnik ten wynosi 1 : 160–220, przy czym jest znacznie wyższy u pacjentów ze stulejką (14 : 100). Częstość występowania LS u dorosłych mężczyzn jest nieznana [4, 5].

ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza LS nie jest w pełni poznana. Postuluje się, że biorą w niej udział czynniki genetyczne, autoimmunologiczne, infekcyjne i hormonalne.

CZYNNIKI GENETYCZNE

Genetyczne tło choroby potwierdzają zarówno przypadki jej rodzinnego występowania, jak i częstsze stwierdzanie pewnych antygenów zgodności tkankowej - HLA klasy II - w populacji chorych. Dotychczas opisano dobrze udokumentowane przypadki rodzinnego występowania LS w przynajmniej 23 rodzinach [3, 4, 6–8]. Rodzinne występowanie choroby dotyczyło głównie rodzeństwa oraz matek i córek, częściej spotykane było wśród dzieci, co może odzwierciedlać lepszą rozpoznawalność LS u młodszych członków rodziny [7]. Opisano 5 przypadków występowania LS u bliźniąt jednojajowych i pojedynczy przypadek LSA u bliźniąt dwujajowych [4, 9–12].

Związek LS z antygenami zgodności tkankowej HLA klasy II również potwierdza genetyczne tło choroby. Antygen HLA DQ7 (DQB1*0301) częściej jest obecny u dziewczynek (66%) i dorosłych kobiet (50%) z LS niż w grupie kontrolnej, w której jego występowanie ocenia się na 25–30% [13, 14]. W podobnym badaniu u mężczyzn stwierdzono występowanie HLA DQ7 u 45% chorych, nie osiągnięto jednak znamienności statystycznej [15]. Odnotowano także silną korelację LS z antygenami HLA DQ7, DQ8, DQ9 z polimorfizmem nukleotydów w pozycji 55. Haplotyp HLA DR12 DQ7 wiąże się z podatnością na chorobę, natomiast haplotyp HLA DR17 DQ2 może odgrywać rolę ochronną. Badania sugerują również, że antygen HLA DQ7 jest częściej spotykany u dziewczynek z wczesnym początkiem choroby, HLA A2 może być związany z LS ograniczonym do okolicy płciowej, natomiast HLA DR4 DQ8 chroni przed bliznowaceniem w przebiegu choroby u dorosłych kobiet [13, 14]. Istnieje również związek pomiędzy antygenami grup krwi w układzie AB0 a występowaniem LS. Opisywano zwiększoną podatność osób z grupą krwi A i ochronny wpływ grupy 0 [16].

CZYNNIKI IMMUNOLOGICZNE

Zaburzenia immunologiczne są jedną z najszerzej akceptowanych hipotez wyjaśniających patomechanizm LS [17]. Zarówno przeciwciała swoiste narządowo, jak i współistniejące choroby autoimmunologiczne, takie jak cukrzyca, choroby tarczycy, bielactwo, łysienie plackowate, anemia złośliwa, były stwierdzane u osób z LS [18]. Analiza dotychczasowych badań pozwoliła ustalić, że 14% dziewczynek z LS ma dodatni wywiad osobniczy w kierunku chorób autoimmunologicznych, a 64% ma dodatni wywiad rodzinny [14]. Z kolei u dorosłych kobiet odsetek ten wynosi odpowiednio 22–34 i 19–35 [13, 19, 20]. Zależności te są mniej wyraźne u mężczyzn i nieokreślone u chłopców [15, 21]. W badaniu grupy 350 kobiet z LSA stwierdzono występowanie chorób autoimmunologicznych u 21% z nich, z czego najczęściej były to autoimmunologiczne choroby tarczycy (12%) [20]. Odnotowano również, że u kobiet z LS o ciężkim przebiegu pojawia się ten sam jak w autoimmunologicznych chorobach tarczycy polimorfizm genu antagonisty receptora dla interleukiny 1 (ang. *interleukin 1* - IL-1) [22, 23].

Autoimmunologiczne podłoże choroby potwierdza również obecność w surowicy chorych krążących autoprzeciwciał. Przeciwciała przeciwko proteinie 1 (ang. *extracellular matrix 1* - ECM1) stwierdza się w surowicy 67% pacjentów z LS, a przeciwciała skierowane przeciwko składowym błony podstaw-

nej (przede wszystkim antygenom pemfigoidu BP180 i BP230) u 30% chorych [24, 25].

CZYNNIKI INFEKCYJNE

Podobieństwo obrazu klinicznego oraz histopatologicznego LS i *morphea*, częste jednoczesne występowanie u tego samego pacjenta obu jednostek chorobowych, a także podobieństwo LS do przewlekłego zanikowego zapalenia skóry kończyn, będącego manifestacją przewlekłej boreliozy, skłoniły do przeprowadzenia badań analizujących udział *Borrelia burgdorferi* w patogenezie LS. Po raz pierwszy teorię tę zaproponowali w 1987 roku Aberer i Stanek, którzy za pomocą znakowanych przeciwciał IgG wykryli obecność *B. burgdorferi* w wycinkach skóry u 4 spośród 13 osób z twardziną ograniczoną i u 6 z 13 chorych na LS [26]. Prowadzone od tego czasu badania, wykorzystujące techniki serologiczne, immunohistochemiczne, hodowlane i polimerazową reakcję łańcuchową (ang. *polymerase chain reaction* – PCR), dały sprzeczne rezultaty. Ross i wsp., używając zmodyfikowanej metody barwienia srebrem, stwierdzili obecność różnych form krętków w 10 spośród 25 wycinków skórnych pobranych od pacjentów z *morphea* i w 10 z 21 od chorych na LS [27]. Schempp i wsp., stosując metodę PCR, wykryli obecność genu flageliny *B. burgdorferi* we wszystkich 9 wycinkach pobranych ze zmian skórnych o charakterze *morphea* i wszystkich 6 pobranych ze zmian o typie LS. Obecność genu nie została wykryta w żadnym fragmencie tkankowym użytym jako kontrola [28], natomiast w badaniach wykorzystujących analizę DNA otrzymano wyniki negatywne u wszystkich badanych osób z LS, twardziną ograniczoną i twardziną układową [29, 30]. Również Farrell i wsp. nie stwierdzili przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* u 6 badanych pacjentów ze współistniejącym płciowym liszajem twardzinowym i twardziną ograniczoną oraz 1 z LS, *morphea* i liszajem płaskim [31]. Chociaż rola krętków *B. burgdorferi* nie została w pełni potwierdzona, to budzą one nadal zainteresowanie, gdyż część pacjentów odpowiadała na leczenie antybiotykami z grupy penicylin i cefalosporyn [32–34].

W patogenezie LS bierze się pod uwagę również inne czynniki infekcyjne. U chłopców ze zmianami skórnymi na członku często metodą PCR wykrywa się obecność wirusów brodawczaka ludzkiego (ang. *Human papilloma virus* – HPV) [35]. U dzieci z LS obserwuje się również częstsze w porównaniu z grupą kontrolną nosicielstwo wirusów HPV związanych z dysplazją [36]. Zmiany o charakterze LS spotyka się ponadto w bliznach po przebytych zakażeniu wirusem opryszczki, ale nie zostało stwierdzone, aby były one wynikiem przetrwałej

obecności wirusowego DNA [37]. Badano również związek LS z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C. Niektórzy autorzy sądzą, że procesy autoimmunizacyjne w przebiegu zakażenia tym wirusem inicjują rozwój LS [38].

CZYNNIKI HORMONALNE

Z powodu częstego występowania choroby u kobiet w okresie pomenopauzalnym i dziewcząt przed okresem pokwitania, kiedy stężenie estrogenów w organizmie jest małe, wysunięto hormonalną hipotezę rozwoju LS [20]. Nie stwierdza się jednak związku choroby z ciążą, histerektoomią, stosowaniem hormonalnej antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej [39]. Kohlberger i wsp. w 39 biopsjach pobranych od pacjentek ze zmianami na sromie oceniali ekspresję receptorów androgenowych, estrogenowych i progesteronowych w porównaniu z grupą kontrolną [40]. W 5 przypadkach stwierdzono obecność receptorów androgenowych, a w 1 przypadku estrogenowych. W żadnym przypadku – zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej – nie obserwowano ekspresji receptorów progesteronowych, co może tłumaczyć brak odpowiedzi pacjentów z tym schorzeniem na leczenie miejscowymi preparatami hormonalnymi [40, 41].

ROLA STRESU OKSYDACYJNEGO

Sander i wsp. [42] badali rolę stresu oksydacyjnego w powstawaniu zmian o charakterze LSA. W biopsjach skóry pobranych od 16 pacjentek z histopatologicznie potwierdzonym, nieleczonym LSA sromu wykryli zwiększoną liczbę produktów peroksydacji lipidów i białek oraz obecność oksydacyjnego uszkodzenia DNA [42]. Sugeruje to nowy potencjalny czynnik uczestniczący w indukcji włóknienia, procesów autoimmunologicznych i kancerogenezy w przebiegu LS.

OBRAZ HISTOPATOLOGICZNY I IMMUNOHISTOCHEMICZNY

Patomechanizm powstania zmian skórnych w przebiegu LS pozostaje nieznanym. W zmienionej skórze obserwuje się ścięczenie naskórka, hiperkeratozę i rozrost warstwy kolczystej. W skórze właściwej obecne są nacieki limfocytarne złożone z limfocytów CD4+ i CD8+, które początkowo lokalizują się w jej górnej warstwie, a następnie obejmują warstwę głębszą [43, 44]. Za pomocą badań histopatologicznych i immunohistochemicznych uwidaczniane są głębokie zmiany w ekspresji białek macierzy pozakomórkowej, co może mieć związek z procesem

bliznowacenia występującym w tej chorobie. Obecna jest homogenizacja środkowej i górnej warstwy skóry właściwej, zmiany w tkance łącznej dotyczące włókien kolagenowych, elastycznych, fibryny i kwasu hialuronowego [45].

Liszaj twardzinowy i zanikowy to przewlekła, postępująca dermatoza, której końcowym etapem jest bliznowacenie. Bliznowacenie ma różne nasilenie u poszczególnych osób, jego stopień wydaje się zależeć od czynników genetycznych. Genem odpowiedzialnym za proces bliznowacenia w LS jest najprawdopodobniej gen kodujący transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor β* – TGF- β) i jego promotory. Czynnikiem ten odpowiada za tworzenie, właściwości i degradację macierzy pozakomórkowej, znana jest jego rola w procesie włóknienia w chorobach płuc i nerek, a także w twardzinie układowej. Podwyższoną ekspresję izoform TGF- β 1 i TGF- β 2 stwierdza się w zmianach zapalnych w twardzinie ograniczonej i układowej, które to choroby mają wspólne cechy z LS [46]. Farrell i wsp. w swoim badaniu wykazali umiarkowanie zwiększoną ekspresję TGF- β 1 i TGF- β 2 w środkowych i górnych warstwach skóry właściwej [47].

OBRAZ KLINICZNY I PRZEBIEG

Klinicznie LS objawia się obecnością porcelanowobiałych ognisk, zaników bądź stwardnień skóry, którym niekiedy towarzyszą zmiany rumieniowe



Ryc. 1. Zanikowe zmiany skóry sromu w przebiegu LS z rozwijającymi się na ich tle nadżerkami i rozpadlinami

Fig. 1. Atrophic skin lesions of the vulva with erosions and fissures

i pęcherzowe oraz nadżerki i blizny. Liszaj twardzinowy może mieć podstępny lub agresywny przebieg, u niektórych pacjentów nie występują żadne objawy przez długi czas. U kobiet najczęściej choroba zajmuje skórę okolicy anogenitalnej (w 85–98% przypadków), czemu towarzyszą zmiany pozapłciowe w 15–20% przypadków. W badaniu fizykalnym najczęściej stwierdza się zlokalizowane wokół sromu i odbytu ogniska zanikowe, na podłożu których z czasem pojawiają się pęknięcia, rozpadliny i bliznowacenie (ryc. 1.). Towarzyszą im często dolegliwości subiektywne w postaci intensywnego świądu i bólu, a także dysurii, dyspareunii i bólu przy oddawaniu stolca [40]. Intensywne bliznowacenie może prowadzić do zrastania się warg sromowych, zwężenia wejścia do pochwy, co skutkuje problemami z poczęciem oraz komplikacjami w trakcie porodu i często wymaga interwencji chirurgicznej. U dziewczynek dodatkowe obciążenie stanowi fakt, że zmiany te często są błędnie traktowane jako rezultat stosowanej wobec nich przemocy seksualnej. Liszaj twardzinowy należy różnicować z liszajem płaskim, bielactwem, łuszczycą i śródnaskórkową dysplazją sromu [48]. U mężczyzn zmiany obejmują najczęściej żołądź i napletek, rzadko natomiast okolicę odbytu. Niekiedy choroba zajmuje również cewkę moczową, co nie zostało stwierdzone u kobiet [49]. Chłopcy z LS wymagają najczęściej obrzezania z powodu współistniejącej stulejki. Zmiany w przebiegu LS mogą przypominać erytroplazję Queyrata, liszaj płaski, leukoplakię i twardzinę skórną. Pacjenci często skarżą się na ból, świąd, pieczenie, trudności w odprowadzeniu napletka i ból w trakcie mikcji. W początkowym stadium choroba może się objawiać jedynie białoszarym zabarwieniem żołądź i napletka. Progresja zmian obejmująca wędzidełko i coraz większą powierzchnię napletka prowadzi do stulejki z rozwojem ścięczy, blaszkowatych ognisk. Z czasem skóra staje się nieelastyczna i podatna na urazy w trakcie stosunków płciowych [3]. To przewlekłe drażnienie jest jedną z hipotez tłumaczących rozwój raka kolczystokomórkowego na podłożu LS [19]. Lokalizacja pozapłciowa LS jest znacznie rzadsza i najczęściej obejmuje skórę wewnętrznej powierzchni ud, okolicę podsutkową, szyję, kark, barki, ramiona i nadgarstki. Klinicznie stwierdza się niebolesne, białawe grudki zlewające się w blaszki, z hiperkeratozą mieszkową, które z czasem twardnieją i wyglądem przypominają bliznę (ryc. 2.). U części chorych zmiany są liczne i drobne. W zmianach narażonych na urazy mogą tworzyć się pęcherze. Opisywano również zajęcie paznokci w przebiegu LS [50]. Umieszczenie na błonach śluzowych jamy ustnej jest rzadkie, ale zdarza się, że zmiany dotyczą policzków, warg i podniebienia [51].

Rozpoznanie LS potwierdza się za pomocą badania histopatologicznego, w którym obserwuje się atroficzny naskórek, ogniskową hiperkeratozę, zwyrodnienie wodniczkowe warstwy podstawnej, obrzęk i nacieki limfocytarne w skórze właściwej, homogenizację kolagenu i zarostowe zapalenie drobnych tętnic.

Najgroźniejszym powikłaniem LS jest możliwość rozwoju w jego obrębie raka kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC). Szacuje się, że ryzyko to wynosi 4–5% u kobiet, chociaż w niektórych badaniach oceniano je nawet na 7% [52, 53]. Obecność LS w tkankach otaczających raka płaskonabłonkowego na sromie stwierdzono w 60% przypadków [54]. Rozrost nowotworowy najczęściej powstaje w obrębie przewlekłych zmian hiperkeratycznych lub nadżerkowych, klinicznie określanych jako leukoplakia. Patomechanizm nowotworzenia nie został w pełni poznany. Na podstawie przeprowadzonych badań u kobiet z LS stwierdzono zaburzenia komórkowej odpowiedzi immunologicznej, co może stwarzać sprzyjające warunki do rozwoju SCC [55]. Zmiany w lokalizacji pozapłciowej nie wiążą się z ryzykiem rozwoju tego nowotworu.

Liszaj twardzinowy i zanikowy, rak płaskonabłonkowy prącia i zakażenie HPV są częściej stwierdzane u mężczyzn nieobrzezanych. Powell i wsp. przeprowadzili retrospektywną histopatologiczną analizę 20 przypadków SCC prącia i w otoczeniu 50% z nich znaleziono cechy LS [53]. Z kolei Depasquale i wsp. dokonali retrospektywnej analizy 522 osób z LS i u 2% z nich stwierdzono obecność SCC [18].

LECZENIE

Celem leczenia LSA jest złagodzenie dolegliwości, ograniczenie stanu zapalnego, zapobieganie rozwojowi zmian anatomicznych i niedopuszczenie do rozwoju zmian złośliwych. W leczeniu miejscowym zastosowanie znalazły glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, retinoidy oraz preparaty hormonalne (estrogen, progesteron i propionian testosteronu). Leczeniem z wyboru pozostają silnie działające miejscowe kortykosteroidy. Proponuje się schemat terapii, w której na nowo zdiagnozowane zmiany aplikuje się maść z 0,05% propionianem klobetazolu 2 razy dziennie przez 4 tygodnie, a następnie 1–2 razy w tygodniu. U większości pacjentów takie leczenie zapewnia ustąpienie dolegliwości subiektywnych, zapobiega bliznowaceniu, może prowadzić do uzyskania klinicznej i histopatologicznej remisji choroby. Stosowanie leków alternatywnych powinno być zarezerwowane dla osób nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami, z przeciwwskazaniami do ich przewlekłego stosowania oraz u pacjentów z „fobią kortykosteroidową”. Jako leczenie uzupełniające zaleca się używa-



Ryc. 2. Porcelanowobiałe zmiany grudkowo-błaskowate na skórze brzucha u pacjentki z LS ze współistniejącym bielactwem nabytym, anemią złośliwą i nadczynnością tarczycy

Fig. 2. Ivory papules and plaques on the abdomen of a female patient with LS coexisting with vitiligo, pernicious anaemia and thyroid disease

nie substytutów mydła, miejscowe stosowanie lubrykantów i lignokainy, unikanie perfumowanych kosmetyków oraz noszenie bawełnianej bielizny. Leczenie ogólne powinno być wprowadzone jedynie w przypadkach nasilonych, nieodpowiadających na leczenie miejscowe lub gdy występuje nietolerancja preparatów kortykosteroidowych [48, 52]. Stosuje się wówczas doustnie neotigason; istnieją także doniesienia o próbach terapii stanazololem, hydroksychlorochiną i kalcytriolem z dobrym efektem [56–58].

Leczenie chirurgiczne znajduje zastosowanie, gdy choroba postępuje mimo leczenia zachowawczego, a także w celu zniwelowania zmian anatomicznych powstałych w jej przebiegu.

Piśmiennictwo

1. Darier J.: Lichen plan sclereux. Ann Derm Syph 1892, 23, 833.
2. Das S., Tunuguntala H.S.: Balanitis xeroticans obliterans: a review. World J Urol 2000, 18, 382-387.
3. Wallace H.J.: Lichen sclerosus et atrophicus. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc 1971, 57, 9-30.
4. Powell J., Marren P., Wojnarowska F.: Childhood lichen sclerosus: an increasingly common problem. J Am Acad Dermatol 2001, 44, 803-806.
5. Leibovitz A., Kapulun V., Saposhnicov N., Habot B.: Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. Arch Gerontol Geriatr 2000, 31, 1-4.
6. Friedrich E.G. Jr., MacLaren N.K.: Genetic aspects of vulvar lichen sclerosus. Am J Obstet Gynecol 1984, 150, 161-166.
7. Sahn E., Bluestein E., Oliva S.: Familial lichen sclerosus et atrophicus in childhood. Pediatr Dermatol 1994, 11, 160-163.
8. Fitzgerald E.A., Connelly C.S., Purcell S.M., Kantor G.R.: Familial lichen sclerosus et atrophicus in association with CREST syndrome: a case report. Br J Dermatol 1996, 134, 1144-1146.
9. Meyrick Thomas R.H., Kennedy C.T.: The development of lichen sclerosus et atrophicus in monozygotie twin girls. Br J Dermatol 1986, 114, 377-379.

10. Cox N.H., Mitchell J.N., Morley W.N.: Lichen sclerosus et atrophicus in non-identical female twins. *Br J Dermatol* 1986, 115, 743.
11. Fallick M.L., Faller G., Klauber G.T.: Balanitis xerotica obliterans in monozygotic twins. *Br J Urol* 1997, 79, 810.
12. Kiss A.: Balanitis xerotica obliterans in monozygotic twins. *Br J Urol* 1997, 80, 969.
13. Marren P., Yell J., Charnock F.M., Bunce M., Welsh K., Wojnarowska F.: The association between lichen sclerosus and antigens of HLA system. *Br J Dermatol* 1995, 132, 197-203.
14. Powell J., Wojnarowska F., Winsey S., Marren P., Welsh K.: Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol* 2000, 142, 481-484.
15. Azurdia R., Luzzi G., Bryen I., Welsh K., Wojnarowska F., Marren P. i inni.: Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol* 1999, 140, 79-83.
16. Leighton P., Langley F.: A clinic-pathological study of vulval dermatoses. *J Clin Pathol* 1975, 28, 394-402.
17. Regauer S.: Immune dysregulation in lichen sclerosus. *Eur J Cell Biol* 2005, 84, 273-277.
18. Depasquale I., Park A.J., Bracka A.: The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int* 2000, 86, 459-465.
19. Harrington C., Dunsmore I.: An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol* 1981, 104, 563-566.
20. Meyrick Thomas R.H., Ridley C.M., McGibbon D.H., Black M.M.: Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity – a study of 350 women. *Br J Dermatol* 1988, 118, 41-46.
21. Meyrick Thomas R.H., Ridley C.M., Black M.M.: The association of lichen sclerosus et atrophicus and autoimmune-related disease in males. *Br J Dermatol* 1983, 109, 661-664.
22. Clay F.E., Cork M.J., Tarlow J.K., Blakemore A.I., McDonagh A.J., Messenger A.G. i inni.: Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism associated with lichen sclerosus. *Hum Genet* 1994, 94, 407-410.
23. Blakemore A., Watson P., Weetman A., Duff G.: Association of Graves' disease with an allele of the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80, 111-115.
24. Oyama N., Chan I., Neill S.M., Hamada T., South A.P., Wessagowit V. i inni.: Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003, 362, 118-123.
25. Howard A., Dean D., Cooper S., Hamada T., South A.P., Wessagowit V. i inni.: Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Australas J Dermatol* 2004, 45, 12-15.
26. Aberer E., Stanek G.: Histological evidence for spirochetal origin of morphea and lichen sclerosus et atrophicans. *Am J Dermatopathol* 1987, 9, 374-379.
27. Ross S.A., Sanchez J.L., Taboas J.O.: Spirochetal forms in the dermal lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus. *Am J Dermatopathol* 1990, 12, 357-362.
28. Schempp C., Hubertus B., Lange R., Kömel H.W., Orfanos C.E., Gollnick H.: Further evidence for *Borrelia burgdorferi* infection in morphea and lichen sclerosus et atrophicus confirmed by DNA amplification. *J Invest Dermatol* 1993, 100, 717-720.
29. Dillon W.I., Sead F.M., Fivenson D.P.: *Borrelia burgdorferi* DNA is undetectable by polymerase chain reaction in skin lesions of morphea, scleroderma, or lichen sclerosus et atrophicus of patients from North America. *J Am Acad Dermatol* 1995, 33, 617-620.
30. Alonso-Llamazares J., Persing D.H., Anda P., Gibson L.E., Rutledge B.J., Iglesias L.: No evidence for *Borrelia burgdorferi* infection in lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in Spain – a prospective study and literature review. *Acta Derm Venerol* 1997, 77, 299-304.
31. Farrell A.M., Marren P.M., Wojnarowska F.: Genital lichen sclerosus associated with morphea or systemic sclerosis: clinical and HLA characteristic. *Br J Dermatol* 2000, 143, 598-603.
32. Breier F., Khanakah G., Stanek G., Kunz G., Aberer E., Schmidt B. i inni.: Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol* 2001, 144, 387-392.
33. Shelley W.B., Sheley E.D., Grunewald M.A., Anders T.J., Ramnath A.: Long-term antibiotic therapy for balanitis xerotica obliterans. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 62-72.
34. Shelley W.B., Shelley E.D., Amurao C.V.: Treatment of lichen sclerosus with antibiotics. *Int J Dermatol* 2006, 45, 1104-1106.
35. Drut M., Gomez M.A., Drut R., Lojo M.M.: Human papillomavirus is present in some cases of childhood penile lichen sclerosus: an in situ hybridization and SP-PCR study. *Pediatr Dermatol* 1998, 15, 85-90.
36. Beattie P.E., Dawe R.S., Ferguson J., Ibbotson S.H.: UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2006, 31, 343-347.
37. Requena L., Kutzner H., Escalonilla P., Ortiz S., Schaller J., Rohwedder A.: Cutaneous reactions at sites of herpes zoster scars: an expanded spectrum. *Br J Dermatol* 1998, 138, 161-168.
38. Yashar S., Han K.F., Haley J.C.: Lichen sclerosus – lichen planus overlap in a patient with hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 2004, 150, 168-169.
39. Yesudian P.D., Sugunendran H., Bates C.M., O'Mahony C.: Lichen sclerosus. *Int J STD AIDS* 2005, 16, 465-473.
40. Kohlberger P.D., Joura E.A., Bancher D., Gitsch G., Breitenacker G., Kieback D.G.: Evidence of androgen receptor expression in lichen sclerosus: an immunohistochemical study. *J Soc Gynecol Investig* 1998, 5, 331-333.
41. Skierlo P., Heise H.: Testosterone propionate ointment – a therapeutic trial in lichen sclerosus et atrophicus. *Hautarzt* 1987, 38, 295-297.
42. Sander C.S., Ali I., Dean D., Thiele J.J., Wojnarowska F.: Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2004, 151, 627-635.
43. Carli P., Cattaneo A., Pimpinelli N., Cozza A., Bracco G., Giannotti B.: Immunohistochemical evidence of skin immune system involvement in vulvar lichen sclerosus et atrophicus. *Dermatologica* 1991, 182, 18-22.
44. Farrell A.M., Marren P., Dean D., Wojnarowska F.: Lichen sclerosus: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin. *Br J Dermatol* 1999, 140, 1087-1092.
45. Farrell A.M., Dean D., Millard P.R., Charnock F.M., Wojnarowska F.: Alterations in fibrillin as well as collagens I and III and elastin occur in vulvar lichen sclerosus. *JEADV* 2001, 15, 212-217.
46. Querfeld C., Eckes B., Huerkamp C., Kreig T., Solleberg S.: Expression of TGF-beta 1, -beta 2 and -beta 3 in localized and systemic scleroderma. *J Dermatol* 2000, 21, 13-22.
47. Farrell A.M., Dean D., Charnock M., Wojnarowska F.: Distribution of transforming growth factor – beta isoforms TGF-beta 1, TGF-beta 2 and TGF-beta 3 and vascular endothelial growth factor in vulvar lichen sclerosus. *J Reprod Med* 2001, 46, 117-124.
48. Val I Almeida G.: An overview of lichen sclerosus. *Clin Obstet Gynecol* 2005, 48, 808-817.

49. **Laymon C.W.:** Lichen sclerosus et atrophicus and related disorders. *AMA Arch Derm Syphilol* 1951, 64, 620-627.
50. **Ramrakha-Jones V.S., Paul M., McHenry P., Burden A.D.:** Nail dystrophy due to lichen sclerosus? *Clin Exp Dermatol* 2001, 26, 507-509.
51. **Jensen T., Worsaae N., Melgaard B.:** Oral lichen sclerosus et atrophicus: a case report. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 2002, 94, 702-706.
52. **Powell J., Wojnarowska F.:** Lichen sclerosus. *Lancet* 1999, 353, 1777-1783.
53. **Powell J., Robson A., Cranston D., Wojnarowska F., Turner R.:** High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* 2001, 145, 85-89.
54. **Leibowitch M., Neill S., Pelisse M., Moyal-Baracco M.:** The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1990, 97, 1135-1139.
55. **Regauer S.:** Immune dysregulation in lichen sclerosus. *Eur J Cell Biol* 2005, 84, 273-277.
56. **Parsad D., Saini R.:** Oral stanozolol in lichen sclerosus et atrophicus. *J Am Acad Dermatol* 1988, 38, 278-279.
57. **Wakelin S.H., James M.P.:** Extensive lichen sclerosus et atrophicus with bullae and ulceration- improvement with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol* 1994, 19, 332-334.
58. **Ronger S., Viillard A.M., Meunier-Mure F., Chouvet B., Blame B., Thomas L.:** Oral calcitriol: a new therapeutic agent in cutaneous lichen sclerosus. *J Drugs Dermatol* 2003, 2, 23-28.

Otrzymano: 24 II 2011 r.

Zaakceptowano: 6 VI 2011 r.