



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Liquen escleroso

V. Monsálvez*, R. Rivera y F. Vanaclocha

Servicio de Dermatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 5 de febrero de 2009; aceptado el 9 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Liquen escleroso;
Liquen escleroso y
atrófico;
Revisión

KEYWORDS

Lichen sclerosus;
Lichen sclerosus
et atrophicus;
Review

Resumen

El liquen escleroso es una enfermedad inflamatoria crónica mucocutánea que causa una gran molestia en hombres y mujeres de todas las edades. La etiología exacta es desconocida, aunque factores genéticos, autoinmunitarios e infecciosos se han implicado en su patogénesis. El tratamiento de primera línea es la corticoterapia ultrapotente tópica durante un tiempo limitado, y se reserva la cirugía en caso de fimosis, estenosis uretral, sinequias y carcinoma escamoso.

© 2009 Elsevier España, S.L., y AEDV. Todos los derechos reservados.

Lichen sclerosus

Abstract

Lichen sclerosus is a chronic inflammatory mucocutaneous disease that is highly bothersome for men and women of all ages. The exact etiology is unknown, although genetic and autoimmune factors, as well as infections, have been implicated in its pathogenesis. First-line treatment is highly potent topical corticosteroid therapy for short periods. Surgery is reserved for cases of phimosis, urethral stenosis, synechiae, and squamous cell carcinoma.

© 2009 Elsevier España, S.L., and AEDV. All rights reserved.

Liquen escleroso

El liquen escleroso (LE) es una enfermedad crónica cutánea, con predilección por afectar la zona genital, aunque puede aparecer en cualquier región del cuerpo. Hallopeau¹ la describió por primera vez en 1887, éste la consideró una forma atrófica de liquen plano, y posteriormente Darier² en

1892 la denominó liquen plano escleroso. Esta enfermedad se ha denominado de varias formas: craurosis vulvar, balanitis xerótica obliterante, leucoplaquia, LE y atrófico, pero fue en 1976 la Sociedad Internacional para los Estudios de la Enfermedad Vulvovaginal la que propuso el nombre de LE para unificar todos los términos previos.

Epidemiología

La prevalencia exacta de esta enfermedad es difícil de calcular, puesto que se trata de una enfermedad seguida por

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monsalvezhonrubia@hotmail.com
(V. Monsálvez).

varias especialidades (Ginecología, Dermatología, Urología y Pediatría). En 1971, Wallace estimó una incidencia entre 1/300 y 1/1.000 pacientes en consulta dermatológica³. El LE se ha descrito en todos los grupos de edad y sexo, aunque se da preferentemente entre los 40 y los 60 años en mujeres con una proporción de 10/1⁴. En niñas se estima una incidencia de 1/900⁵ (el 7–15% del total de casos son niñas prepúberales⁶). En hombres, la enfermedad suele iniciar en la tercera década, y en niños suelen ser hallazgos histológicos frecuentes en las muestras de circuncisión (el 40% en un estudio prospectivo de 1.178 pacientes⁷). La población caucásica es la más afectada, aunque hay casos descritos en otras etnias^{6,8}.

Clínica

El LE suele manifestarse de forma similar en ambos sexos mediante la aparición de pápulas eritematosas que confluyen formando placas eritematosas inicialmente que pasan a ser blancas y duras. En mujeres la localización más habitual suele ser la región anoperineal, con la típica distribución en 8 alrededor de los labios menores y el ano, sin afectarse la vagina o el himen (figs. 1 y 2). Suele manifestarse con prurito, disuria, dispareunia o dolor a la defecación, este último es el síntoma más frecuente en niñas y causa estreñimiento⁹. Si el proceso inflamatorio es intenso y duradero, puede aparecer atrofia, retracción vulvar y sinequias de los labios menores que alteran la estructura de los genitales externos femeninos⁴.

En hombres, la afectación anal es rara, y suele limitarse al glande y al prepucio con dificultad para la retracción y dolor



Figura 1 Lliquen escleroso en una mujer de 50 años. Placas atróficas blanquecinas en forma de 8.



Figura 2 Lliquen escleroso en una niña de 6 años. Disposición en 8 típica con fisura perineal.

en la erección (en un estudio retrospectivo de 522 pacientes, el glande y el prepucio se afectaban en un 57%, el meato se afectaba en un 4% y la uretra llegaba a afectarse hasta en un 20%)⁶. Clínicamente, suele iniciarse como en las mujeres, con pápulas eritematosas que se tornan blanquecinas y evolucionan a una banda atrófica, que puede generar fimosis, parafimosis y estenosis uretral⁴ (fig. 3).

En niños se ha descrito una forma de LE denominada protrusión piramidal perianal, una lesión exofítica que se desarrolla en la región perianal y que histológicamente presenta signos compatibles con LE^{10–12}.

La afectación extragenital suele darse en el 15–20% de los pacientes, con placas que recuerdan a una morfea en placas y que suelen ser asintomáticas, y se localizan en cualquier parte (más frecuentemente en la zona superior de la espalda, el cuello y el abdomen)^{4,6,8} (figs. 4 y 5). La afectación de la mucosa oral es poco frecuente, con pocos casos descritos en la literatura médica. Se suele manifestar como placas blanquecinas asintomáticas que afectan tanto a la mucosa oral como a la mucosa labial¹³.

Se ha descrito un caso de LE con afectación del tronco de forma generalizada y el cuero cabelludo con formación de



Figura 3 Lliquen escleroso en un varón de 40 años. Placas brillantes eritematosas en el glande, no infiltradas.



Figura 5 Lliquen escleroso extragenital en la ingle derecha.



Figura 4 Lliquen escleroso extragenital en la región axilar. Placa blanquecina nacarada que respeta el folículo piloso.

ampollas no hemorrágicas, que posteriormente se resolvió dejando alopecia cicatricial¹⁴.

Etiología

Son varios los factores que se han relacionado con la aparición del LE (tabla 1).

Autoinmunidad

Los puntos que apoyan la hipótesis de que el LE es una enfermedad de origen autoinmunitario son, por un lado, la

Tabla 1 Factores etiopatogénicos

- Autoinmunidad
- Factores genéticos
- Factores hormonales
- Infecciones
- Traumatismos

mayor prevalencia de enfermedades autoinmunitarias descritas en pacientes con LE y, por otro lado, la presencia de autoanticuerpos y de antecedentes de familiares con enfermedad inmunológica en éstos.

Powell et al¹⁵ evidenciaron un mayor número de casos de enfermedades tiroideas autoinmunitarias y de vitiligo en niñas con LE. Ya anteriormente Wallace³, Goolamali et al¹⁶, Harrington et al¹⁷, Marren et al¹⁸ y Meyrick et al¹⁹, entre otros, habían descrito ese mayor número de enfermedades autoinmunitarias en mujeres con LE con respecto a la población general. De igual forma, también existen casos descritos en la literatura médica de varones con LE con fenómenos autoinmunitarios^{20,21}.

Recientemente, se ha indicado como un posible antígeno del LE la proteína 1 de la matriz extracelular, y se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos IgG en el 67% de los pacientes con LE con respecto al grupo control que presentó un 7% de positividad²².

Factores genéticos

La influencia genética en el desarrollo del LE se ha intentado explicar por la presencia de la enfermedad en varios miembros de una familia²³ y en casos descritos entre hermanos idénticos²⁴ (que comparten todos sus genes) y en hermanos no idénticos²⁵. En diversos estudios se ha demostrado la mayor susceptibilidad de aquellos pacientes con HLA- DQ7¹⁵ a presentar LE. El polimorfismo del gen del receptor de la interleucina-1 también se ha relacionado con la gravedad del LE²⁶.

Factores hormonales

Las hormonas sexuales se consideran un factor influyente en el desarrollo del LE. Por un lado, los picos de mayor incidencia coinciden con niveles de estrógenos disminuidos, como la premenarquia y la menopausia, por lo que se le ha atribuido un papel importante a los estrógenos en el desarrollo del LE^{4,5,8}. Por otro lado, se ha observado un descenso de los niveles tanto de testosterona como de androstendiona y dihidrotestosterona en pacientes con LE²⁷. A pesar de ello, el uso de estrógenos y de testosterona como tratamiento no ha demostrado un beneficio relevante en estos pacientes.

Infección

Son varios los microorganismos que se han relacionado con la aparición de las lesiones de LE:

- *Borrelia burgdorferi*: aunque se ha intentado aislar ADN en las muestras histológicas de LE, en un reciente estudio no se ha demostrado la presencia de éste en pacientes con LE²⁸.
- Virus de la hepatitis C²⁹.
- Papilomavirus humano: se ha demostrado la presencia de éste mediante hibridación in situ e inmunohistoquímica en muestras de pacientes con LE³⁰. Actualmente se discute el papel del virus en el desarrollo de carcinoma sobre lesiones previas de LE³¹⁻³³.

Fenómeno de Koebner

En el LE, como en otras enfermedades dermatológicas, se ha visto una mayor aparición de lesiones en aquellas zonas en las que se produce un trauma. Se han descrito casos de LE tras quemaduras solares, radioterapia y tras cirugía, como ocurre en los márgenes de vulvectomías^{4,6}.

Otros factores

- Psoriasis: estudios recientes han empezado a relacionar el LE con la psoriasis (psoriasis en el 7,5% de los pacientes con LE respecto al 1,6% en la población general)^{34,35}.
- Diabetes: se ha visto una relación estadísticamente significativa entre pacientes con LE y diabetes³⁶.

Histología

Los hallazgos histológicos del LE dependen de la fase en que se encuentre la enfermedad. Los casos típicos presentan un epitelio hiperqueratósico (si el paciente tiende al rascado) o atrófico, con degeneración hidrópica de la basal o ligera espongiosis, con esclerosis del colágeno subepitelial y presencia de un infiltrado linfocítico en la dermis. Las arterias y las arteriolas de la dermis media y alta presentan signos de endoarteritis obliterante^{4,37}. La inmunohistoquímica es positiva para anticuerpos contra el colágeno I, III y la elastina³⁸ (fig. 6).

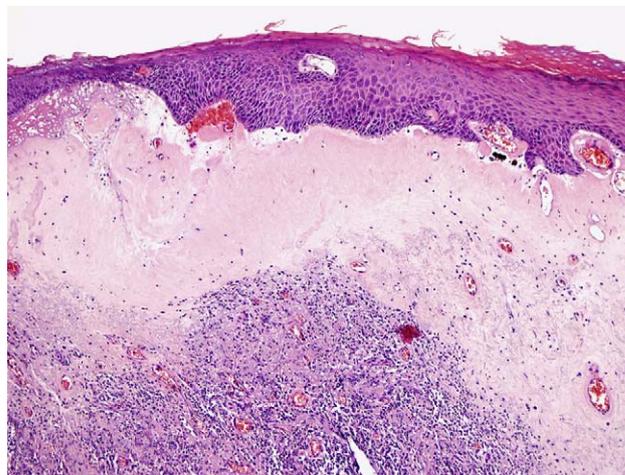


Figura 6 Hematoxilina-eosina 20x. Esclerosis de los haces de colágeno en forma de banda en la dermis superficial con infiltrado linfocítico en la zona de la dermis profunda. Epidermis con leve hiperqueratosis paraqueratósica.

Tabla 2 Complicaciones

| |
|-----------------------|
| Sinequias |
| ● Labios mayores |
| ● Fimosis |
| ● Parafimosis |
| ● Estenosis uretral |
| Infecciones |
| Carcinoma epidermoide |
| Problemas sexuales |
| Estreñimiento |

Complicaciones

El LE de larga evolución puede presentar varias complicaciones (tabla 2):

- Sinequias: se dan sobre todo en la forma que afecta a los labios menores, con adherencias que pueden englobar el clítoris y generar una fimosis de éste. En los varones esas adherencias generan fimosis y parafimosis del prepucio, de igual forma que pueden originar estenosis de la uretra si el LE afecta a esa zona^{4,6,8}.
- Infecciones: secundarias al rascado y a la manipulación de la zona^{6,8}.
- Carcinoma epidermoide: en las mujeres se estima entre un 4-6% el riesgo de malignización^{8,39}, mientras que en los varones, recientes estudios demuestran que está en torno a un 8%⁴⁰, cuando previamente se estimaba un riesgo menor⁸. En zonas extragenitales no se han descrito casos de transformación maligna⁴.
- Problemas sexuales: dispareunia, vulvodinia y disminución de la libido⁴¹.
- Estreñimiento: suele ser una complicación que se da en niños no tratados debido a las molestias que les genera la defecación^{42,43}.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe realizar con entidades que pueden localizarse en la zona genital y que cursen con placas blanquecinas o eritematosas, con erosiones o que dejen hipopigmentación, entre ellas⁴:

- liquen plano erosivo vulvar o formas atróficas;
- vitiligo;
- hipopigmentación postinflamatoria;
- morfea;
- liquenificación;
- atrofia posmenopáusica;
- penfingoide cicatricial;
- vulvitis candidósica atrófica;
- leucoplasias,
- y herpes simple genital.

En niños se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial las lesiones secundarias a abuso sexual, ya que puede presentarse como erosiones, fisuras, hematomas, hemorragia y cicatrices secundarias en la zona anogenital. Varios artículos refieren que en ciertos casos hay una relación entre la presencia de LE y el abuso sexual previo (fenómeno de Koebner)⁴¹⁻⁴⁴. Según Powell, hasta en un 70% de 72 casos de LE se consideró como primer diagnóstico el abuso sexual⁴⁵, al igual que ocurrió en el caso de la niña de 6 años descrita por Isaac et al. Con un primer diagnóstico de abuso sexual por presentar lesiones en la región perianal y tras múltiples estudios serológicos, histológicos, entrevistas con psiquiatras y psicólogos, se determinó que presentaba un LE que le generaba tanto prurito que mediante el rascado se provocaba erosiones y fisuras que simulaban las lesiones que presentan los niños con abuso sexual, y se confirmó que en ella el himen y el tono del esfínter anal estaban intactos, a diferencia de lo que ocurre en los casos de abuso sexual⁴⁶. A pesar de ello, no son diagnósticos excluyentes, puesto que pueden coexistir, como demostró Warrington en una revisión de 42 pacientes, en el que el 29% presentaba abusos sexuales y LE⁴⁷.

Tratamiento

Ante un paciente con sospecha de LE es necesario hacer una historia clínica completa y profundizar en antecedentes personales y familiares de enfermedad inmunológica (presencia de vitiligo, síntomas de diabetes, síntomas tiroideos, alopecia areata o síntomas digestivos).

En la exploración física se deberá descartar la afectación de zonas extragenitales, sin olvidar la mucosa oral. Se deben tener en cuenta los signos de actividad de la enfermedad: erosiones, petequias, hemorragias e hiperqueratosis superficial.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante una biopsia, y se toman muestras de las zonas sospechosas de malignidad; es primordial descartar la coexistencia de un carcinoma epidermoide.

Dentro del estudio complementario de los pacientes con LE, es recomendable tener un hemograma, una bioquímica (con glucosa), solicitar anticuerpos para la detección sistemática de enfermedad autoinmunitaria concomitante

(anticuerpos antinucleares [ANA], antitiroideos, anticélula parietal y antimicrosomales) y hormonas tiroideas⁴⁸.

Los objetivos del tratamiento en el LE son reducir el picor, la quemazón y el dolor, curar las lesiones cutáneas, minimizar las cicatrices y evitar la degeneración maligna. Antes de comenzar un tratamiento medicamentoso en el LE, es necesario recomendar unos cuidados higiénicos básicos: usar jabón neutro, evitar irritantes, usar prendas interiores de algodón y evitar lo máximo posible éstas, sobre todo por la noche. Utilizar emolientes y lubricantes si es necesario. Detectar y tratar las infecciones que se produzcan. Los estrógenos tópicos son de utilidad en caso de atrofia vaginal, pero no para el propio LE⁴.

El tratamiento medicamentoso de elección ante un LE activo es un corticoide tópico ultrapotente (nivel de evidencia IA [tabla 3]), como el propionato de clobetasol al 0,05% tanto en niños como en adultos. Se recomienda comenzar con una o 2 aplicaciones por día durante 4 semanas, continuar con una aplicación cada 48h durante otras 4 semanas y, posteriormente, 2 o 3 aplicaciones por semana durante un mes más^{6,8,48}. Tras el tercer mes de tratamiento es recomendable una revisión para ver la situación del paciente, ya que si persisten los síntomas de actividad, será necesario mantener durante un tiempo más el corticoide tópico (2 o 3 aplicaciones por semana) o sustituirlo por tacrólimus tópico al 0,1% (nivel de recomendación B, nivel de evidencia II-i) o pimecrólimus tópico al 1% (nivel de recomendación C) 3 veces por semana⁴⁹⁻⁵².

Si el paciente no tolera o no responde al corticoide tópico, es necesario hacer una detección sistemática de alergia a corticoterapia tópica, ya que puede ser una causa de fallo del tratamiento⁵³. Cabe destacar que no es recomendable el uso de más de un tubo de 30g de propionato durante los 3 meses de tratamiento inicial, y en niños es recomendable no usar más de dos tercios de tubo⁶.

Se han utilizado otros tratamientos para el LE, pero ninguno de ellos ha demostrado ser más eficaz que el corticoide tópico en ensayos clínicos. La testosterona tópica al 2%⁵⁴ (nivel de recomendación C, nivel de evidencia IV), a pesar de ser más eficaz que el placebo, no ha logrado ser mejor que los corticoides en el tratamiento del LE. El uso de calcipotriol tópico al 0,005%⁵⁵ con una aplicación diaria

Tabla 3 Niveles de evidencia

Nivel de recomendación

- A. Buena evidencia para el uso del procedimiento
- B. Evidencia media para el uso del procedimiento
- C. Poca evidencia para el uso del procedimiento
- D. Poca evidencia para rechazar el uso del procedimiento
- E. Mucha evidencia para rechazar el uso del procedimiento

Niveles de evidencia

- I. Estudios controlados aleatorizados
- II-i. Estudios controlados no aleatorizados
- II-ii. Casos y controles o cohortes
- II-iii. Serie de casos
- III. Opinión del experto
- IV. Evidencia inadecuada por problemas de metodología

durante una semana (nivel de evidencia II-III) y la ampliación a 2 aplicaciones diarias durante varios meses consigue la mejoría del prurito. Otros tratamientos, como el láser CO₂⁵⁶⁻⁵⁸ (nivel de recomendación D), la criocirugía⁵⁹ (nivel de recomendación C, nivel de evidencia III), la terapia fotodinámica⁶⁰ (nivel de recomendación C, nivel de evidencia III) y la fototerapia (UVB1⁶¹ y PUVA⁶² [ultravioleta B y fototerapia con ultravioleta A]) (nivel de recomendación D), consiguen una mejoría de la sintomatología, aunque las lesiones persisten, y son necesarias muchas sesiones de tratamiento, sin resultados estéticos buenos. En pacientes resistentes al tratamiento tópico se pueden utilizar retinoides orales con buenos resultados a largo plazo (nivel de recomendación C, nivel de evidencia I), aunque con los consiguientes efectos secundarios^{63,64}. Existen casos anecdóticos tratados con estanozolol, ácido paraaminobenzoico (PABA), hidroxiclороquina e hidroxycarmabida⁶⁵.

Además del tratamiento dermatológico, en ciertos casos es necesario el uso coadyuvante de tratamiento antidepre-

sivo asociado que alivie la ansiedad que puede producir esta enfermedad, aparte de aliviar la sintomatología subjetiva.

La cirugía queda reservada para la mayoría de las complicaciones. Hay que tratar las adherencias y las sinequias vulvares mediante reconstrucción genital, a pesar del riesgo de recidiva. En los varones, la circuncisión es de elección en las lesiones que producen fimosis, de igual manera que es necesario hacer dilataciones uretrales en los casos de estenosis. En todos aquellos casos complicados con carcinoma la cirugía es de primera elección^{4,6,8}.

Todos los pacientes con sintomatología deben tratarse por el riesgo de malignidad y para mejorar la calidad de vida. El problema surge ante pacientes asintomáticos y en los niños. Ciertos autores refieren que se debe considerar cada caso en particular y valorar las ventajas y las desventajas, ya que el tratamiento corticoideo conlleva una serie de riesgos, pero se debe valorar también el riesgo de evolución hacia un carcinoma^{39,48}.

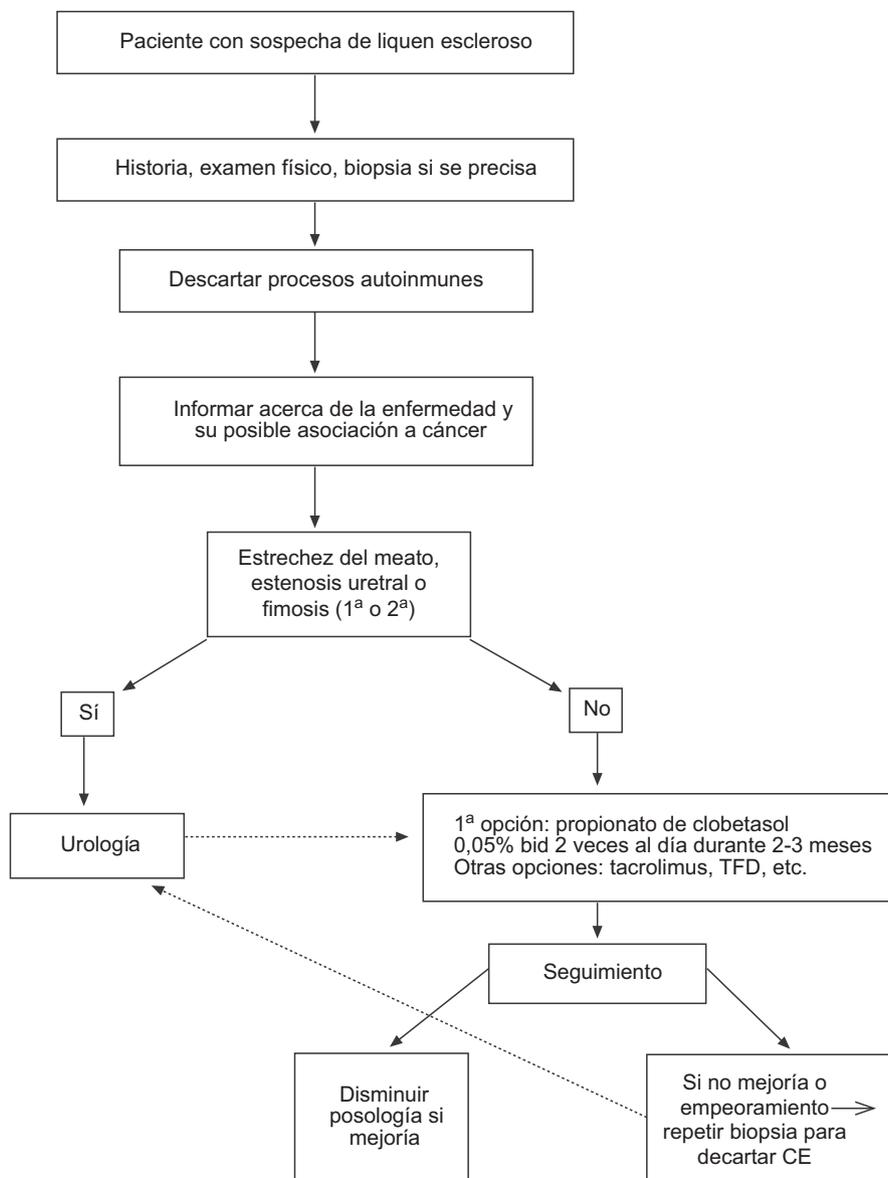


Figura 7 Tratamiento de liquen escleroso. CE: carcinoma epidermoide; TFD: terapia fotodinámica (adaptado de Pugliese et al⁶).

Pronóstico

Si bien es cierto que se trata de una enfermedad crónica y se debe alertar a los pacientes de lo insidioso del curso clínico, también existen casos descritos de resolución espontánea, sobre todo en niñas al llegar a la pubertad^{4,6,8,39,48}.

Conclusión

El LE es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar a cualquier grupo de edad y sexo, que presenta una sintomatología que altera la calidad de vida del paciente, por lo que se debe tratar, y es de primera elección el tratamiento con propionato de clobetasol al 0,05% tópico. Se debe controlar a estos pacientes por el riesgo de desarrollar carcinomas epidermoides.

Presentamos un algoritmo de tratamiento que puede ser útil en el abordaje de esta enfermedad (fig. 7).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hallopeau H. Du lichen plan et particulièrement de sa forme atrophique: lichen plan scléreux. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)*. 1887;8:790-1.
- Darier J. Lichen plan scléreux. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)*. 1892;23:833-7.
- Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St John's Dermatol Soc (England)*. 1971;57:9-30.
- Guerra A. Liquen escleroso. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:633-41.
- Sahn EE, Bluestein EL, Oliva S. Familial lichen sclerosus et atrophicus in childhood. *Pediatr Dermatol*. 1994;11:160-3.
- Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: Review of the literature and current recommendations for management. *J Urol*. 2007;178:2268-76.
- Kiss A, Kiraly L, Kutasy B, Merksz M. High incidence of balanitis xerótica obliterans in boys with phimosis: Prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:305-8.
- Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet*. 1999;353:1777-83.
- Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerótica obliterans. *BJU Int*. 2000;86:459-65.
- Fleet SL, Davis LS. Infantile perianal pyramidal protusion: Report of a case and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:151-2.
- Cruces MJ, De La Torre C, Losada A, Ocampo C, García-Doval I. Infantile piramidal protusion as a manifestation of lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol*. 1998;134:1118-20.
- Kayashima K, Kitoh M, Ono T. Infantile perianal pyramidal protusion. *Arch Dermatol*. 1996;132:1481-4.
- Jiménez Y, Gavaldá C, Carbonell E, Margaix M, Sarrion G. Lichen sclerosus of the oral mucosa: A case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13:403-6.
- Madan V, Cox NH. Extensive bullous lichen sclerosus with scarring alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2008;34:360-2.
- Powell J, Wojnarowska F, Winsey S. Lichen sclerosus premenarche: Autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol*. 2000;142:481-4.
- Goolamali SK, Barnes EW, Irvine WJK, Shuster S. Organ specific antibodies in patients with lichen sclerosus. *BMJ*. 1974;4:78-79.
- Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol*. 1981;104:563.
- Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol*. 1995;132:197-203.
- Meyrick RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity- a study of 350 women. *Br J Dermatol*. 1988;118:41-6.
- Meyrick RH, Ridley CM, Black MM. The association of lichen sclerosus et atrophicus and autoimmune-related disease in males. *Br J Dermatol*. 1983;109:661-4.
- Azurdia RM, Luzzi GA, Byren I, Welsh K, Wojnarowska F, Marren P, et al. Lichen sclerosus in adult men: A study of HLA association and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol*. 1999;140:79-83.
- Noritaka O, Chan I, Nell SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet*. 2003;362:118-23.
- Jorda D, Ramón D, Galan A, Torres V, Zayas Z, Verdeguer JM, et al. Liquen escleroatrófico cutáneo familiar: presentación a lo largo de tres generaciones. *Actas Dermosifiliogr*. 1991;82:470-2.
- Meyrick RH, Kennedy CT. The development of lichen sclerosus et atrophicus in monozygotic twin girls. *Br J Dermatol*. 1986;108:41-6.
- Cox NH, Mitchell JN, Morley WN. Lichen sclerosus et atrophicus in non-identical female-twins. *Br J Dermatol*. 1986;115:743-6.
- Clay FE, Cork MJ, Tarlow JK, Blakemore AI, Harrington CI, Lewis F, et al. Interleukin 1 receptor antagonism gene polymorphism association with lichen sclerosus. *Hum Genet*. 1994;94:407-10.
- Friedrich EG, Kalra PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med*. 1984;310:488-91.
- Edmonds E, Mavin S, Francis N, Ho-Yen D, Bunker C. *Borrelia burgdorferi* is not associated with lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol*. 2009;160:450-60.
- Ena P, Lorrain P, Pintus A, Marras V, Dessy LA. Development of multifocal squamous cell carcinoma in lichen sclerosus et atrophicus of the penis associated to HCV hepatitis. *Andrologia*. 2004;36:38-40.
- Vignale R, Acosta G, Paciel J, González V. Presencia del virus del papiloma humano en lesiones del liquen escleroso y atrófico vulvar. Estudio por inmunohistoquímica e hibridación in situ. *Actas Dermosifiliogr*. 2002;93:389-92.
- Karram M, Tabor B, Smotkin D, Wettstein F, Bhatia N, Micha J. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid from vulvar dystrophies and vulvar intraepithelial neoplastic lesions. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:22-3.
- Neil SM, Leibowitch M, Pelisse ME. Lichen sclerosus, invasive squamous cell carcinoma, and human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:1633-4.
- Kiene P, Mild-Langosh K, Löning T. Human papillomavirus infection in vulvar lesions of lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol*. 1991;282:445-8.
- Simpkin S, Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulvar lichen sclerosus: A possible association with psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2007;48:28-31.
- Eberz B, Berghol A, Regauer S. High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol*. 2008;111:1143-7.
- García Bravo B, Sánchez P, Rodríguez Pichardo A, Camacho F. Lichen sclerosus et atrophicus. A study of 76 cases and their relation to diabetes. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:482-5.
- Fung MA, Leboit PE. Light microscopic criteria for the diagnosis of early vulvar lichen sclerosus: A comparison with lichen planus. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:473-8.
- Farrell AM, Dean D, Millard PR, Charnock FM, Wojnarowska F. Alterations in fibrillin as well collagens I and III and elastin occur

- in vulval lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:212–7.
39. Val I, Almeida G. An overview of lichen sclerosus. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48:808–17.
 40. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, et al. *J Urol.* 2006;75:1359–63.
 41. Yesudian PD, Sugunendran H, Bates CM, O'Mahony C. Lichen sclerosus. *Int J STD AIDS.* 2005;16:465–73.
 42. Poindexter G, Morrell DS. Anogenital pruritus: Lichen sclerosus in children. *Pediatr Ann.* 2007;36:785–91.
 43. Maroon ML, Esterly NB. Constipation as a feature of anogenital lichen sclerosus in children. *Pediatrics.* 2005;115:230–2.
 44. Young SJ, Wells DL, Ogdan EJ. Lichen sclerosus, genital trauma and child sexual abuse. *Aust Fam Physician.* 1993;22 729,732-3.
 45. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus and sexual abuse are not mutually exclusive diagnoses. *BMJ.* 2000;320:311.
 46. Isaac R, Lyn M, Triggs N. Lichen sclerosus in the differential diagnosis of suspected child abuse cases. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:482–5.
 47. Warrington SA, De San Lázaro C. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. *Arch Dis Child.* 1996;75:512–6.
 48. Neil SM, Ridley CM. Management of anogenital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:637–43.
 49. Hengge UR, Krause W, Hoffman 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 sclerosus. *Br J Dermatol.* 2006;155:1021–8.
 50. Edey K, Bisson D, Kennedy C. Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosus. *BJOG.* 2006;113:1482.
 51. Nissi R, Eriksen H, Risteli J, et al. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63:151–4.
 52. Lewis FM, Neill SM. Safety of calcineurin inhibitors in the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2007;156:1389–90.
 53. Merren P, Wojnarowski F, Powell S. Allergic contact dermatitis and vulvar dermatoses. *Br J Dermatol.* 1992;126:52–6.
 54. Sideri M, Orgioni M, Spinaci L, Ferrari A. Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Int J Gynecol Obstet.* 1994;46:53–6.
 55. Gupta S, Saraswat A, Kumar B. Treatment of genital lichen sclerosus with topical calcipotriol. *Int J STD AIDS.* 2005;16:772–4.
 56. Peterson CM, Kane JE, Ratz JL. Successful carbon dioxide laser therapy for refractory anogenital lichen sclerosus. *Dermatol Surg.* 2004;30:1148–51.
 57. Windahl T. Is carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus effective in the long run? *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40:208–211.
 58. Kartamaa M, Reitamo S. Treatment of lichen sclerosus with carbon dioxide laser vaporisation. *Br J Dermatol.* 1997;136:356–359.
 59. August PJ, Milward TM. Cryosurgery in the treatment of lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol.* 1980;103:667–70.
 60. Hillemans P, Untch M, Prove F, et al. *Obstet Gynecol.* 1999;93:71–74.
 61. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:343–7.
 62. Dalmau J, Baselga E, Roé E, Alomar A. Psoralen-UVA treatment for generalized prepuberal extragenital lichen sclerosus et atrophicus. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:56–8.
 63. Basak PY, Basak K. Lichen sclerosus et atrophicus of the scalp: Satisfactory response to acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:183–5.
 64. Bousema MT, Rompanem U, Geiger JM, Baudin M, Vähä-Eskeli K, Vartiainen J, et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: A double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;20:225–31.
 65. Funaro D. Lichen sclerosus: A review and practical approach. *Dermatol Ther.* 2004;17:28–37.