

***LICHEN SCLEROSUS VULVARE:
COSA SAPPIAMO OGGI***

SOMMARIO

CAPITOLO 1.....	5
INTRODUZIONE	5
EPIDEMIOLOGIA	6
Incidenza e prevalenza	6
Età d'esordio	6
Distribuzione in base al sesso	7
EZIOLOGIA E PATOGENESI.....	8
1) FATTORI GENETICI	8
a) Familiarità	8
b) Polimorfismi HLA.....	8
c) Sindrome di Turner	9
d) Variazioni di pattern di espressione genica.....	9
e) Epigenetica.....	10
2) FATTORI IMMUNOLOGICI	10
a) Cellule T.....	10
b) Immunità umorale.....	11
c) Stress ossidativo.....	12
d) Malattie autoimmuni associate	12
3) FATTORI TRAUMATICI.....	13
4) FATTORI ORMONALI	13
5) INFEZIONI	15
6) FARMACI	15
FATTORI DI RISCHIO	16
FATTORI PROTETTIVI.....	17
PRESENTAZIONE CLINICA	18
POSSIBILI COMPLICANZE	21
DIAGNOSI	22
DIAGNOSI DIFFERENZIALE.....	23
ALTERAZIONI ISTOPATOLOGICHE.....	25
RISCHIO DI TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA	29

DECORSO CON O SENZA TERAPIA.....	33
DECORSO IN GRAVIDANZA	34
OPZIONI TERAPEUTICHE.....	36
<i>GOLD STANDARD</i> – Glucocorticoidi topici	36
ALTRE STRATEGIE TERAPEUTICHE.....	38
TRATTAMENTI TOPICI	38
FOTOTERAPIA	42
TRATTAMENTI SISTEMICI.....	44
CHIRURGIA TRADIZIONALE	48
MISCELLANEA	50
CAPITOLO 2.....	52
TECNICA DEL LIPOFILLING.....	53
Nascita ed evoluzione della tecnica	53
Tecnica chirurgica	54
Complicanze dell'intervento	58
Razionale dell'impiego del lipofilling per la rigenerazione tissutale.....	59
TECNICA DEL PRP	60
Preparazione del PRP	60
Razionale dell'impiego del PRP per la rigenerazione tissutale	61
Sicurezza della tecnica	62
Normativa vigente in Italia – DM 69 del 2 novembre 2015	63
BIBLIOGRAFIA	64

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

Il lichen sclerosus (LS) è una malattia mucocutanea infiammatoria cronica con prevalente localizzazione nelle aree anogenitali. Le lesioni primarie sono papule color avorio che possono fondersi tra loro, andando a formare aree di atrofia cutanea o placche ipercheratosiche.¹

Descritto per la prima volta da Hallopeau nel 1887, come una forma atrofica di lichen planus (LP), negli anni ha cambiato più volte nomenclatura (leucoplachia, lichen albus, lichen sclerosus et atrophicus), fino ad essere denominato definitivamente lichen sclerosus dalla ISSVD (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease).² La patogenesi del LS rimane poco chiara, nonostante ci siano evidenze che suggeriscono l'esistenza di meccanismi genetici, ormonali e autoimmuni alla base della malattia. Fattori metabolici e stili di vita potrebbero inoltre contribuire allo sviluppo e alla cronicizzazione della patologia. I sintomi più comuni sono prurito, bruciore, disturbi urinari negli uomini e disfunzioni sessuali, nonostante alcuni pazienti possano essere asintomatici.¹ Queste manifestazioni cliniche spesso causano un forte disagio psicologico, con ripercussioni sulle attività sociali, in ambito affettivo e lavorativo e sulla sfera sessuale, con quindi un forte impatto negativo sulla qualità di vita.

EPIDEMIOLOGIA

Incidenza e prevalenza

Nonostante l'esatta prevalenza del LS sia ancora sconosciuta, alcuni studi l'hanno stimata intorno allo 0.1% nei bambini e al 3% nelle donne adulte^{1,3,4,5,6} e, secondo i dati della Oxford Clinic, l'incidenza sarebbe di circa 150-200 donne per milione ogni anno.^{1,7}

Negli uomini, invece, uno studio retrospettivo condotto in un centro medico militare degli USA ha stimato un'incidenza dello 0.07%.^{1,8}

Tuttavia, si pensa che la prevalenza del LS sia in realtà sottostimata in quanto, da una parte un terzo dei casi non presenta sintomi,³ mentre dall'altra chi ha sintomi a volte non giunge all'osservazione del medico, a causa della paura o dell'imbarazzo.¹ Inoltre, i pazienti che si rivolgono agli ospedali possono essere visti da specialisti diversi quali dermatologi, ginecologi, urologi, pediatri o geriatri, per cui la raccolta dei dati è spesso difficile.²

Età d'esordio

Anche se casi di LS sono riportati a qualsiasi età, non è comune osservarlo sotto i 2 anni.²

Nelle donne si possono individuare due picchi di incidenza: il primo, sebbene non necessariamente correlato allo stato post-menopausale, si colloca dopo la menopausa,^{6,9} mentre il secondo interessa il periodo prepuberale.^{4,10} Si nota subito come entrambi i picchi si collochino al di fuori degli anni fertili della donna e siano associati ad una carenza di estrogeni. Per tale motivo, si ipotizza che questi bassi livelli ormonali potrebbero avere un ruolo eziologico nello sviluppo del LS, probabilmente legato alla loro capacità di modulare il sistema immunitario: gli estrogeni favoriscono la risposta T cellulo – mediata, a scapito di quella umorale.¹

Questa particolare distribuzione temporale potrebbe essere inoltre correlata alla minore lubrificazione delle vie genitali femminili che favorirebbe i traumatismi meccanici, spiegando quindi il fenomeno di Koebner, tipico del LS. A scapito di tale ipotesi, tuttavia, si trovano i dati dello studio Wallace, per cui l'incidenza aumenterebbe in modo più o meno continuo intorno alla menopausa, per poi decrescere successivamente.¹

Non è stata rilevata associazione, invece, con età di menarca o menopausa, gravidanza, isterectomia, uso di contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva.²

Negli uomini l'incidenza sembra aumentare dopo la pubertà, con la possibilità di un piccolo picco prepuberale, per poi ridursi dopo i 60 anni.^{6,8,11} Nello studio svolto presso il centro medico militare statunitense si è riscontrata un'incidenza addirittura raddoppiata durante la terza decade di vita, confermata peraltro da un successivo studio su un campione di soggetti non militari.^{8,11}

Distribuzione in base al sesso

Le donne sono molto più colpite degli uomini, secondo un rapporto femmine : maschi tra 3:1 e 10:1.¹

Unica eccezione in uno studio eseguito in Grecia, dove è stata riscontrata un'uguale distribuzione tra i sessi.^{5,6,12,13,14,15,16,17,18}

EZIOLOGIA E PATOGENESI

Sebbene l'esatta eziopatogenesi del LS sia ancora sconosciuta, sono state vagliate numerose ipotesi, riportate dalle linee guida¹ ed elencate di seguito.

1) FATTORI GENETICI

a) Familiarità

Una storia familiare positiva nel LS vulvare è stata osservata nel 12% e nell'8.7% delle pazienti in due studi britannici.^{1,9,19,20,21} Tuttavia, si stima che la ricorrenza familiare del LS potrebbe essere anche maggiore, arrivando addirittura al 39% dei casi.^{1,20,22}

b) Polimorfismi HLA

Alcuni studi immunogenetici hanno dimostrato una significativa associazione tra LS e diversi antigeni HLA di classe II, in particolare gli antigeni DR e DQ o i loro aplotipi, che sembrerebbero giocare, a seconda dei casi, un ruolo predisponente o protettivo.¹

La correlazione tra HLA e l'insorgenza del LS risiederebbe nel fatto che nella stessa regione dell'MHC, che si associa ad un aumentato rischio di malattie autoimmuni, è presente un gene di suscettibilità a fenomeni di sclerosi.^{1,23}

Nel 1995 Marren et al.²⁴ esaminano in dettaglio gli antigeni HLA di 84 pazienti con diagnosi istologica di LS anogenitale, confrontando i risultati con quelli di un gruppo di controlli sani. Dimostrano così una forte associazione, statisticamente significativa tra il LS e la positività agli HLA DQ7, DQ8 e DQ9 (DQ3), presenti nel 78% delle pazienti da loro arruolate.

Successivamente, Gao et al.²⁵ riscontrano in donne affette da LS una maggiore frequenza di espressione di HLA DRB1-12 (DR12) e aplotipo DRB-12/DQB1-

0301/04/09/010, cui viene quindi attribuito un ruolo nella suscettibilità della malattia; al contrario, DRB1-0301/04 (DR17) e l'aplotipo DRB1-03/DQB1-0301/DQB1-0201/02/03 risultano più frequenti nel gruppo di controllo, rivestendo quindi un ruolo protettivo nei confronti della genesi della malattia.

Tra gli HLA a maggior rischio di sviluppo ci sarebbero anche HLA A11, HLA B13, HLA B15, oltre al già noto DR12, mentre tra i protettivi sono da considerarsi HLA A31, HLA DRB1-01 e HLA DRB1-03.²⁶

c) Sindrome di Turner

Analizzando il cariotipo delle pazienti con LS, è stata riscontrata un'elevata ricorrenza in chi era affetta da Sindrome di Turner (45X0), da cui il collegamento con l'ipotesi eziologica ormonale, in quanto questi individui presentano bassi livelli di estrogeni.^{1,27,28}

d) Variazioni di pattern di espressione genica

Studiando i pattern di espressione genica con la tecnica del DNA microarray in maschi affetti da LS, si è riscontrata un'aumentata espressione, sia in adulti sia in bambini, di una categoria di geni legati alla risposta immunitaria e alla difesa cellulare, parallelamente ad una riduzione in quella di altri geni, compresi quelli connessi con il carcinoma squamocellulare.¹

L'espressione di ECM1 e CABLES1 è stata trovata significativamente ridotta rispettivamente nei bambini e negli adulti, con necessità di ulteriore valutazione.²⁹

In contrasto con questi dati, si cita lo studio Gambichler 2012, che ha invece riscontrato livelli aumentati di proteine della matrice (es. proteoglicani, ECM-1) e fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF) nel LS vulvare. Inoltre, l'up-regolazione del CTGF indipendente dal TGF- β /Smad-3 potrebbe indurre l'accumulo delle proteine della matrice e mantenere la fibrosi nel LS vulvare cronico.³⁰

e) Epigenetica

L'epigenetica fa riferimento a delle modifiche funzionali rilevanti del genoma capaci di cambiare l'espressione genica o il fenotipo cellulare.¹

Lo studio Gambichler del 2014 mostra l'associazione tra LS vulvare, un'alterata espressione dell'enzima isocitrato deidrogenasi e una idrossimetilazione aberrante, evidenziando così un background epigenetico nella patogenesi di tale malattia.³¹

2) FATTORI IMMUNOLOGICI

a) Cellule T

Si citano di seguito i risultati di alcuni studi, presi in considerazione nelle linee guida¹, volti a supportare l'ipotesi secondo cui alla base del LS potrebbero esserci dei disordini immunologici riguardanti, in particolare, le cellule T.

Lo studio Terlou et al.³² del 2012, per esempio, descrive nel LS vulvare un fenotipo autoimmune caratterizzato da alti livelli di citochine Th1 specifiche, un denso infiltrato di cellule T e un'aumentata espressione di BIC/miR-155, un microRNA coinvolto nella regolazione della risposta immunitaria.

Pilatz et al.³³ nel 2013, studiando la composizione cellulare, l'infiltrato infiammatorio e il microambiente in ragazzi con fimosi congenita e LS, evidenziano un distinto pattern di espressione di geni associati al rimodellamento tissutale, caratterizzato da un'espressione aumentata di *Bone Morphogenetic Protein 2* e suo recettore, metalloproteinasi 1 e 9 della matrice, inibitore tissutale della metalloproteinasi 1, CCL5 (RANTES) e IL4 e TGF- β 2 e i loro corrispettivi recettori.

Kaya et al.³⁴ nel 1997 osservano un deficit dell'espressione del CD44 nell'epidermide murina, con un pattern istologico simile a quello del LS. Tre anni dopo, il dato viene confermato dallo stesso studio, questa volta su aree di epidermide umana, genitale ed extra-genitale, colpite da LS. Si riscontra una bassa o addirittura assente espressione del CD44, sia come proteina sia come RNA messaggero, che si correla con un accumulo di acido ialuronico nel derma superficiale. Questi risultati suggeriscono che il LS possa derivare da un danno epidermico di origine sconosciuta, responsabile di una progressiva riduzione dell'espressione del CD44 nei cheratinociti, cui seguono alterazioni del derma caratterizzate in particolare da accumulo di acido ialuronico.

Il CD44 è stato oggetto anche dello studio Farrell³⁵ del 1999, che sottolinea un'intensità di espressione diversa a seconda del tipo di lesione: aumentata in corrispondenza delle bande di infiammazione, ridotta nelle aree cutanee sclerotiche.

b) Immunità umorale

Tra gli elementi che inducono a sospettare che una malattia possa essere autoimmune su base umorale, si ha sicuramente il riscontro di autoanticorpi.¹ Nel caso specifico del LS, per esempio, diversi studi hanno dimostrato la presenza di autoanticorpi diretti contro l'ECM1 (proteina della matrice cellulare tipo 1) e l'antigene BP180, supportando così l'idea che il LS sia una malattia autoimmune.^{36,37,38,39}

Tuttavia, gli autori suggeriscono che questi autoanticorpi riscontrati nei pazienti con LS genitale siano più da considerarsi un epifenomeno, piuttosto che una vera componente della patogenesi del LS.^{1,40} Pertanto, tutti i risultati di questo ambito necessitano di essere rivalutati.¹

c) Stress ossidativo

Lo stress ossidativo si è dimostrato essere coinvolto nella patogenesi di diverse malattie autoimmuni e neoplasie e potrebbe contribuire a questi processi anche nel LS.⁴¹

A sostegno di questa ipotesi, è stato ritrovato un aumento dei prodotti di perossidazione lipidica nello strato basale dell'epidermide colpita dal LS, in prossimità dell'ECM1. Inoltre, il danno ossidativo a lipidi, DNA e proteine, riscontrato alle biopsie, contribuirebbe non solo alla sclerosi, ma anche ai disordini autoimmuni e alla cancerogenesi del LS.¹

Infine, è stato postulato il possibile ruolo delle mutazioni del TP53 nello sviluppo del SCC nei pazienti affetti da LS.¹

d) Malattie autoimmuni associate

Nei pazienti con LS sono spesso riscontrate malattie autoimmuni, che avvalorano l'ipotesi che il LS abbia esso stesso una patogenesi autoimmune; tra queste patologie le più frequenti sono: disordini tiroidei (i più comuni, con soprattutto positività per gli anti-TPO), vitiligine, alopecia areata, malattie intestinali autoimmuni, artrite reumatoide, cirrosi biliare primitiva (oggi ridenominata colangite biliare primitiva), anemia perniziosa, sclerodermia localizzata/morfea, lupus eritematoso sistemico e sclerosi multipla.¹

Queste associazioni sono molto più forti nel sesso femminile (19-54%) rispetto al maschile (3-5%).^{14,24,42,43,44,45,47,48}

Tra le altre malattie che sono più frequenti nei soggetti con LS rispetto alla popolazione generale ci sono anche la psoriasi (risposta Th1), in base agli studi Simpkin⁴⁹ ed Eberz⁵⁰, e la dermatite atopica (risposta Th2) soprattutto nei ragazzi con LS rispetto a quelli circoncisi sani.⁵¹

Raramente si è trovata l'associazione tra LS e istiocitosi a cellule di Langherans.⁵²

Infine, lo studio Berger⁵³ del 2012 riporta la frequenza di associazione tra LS e altri disturbi in un campione di 308 donne: 15.3% vescica iperattiva, 27.9% incontinenza urinaria da stress, 32.5% costipazione, 19.5% sindrome dell'intestino irritabile, 33.1% disfunzioni tiroidee, 9.1% fibromialgia, 13% disordini dell'articolazione temporo-mandibolare, 83.1% dolore vulvare.

3) FATTORI TRAUMATICI

Nel LS è stato descritto il fenomeno di Koebner, che consiste nella comparsa di lesioni su cute apparentemente sana a seguito di un trauma. Per questo motivo si pensa che fattori meccanici, come frizione dovuta a vestiti aderenti, compressioni, traumi chirurgici, radioterapia e cicatrici, possano giocare un ruolo importante sia nell'insorgenza che nel mantenimento del LS.^{1,6,54,55,56,57,58,59,60}

A sostegno di tale ipotesi, gli studi Sideri⁶¹ e Higgins⁹ sottolineano come il LS sia riscontrato più frequentemente nelle pluripare piuttosto che nelle nullipare, suggerendo come il danno dovuto al parto potrebbe agire da trigger per la malattia. Sempre per il danno genitale, è stata sottolineata la coesistenza di abusi sessuali e LS.⁶²

Un'ulteriore conferma è data dall'elevata frequenza con cui si ritrova il LS attorno alle urostomie. In questo caso, accanto al trauma locale e al fattore occlusivo, è stato postulato un ruolo eziologico anche di alcuni componenti dell'urina.^{63,64,65,66,67}

Infine, il LS è una possibile complicanza post-chirurgica dell'ipospadia in alcuni ragazzi con preesistente LS non evidente clinicamente.⁶⁸

4) FATTORI ORMONALI

La maggiore incidenza di LS nelle donne in peri e post-menopausa suggerisce un possibile ruolo eziologico degli ormoni sessuali.¹ In particolare, nelle pazienti con LS vulvare non trattato si riscontrano livelli di testosterone e androstenedione

significativamente ridotti rispetto al normale, motivo per cui lo studio Friedrich del 1984 suggeriva in queste pazienti un'alterata attività della 5 alpha-reduttasi.⁶⁹

Per questo motivo, si pensò di usare testosterone 2% topico a scopo terapeutico: in un sottogruppo di pazienti si ottenne la remissione, tuttavia, gli effetti collaterali dovuti agli androgeni, come ingrossamento del clitoride, irsutismo, acne volgare e amenorrea, erano comuni e inaccettabili.^{69,70,71}

Nei normali genitali femminili, la transizione tra vagina e vulva è segnata da un aumento dei recettori per gli androgeni (AR) e da una riduzione di quelli per estrogeni (ER) e progesterone (PR).¹ Nel 1998, lo studio Kohlberger mostra i seguenti reperti: il 13% delle pazienti con LS mostra positività per AR nello strato parabasale dell'epidermide; ER presente in solo un caso su 39 e PR in nessuno; 4 delle 5 donne con ER non presentano sintomi di LS.⁷²

Inoltre, è dimostrata l'associazione tra perdita di AR e progressione del LS sia in sede genitale sia in quella extra-genitale.^{73,74}

In particolare, lo studio Taylor si concentra su ERa e ERb nel LS vulvare: questi due recettori si ritrovano in epidermide e derma con un'espressione simile a quella della vulva normale, mentre AR risulta assente nella maggior parte dei casi; l'espressione di ERb e Ki67 è correlata a quella di ERa solo nello strato fibrovascolare; invece, nello strato fibromuscolare, ERa è assente, mentre ERb, che normalmente dovrebbe essere assente, si trova altamente espresso.⁷⁴

Infine, è stato ipotizzato che le pillole contraccettive orali e soprattutto quelle con proprietà anti-androgeniche, per la loro capacità di interferire con la crescita androgeno-dipendente del tessuto vulvare, potrebbero rappresentare un trigger nell'insorgenza precoce del LS in un sottogruppo di giovani donne suscettibili.¹

A questo proposito, è stato riscontrato in uno studio l'uso di pillole contraccettive in diverse formulazioni con proprietà antiandrogene (clormadinone acetato, ciproterone acetato, dienogest e drospirenone) nel 70% delle pazienti arruolate con LS e nel 49% dei controlli. In aggiunta a ciò, si osservava la remissione della malattia applicando progesterone 2% topico nei casi di inefficacia del clobetasolo propionato.⁷⁵

Tutti questi risultati non solo avvalorano l'ipotesi eziologica ormonale alla base del LS, ma potrebbero essere significativi nel suo trattamento.

5) INFEZIONI

Le linee guida¹ riportano numerosi studi condotti nel corso degli anni, volti ad avvalorare questa ipotesi eziologica, prendendo in considerazione come agenti causali soprattutto *Borrelia Burgdorferi* e HPV.^{76,77,78,79,80,81}

Oltre a questi agenti infettivi, sono stati riportati anche casi sporadici di LS associati a infezione da HCV.^{82,83,84}

Tuttavia, non esistono ancora dati chiari che possano attestare l'origine infettiva del LS.

6) FARMACI

Ad oggi esistono ancora pochi studi che attestino l'associazione tra LS e farmaci.¹

Gli studi Pranteda⁸⁵ del 2013 e Skupsky⁸⁶ del 2010 riportano rispettivamente un caso di LS in un paziente maschio post trattamento con carbamazepina per l'epilessia e un altro in una donna in terapia con imatinib mesilato per una leucemia mieloide cronica. In particolare, l'imatinib inibisce specificamente l'attività della tirosinchinasi ABL delle cellule malate, andandone a bloccare la replicazione; sempre questo farmaco è stato indagato per il trattamento delle dermatosi sclerosanti, mentre sembra essere capace di indurre l'insorgenza del lichen planus.

Inoltre, è stata descritta una relazione inversa tra la presenza del LS vulvare e l'uso di ACE inibitori e beta-bloccanti. I primi sarebbero implicati perché sono in grado di ridurre i processi infiammatori. I secondi, invece, per la loro capacità di bloccare i livelli di AMP ciclico, determinando una up-regolazione della proliferazione dei cheratinociti e un ridotto differenziamento e aumento della motilità dei linfociti.⁸⁷

FATTORI DI RISCHIO

Le linee guida¹ riportano un aumento del rischio di LS nei seguenti casi:

- Pluriparità confrontata con nulliparità, in base agli studi Sideri ⁶¹ e Tang ⁸⁸. Tuttavia, secondo il primo, il risultato non è significativo quando si considerano solo donne sposate.
- Pillola contraccettiva orale con proprietà anti-androgeniche ⁷⁵
- Storia familiare di diabete mellito ⁹
- Diabete mellito (uomini) ⁸⁹
- Elevato BMI (body mass index) (uomini) ⁸⁹
- Malattia coronarica (uomini) ⁸⁹
- Fumo: più uomini con LS e stenosi fumavano rispetto a quelli con le sole stenosi⁸⁹
- Chirurgia pelvica ⁸⁹
- Cibi piccanti ⁸⁹
- Vulviti e uretriti ⁸⁸, nonostante le infezioni vulvari non siano state confermate dallo studio Higgins⁹
- Dermatite atopica nei ragazzi (risposta Th2) ⁵¹
- Fototipo 1 e 2 di Fitzpatrick nei ragazzi ⁵⁹
- Manovre di “meccanica retrazione del prepuzio” eseguite almeno 5-10 volte al mese⁵⁹

FATTORI PROTETTIVI

I seguenti fattori, sempre riportati nelle linee guida¹, sono invece in grado di ridurre il rischio di insorgenza di LS.

- Assunzione di carotenoidi ⁶¹
- Uso di metodi contraccettivi a barriera, probabilmente per il minor rischio di infezioni ⁹
- Metodi contraccettivi a base di solo progesterone ⁹
- Terapia ormonale sostitutiva ⁹
- Allergie IgE mediate (risposta Th2) anche se in contrasto coi risultati nei ragazzi ⁹

In alcuni casi, tuttavia, ci sono dei pareri contrastanti. Per esempio, secondo gli studi Sideri⁶¹ e Higgins⁹, non ci sarebbero differenze in termini di livello di istruzione, abitudine al fumo, BMI e precedente storia di diabete o assunzione di retinoidi tra i casi e i controlli. Al contrario, in base al più recente studio Hofer⁸⁹, ci sarebbe una correlazione tra LS e diabete mellito ed elevato BMI negli uomini.

PRESENTAZIONE CLINICA

Secondo le attuali linee guida¹, il LS è una patologia cronica caratterizzata remissioni e riacutizzazioni. Il prurito è il sintomo predominante nel LS genitale femminile, mentre negli uomini sono più comuni disfunzioni urinarie e sessuali.

Da un punto di vista anamnestico, la paziente con LS anogenitale potrà riferire i seguenti sintomi:¹

- Prurito
- Dolore urente
- Dispareunia o dolore post-coitale
- Disturbi urinari, tra cui principalmente disuria, soprattutto negli uomini
- Sanguinamenti genitali o anali dovuti alle fissurazioni conseguenti al danno tissutale
- Defecazione dolorosa e conseguente stipsi a causa delle fissurazioni anali, per cui una dieta ricca di fibre potrebbe aiutare grazie alla formazione di feci più morbide

L'intensità di questi sintomi è molto variabile, tanto che, accanto a quadri quasi o del tutto asintomatici, è possibile osservare casi più critici, in cui il dolore è tale da impedire completamente l'attività sessuale o addirittura una semplice visita ginecologica.

Le caratteristiche cliniche riscontrabili durante l'esame obiettivo possono essere:⁹⁰

- Aree pallide, bianche ipercheratosiche o atrofiche (vulva, regioni perianale e extra-genitale)
- Ipercheratosi
- Sclerosi
- Leggero eritema/arrossamento
- Porpora ed ecchimosi (comuni)
- Fissurazioni anogenitali
- Erosioni
- Vescicole (molto rare)

- Distribuzione delle lesioni “a figura di otto” anche a livello perianale
- Cicatrici che possono portare ad un totale sovvertimento architetturale (riassorbimento delle piccole labbra, fusione lungo la linea mediana con incappucciamento del clitoride)
- Accumulo di cheratina a livello follicolare nel caso di LS extra-genitale

Le lesioni primarie sono rappresentate da papule color avorio, che possono fondersi tra loro andando a formare placche atrofiche o ipercheratosiche. Sulla vulva o sul pene, accanto alle aree depigmentate, possono essere presenti eritemi e fissurazioni. Porpora ed ecchimosi sono frequenti e innocue, sebbene possano essere motivo di preoccupazione per alcuni pazienti.¹

All'ano e ai genitali, all'inizio sono presenti di solito solo lievi eritemi, mentre ipercheratosi, atrofia, lacerazioni ed ecchimosi tendono a comparire nelle fasi più avanzate.⁹¹

Gli esiti cicatriziali, presenti nell'80% delle donne e nel 30% delle ragazze con LS, possono causare agglutinazione delle piccole labbra, possibile fusione sulla linea mediana con incappucciamento del clitoride e restringimento o addirittura obliterazione dell'introito vaginale.^{1,92} L'interessamento perianale è tipico del sesso femminile e si manifesta con eritemi, cute atrofica o sclerotica con erosioni e fissurazioni o più raramente con aree di cicatrizzazione che determinano una stenosi anale.¹

Nel sesso maschile le lesioni possono comparire sul glande, sul pene e/o sul prepuzio, con una predilezione per l'area peri-frenulare; possono causare fimosi in un prepuzio precedentemente retraibile oppure adesione del prepuzio al glande con conseguenti disuria o erezione dolorosa.¹

Gli esiti cicatriziali possono determinare stenosi meatale che va ad ostacolare il passaggio dell'urina fino alla completa ostruzione. Il coinvolgimento perineale, invece, è raro.¹

Gli studi Ledwig⁹³ e Edmonds¹¹ si sono interessati al rapporto tra LS e circoncisione: sembrerebbe che il LS sia più frequente nei maschi non circoncisi o circoncisi tardi,

mentre sarebbe solo raramente osservabile in quelli circumcisi alla nascita. Per questo motivo si pensa che la precoce e completa circoncisione possa essere il trattamento di scelta nei maschi affetti; ovviamente, rimane da valutare se questo approccio possa essere preferibile all'utilizzo di potenti steroidi topici.^{94,95}

Il coinvolgimento extra-genitale, nella maggior parte dei casi asintomatico, è raro e in media colpisce circa il 6% delle donne affette;^{6,91} in casi occasionali è descritta la comparsa di lesioni a livello dello scalpo, inclusa la variante bollosa e l'alopecia cicatriziale,^{96,97,98} e anche a livello di mucosa orale, unghie e vagina.^{1,12,99,100,101,102,103} L'estensione delle lesioni extra-genitali può variare, da piccole e singole aree ben definite a zone invece più estese e diffuse, andando a colpire soprattutto la parte mediale delle cosce, la regione sottomammaria, il collo, le spalle e i polsi; le lesioni sono pallide e atrofiche e raramente danno prurito.²

POSSIBILI COMPLICANZE

Le linee guida europee sulla gestione delle patologie vulvari riportano le seguenti possibili complicanze, cui possono andare incontro le donne affette da LS:⁹⁰

- Sviluppo di SCC (rischio attuale < 5%)⁶
- Sviluppo di pseudocisti del clitoride
- Disfunzioni sessuali
- Disfunzioni urinarie
- Disestesie
- Perdita di autostima, principalmente legata ai cambiamenti anatomici dei genitali

Da questo elenco si deduce come il LS abbia anche delle importanti conseguenze non solo fisiche, ma anche psicologiche, con un enorme impatto sulla qualità della vita privata e lavorativa dei pazienti.

Le correnti linee guida¹ riportano come per la maggior parte degli uomini e delle donne affetti, di tutte le età, la malattia abbia compromesso la loro vita sessuale, con problemi quali dispareunia, apareunia e difficoltà nel raggiungere l'orgasmo. Tali sintomi possono essere dovuti allo stato di persistente infiammazione così come ai cambiamenti anatomici e alla cicatrizzazione tipici della malattia attiva di lunga data.¹⁰⁴

Molti provano imbarazzo per la loro condizione, alcuni hanno prurito e dolore persistenti nonostante un soddisfacente controllo dell'infiammazione e altri ancora sono preoccupati per l'evoluzione della patologia.¹

Tutto ciò rende evidente quanto una diagnosi precoce e quindi un'immediata terapia siano fondamentali per avere qualche possibilità di risolvere la malattia o comunque di ritardarne le complicanze, in modo da migliorare la qualità di vita dei pazienti che ne soffrono.

DIAGNOSI

La diagnosi di LS anogenitale è clinica nella maggior parte dei casi, tuttavia, una biopsia di conferma è necessaria e trova le seguenti indicazioni:¹

- Diagnosi clinica incerta, anche se in realtà un esame istologico per confermare la diagnosi è d'aiuto in ogni caso
- Fallimento del trattamento di prima scelta messo in atto correttamente. Ricordare che steroidi topici molto potenti potrebbero mascherare le caratteristiche cliniche e istopatologiche
- Sospetto di atipie e neoplasia

Il motivo della biopsia deve essere sempre specificato e in caso di circoncisione terapeutica per il LS, il prepuzio asportato dovrebbe essere sempre esaminato dall'anatomopatologo.¹

Il prelievo biotico viene eseguito in anestesia locale ed è generalmente ben tollerato; in caso di contrasto tra la clinica e la valutazione istologica è bene ripetere una nuova biopsia.⁹¹

Nei bambini di solito si cerca di evitare la biopsia perché sarebbe un evento traumatico, perciò viene riservata ai casi di diagnosi incerta o a quelli di fallimento della terapia.¹⁰⁵

Tra le caratteristiche istologiche tipiche del LS si riscontrano: banda sclerotica nel derma superficiale, riduzione delle fibre di elastina, sclerosi, acantosi, linfociti intraepidermici, anomalo collagene dermico, vasi ectasici e ispessimento della membrana basale.¹⁰⁶

Tutti i pazienti con sintomi e segni sospetti per LS dovrebbero essere visitati inizialmente almeno una volta da uno specialista della malattia, così da evitare ritardi nella diagnosi, in quanto un trattamento precoce potrebbe ritardare o ridurre gli esiti cicatriziali, o addirittura curare la patologia nei casi più fortunati.¹

Purtroppo, la diagnosi in fase precoce è spesso una sfida anche per l'anatomopatologo, perché alcune caratteristiche tipiche possono mancare.¹

In alcuni casi, possono essere utili ulteriori indagini come la ricerca di malattie autoimmuni, frequentemente associate al LS e spesso asintomatiche, tamponi cutanei, nel sospetto di una coesistente infezione batterica, virale o fungina, e il patch-test, se si pensa che ci possa essere un'allergia secondaria molto spesso alla terapia.⁹⁰

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il LS entra in diagnosi differenziale con un vasto ventaglio di patologie, primo fra tutti il lichen planus (LP) vulvare che, nella sua variante erosiva, può avere delle caratteristiche cliniche e istologiche simili al LS, tanto da rendere difficile la diagnosi differenziale tra i due.¹

Il LP è una malattia cutanea infiammatoria cronica a patogenesi sconosciuta, che può rimanere asintomatica oppure causare prurito, irritazione, dolore, dispareunia e disturbi urinari, tutti sintomi compatibili anche con una diagnosi di LS. Inoltre, dal punto di vista obiettivo, la variante erosiva del LP, che è anche quella più frequente a livello vulvare, si presenta con erosioni superficiali circondate da aree rosso-violacee e strie biancastre di Wickham. Al contrario del LS, si può notare un frequente coinvolgimento della vagina, che può anche presentarsi in modo isolato.⁹⁰

Anche dal punto di vista istologico, le due malattie cutanee non sono facilmente distinguibili, sebbene presentino alcune differenze presentate nella seguente tabella¹⁰⁷, riportata nelle linee guida¹:

	% in LS	% in LP
Pattern lichenoid psoriasiforme	100	0
Epidermotropismo basale	78	0
Perdita di fibre elastiche nel derma papillare	100	33
Ispessimento membrana basale	44	0
Atrofia epidermide	33	0
Abbondanza di corpi citoidi	0	100
Ipergranulosi cuneiforme	11	100
Ipercheratosi basale	25	100
Creste epidermiche appuntite	11	83

Per tutti questi aspetti, si capisce quindi quanto la diagnosi differenziale tra LS e LP sia molto difficile.

Tra le altre malattie da escludere si trovano: GvHD, psoriasi inversa, vitiligine (molto difficile nei bambini), morfea, vulvite/balanite, VIN (neoplasia intraepiteliale della vulva) e SCC, atrofia vulvare post-menopausale. Se la diagnosi è dubbia, si rende necessaria l'esecuzione di una biopsia.^{1,108}

ALTERAZIONI ISTOPATOLOGICHE

Istologicamente, le lesioni sono caratterizzate da:¹⁰⁹

- Assottigliamento dell'epidermide con scomparsa degli zaffi interpapillari
- Degenerazione idropica delle cellule basali
- Ipercheratosi superficiale
- Fibrosi dermica con scarso infiltrato infiammatorio perivascolare mononucleato

Questi reperti, che permettono la diagnosi istologica di LS, sono tipici della forma conclamata della malattia, mentre possono mancare o essere poco evidenti in quella precoce, la vera e propria sfida per l'anatomopatologo.

A questo proposito, Regauer et al.¹¹⁰ definiscono le possibili varianti istologiche della malattia nei suoi stadi iniziali, con lo scopo di ridurre il più possibile gli errori diagnostici che portano a classificare tali lesioni come vulviti non specifiche.

Per quanto riguarda l'epidermide, essa può avere uno spessore normale oppure presentare una lieve acantosi con creste epidermiche sottili e irregolari; occasionalmente sono presenti iperplasia psoriasiforme e lieve ipercheratosi; si possono riscontrare linfociti intraepiteliali, soprattutto a livello basale o sovrabasale, nel cui contesto si può osservare spongiosi; infine, possono essere evidenziati cheratinociti basali vacuolari e degenerazione melanocitaria.¹¹⁰

La membrana basale, normale o ispessita focalmente, può essere mascherata da un infiltrato linfocitico a banda lichenoidale.¹¹⁰

Il derma può presentare collagene omogeneizzato o edema a livello papillare, melanofagi (cellule istiocitarie che hanno fagocitato melanina) e infiltrato linfocitario interstiziale.¹¹⁰

I vasi possono essere normali come numero oppure lievemente diminuiti e, a livello delle papille dermiche, possono assumere l'aspetto di capillari ectasici spesso situati subito al di sotto della membrana basale; inoltre, è possibile riscontrare rigide pareti

vasali ialinizzate, infiltrato linfoistiocitico perivascolare e segni di vasculite di tipo linfocitico, linfoistiocitico e raramente leucocitoclastico.¹¹⁰

Per quanto concerne l'infiltrato infiammatorio, a livello intraepidermico si può osservare esocitosi linfocitaria con spongiosi epidermica e vacuolizzazione cheratinocitaria, mentre quello dermico assume aspetto lichenoidale con estensione nodulare-interstiziale a livello intraepidermico.¹¹⁰

Nel complesso pilo-sebaceo si può riscontrare acantosi dell'epitelio a livello dell'ostio follicolare o dell'istmo della ghiandola sebacea; inoltre, sono osservabili anche ipercheratosi luminale e ipergranulosi, ispessimento della membrana basale perifollicolare e vasi sanguigni sclerotici.¹¹⁰

Infine, le ghiandole sudoripare possono presentare acantosi dell'epitelio con ipercheratosi luminale e ipergranulosi dell'ostio, e ispessimento della membrana basale.¹¹⁰

Accanto alle caratteristiche puramente istologiche tipiche del LS, nel corso degli anni sono state annoverate altre alterazioni, frutto dell'interesse e dell'approfondimento di diversi studi.

Le proprietà fisiologiche della vulva dipendono dall'assemblamento del collagene di tipo I (COLI), III (COLIII) e V (COLV), organizzati in fibre eterotopiche, e dalle interazioni delle proteine della matrice cellulare. In particolare, riveste un ruolo fondamentale il COLV che, da una parte regola il diametro delle fibre eterotopiche, dall'altra preserva l'architettura e le funzioni del tessuto normale. Queste strutture risultano alterate nel LS, in cui si evidenzia un significativo aumento delle fibre collagene di tipo I, III e V, accompagnato da una riduzione del contenuto di fibre elastiche e dell'espressione della proteina 1 della matrice extracellulare a livello della zona di ialinizzazione. Nel dettaglio, queste ultime due componenti risultano essere direttamente correlate e tendono a ridursi in modo inversamente proporzionale rispetto all'aumento del COLV. Per questo motivo, si ipotizza che il collagene di tipo V possa fungere da trigger nella patogenesi del LS.¹¹¹

Per quanto riguarda l'infiltrato infiammatorio, è stata osservata una significativa concentrazione di T-CD4 e T-CD8, in uguale proporzione, nel derma e anche, sebbene in minore quantità, nella giunzione dermo-epidermica e occasionalmente nella porzione inferiore dell'epidermide. Oltre ai linfociti, è stata evidenziata un'importante componente monocito/macrofagitaria, positiva al marker specifico CD68, sia all'interno dell'infiltrato infiammatorio sia diffusa nelle aree di sclerosi. Inoltre, l'aumentata espressione dell'HLA-DR non solo nell'infiltrato infiammatorio e attorno ai vasi dermici, ma anche attorno ai cheratinociti, sembrerebbe suggerire un ruolo di questi ultimi nella presentazione dell'antigene. Interessante, infine, la valutazione dell'espressione del CD44, ritenuto coinvolto nell'homing dei linfociti e nella loro attivazione, nelle interazioni della matrice cellulare, soprattutto con l'acido ialuronico, e nella progressione di alcuni tipi di tumori. Nelle biopsie di LS, rispetto alla cute sana, ci sarebbe un'aumentata espressione di F10-44 (pan-CD44) sui cheratinociti, facendo così pensare ad un possibile ruolo di questo marcatore nell'accumulo di linfociti CD3+, CD4+ e CD8+ nell'epidermide e intorno alla membrana basale. L'incremento di espressione dell'F10-44 a livello dermico, in quei campioni con una prominente banda infiammatoria, suggerirebbe un coinvolgimento del CD44 nella migrazione dei linfociti e nella degradazione dell'acido ialuronico, contribuendo in questo modo alle alterazioni morfologiche del LS. Tutti questi risultati mostrano quindi come i cambiamenti immunologici nel LS avvengano in tutti gli strati di cute colpita dalla malattia, inclusa l'epidermide.³⁵

Rimanendo nell'ambito della componente infiammatoria, Farrell et al.¹¹² nel 2006 si sono interessati allo studio delle citochine coinvolte. In particolare, evidenziano un'aumentata espressione dell'IFN- γ in epidermide e derma, sia nelle aree biancastre della sua porzione superficiale, sia nella zona di infiammazione sottostante. Le sezioni di epidermide con la più alta concentrazione di questa citochina presenterebbero anche la più alta espressione di HLA-DR, confermando così i risultati del precedente studio di Farrell et al.³⁵ presentato nel 1999. Nella zona di infiammazione, si dimostra un'elevata concentrazione di TNF- α , IL-1 α , il recettore per l'IFN- γ , CD25, CD11a e ICAM-1, nelle aree sclerotiche risultano leggermente aumentati i livelli del recettore per l'IFN- γ , TNF- α , CD11a e ICAM-1, mentre nell'epidermide si evidenzia solo una maggiore prevalenza di ICAM-1.¹¹²

Interessante notare come questo pattern citochinico presenti delle similitudini con quello tipico del lichen planus e delle ferite croniche. In particolare, nel lichen planus le citochine iper-esprese sono le stesse del LS (IFN- γ , HLA-DR, TNF- α , IL-1 α , ICAM-1, CD11a e CD25), con l'unica differenza relativa alla localizzazione, corrispondente alla sede dell'infiltrato infiammatorio: nel primo a livello del derma superficiale e nel secondo del derma più profondo. Questo spiegherebbe non solo la presentazione clinica simile delle due patologie cutanee, ma anche la possibilità di una loro coesistenza nello stesso quadro.¹¹²

Infine, Keith et al.¹¹³ hanno evidenziato una possibile correlazione tra la presenza di eosinofili tissutali nel LS e la coesistenza di malattie bollose autoimmuni o dermatiti allergiche da contatto. I risultati del loro studio mostrano un'associazione tra eosinofili e patologie associate, sebbene tale dato non sia statisticamente significativo. Inoltre, la presenza di queste cellule infiammatorie potrebbe riflettere piuttosto la sclerosi tipica del LS. Gli autori concludono sottolineando la necessità di studi prospettici sul lungo termine, per determinare se il grado di eosinofilia tissutale della fase infiammatoria del LS possa correlare con gli esiti cicatriziali.¹¹³

Gli eosinofili non sono quindi un reperto raro nelle biopsie di LS e tendono ad essere più frequenti nel sesso maschile e nei casi di LS associati con SCC.¹¹⁴

Per quanto concerne invece la componente sclerotica del LS, è stata oggetto di studio la galectina-7, una proteina associata ai cheratinociti. Questa proteina, significativamente up-regolata nel LS, è in grado di inibire la vitalità dei fibroblasti dermici e di stimolare la produzione e l'accumulo di collagene di tipi I e III a livello del derma. Per questa sua azione, la galectina-7 potrebbe rappresentare un potenziale target terapeutico per il trattamento del LS.¹¹⁵

RISCHIO DI TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA

Ormai è nota l'associazione tra LS genitale e rischio di sviluppo di SCC sia nell'uomo che nella donna, mentre la localizzazione extra-genitale non sembra essere suscettibile ad alcuna trasformazione neoplastica. Meno frequentemente, sono stati ritrovati casi di carcinomi verrucosi legati soprattutto al LS vulvare, come riporta lo studio Wang¹¹⁶ del 2010. Inoltre, sebbene non siano ancora stati condotti studi che attestino un effettivo incremento di incidenza, sono stati evidenziati casi di melanoma, carcinoma a cellule basali o a cellule di Merkel.¹

Il rischio di sviluppo di SCC in pazienti con LS genitale è stato stimato intorno al 4-5% durante tutto il corso della vita,^{6,117,118} anche se probabilmente si tratta di una sovrastima, soprattutto per quanto riguarda la variante ipertrofica del LS.¹¹⁹ Infatti, uno studio multicentrico¹²⁰ riporta come, in un campione di 130 pazienti maschi affetti da LS genitale e studiati per 10 anni, modifiche istologiche compatibili con un SCC sono state trovate in 8 soggetti, con un carcinoma verrucoso in 2 e con una eritroplasia di Queyrat in uno soltanto.¹

Il SCC della vulva è una neoplasia rara, che viene riscontrata in circa 1300 donne ogni anno nella popolazione inglese; diventa più frequente con l'aumentare dell'età, tanto da poter colpire, dopo i 75 anni, più di 40 donne su 100 (> 40%).¹²¹

Il cancro del pene, in Europa e negli Stati Uniti, rappresenta meno dello 0.5% delle neoplasie maschili e per la maggior parte è costituito da SCC.¹

Circa il 50% dei carcinomi vulvari e penieni sono legati ad un'infezione HPV da parte di genotipi ad alto rischio; negli altri casi, invece, la trasformazione neoplastica avverrebbe su un substrato di infiammazione cronica correlata a LS e LP.^{1,78,122,123}

La distinzione tra SCC HPV-positivo e SCC legato a LS o LP viene fatta istologicamente ed è ovviamente fondamentale accertare la presenza o meno dell'infezione virale. Sono state ipotizzate le seguenti associazioni: l'infezione da HPV promuoverebbe l'evoluzione verso una VIN (neoplasia intraepiteliale vulvare) di alto grado, mentre i casi HPV-negativi verso una VIN differenziata.^{78,122} La

trasformazione neoplastica nel LS e nel LP verso il SCC passerebbe quindi prima attraverso lo stadio di VIN differenziate.^{1,122,124}

A questo proposito Nieuwenhof et al.¹²⁵ revisionano 61 biopsie di pazienti con precedente diagnosi istologica di LS vulvare. Nel 42% dei casi evoluti verso SCC si osservavano le caratteristiche istologiche della VIN differenziata, reperto al contrario assente nei casi di LS non andati incontro a progressione neoplastica.¹²⁵

Interessante per valutare l'associazione tra LS e SCC è quanto riportato da Halonen et al.¹²⁶ nel 2017, in uno studio condotto su 7616 donne con diagnosi primitiva o secondaria di LS registrata dal 1970 al 2012. Rilevano 812 casi di neoplasie di cui l'88% sono SCC. Evidenziano che la trasformazione neoplastica è di più frequente riscontro durante il primo anno di follow up, nonostante il rischio rimanga elevato anche successivamente, suggerendo una significativa associazione tra il LS genitale e il cancro vulvare. Inoltre, ritengono che, nei casi di vicinanza temporale tra la diagnosi di LS e quella di SCC, l'osservazione medica sia avvenuta a causa dei sintomi della neoplasia piuttosto che del LS.¹²⁶

Lo studio poi si concentra sulla valutazione del *Standardized Incidence Ratio* (SIR), calcolato come rapporto tra numero di casi trovati e numero di casi attesi. Tale parametro tende a decrescere con l'età, poiché nelle donne giovani il numero di casi attesi è stimato minore, pur rimanendo il rischio più di 20 volte superiore rispetto alla popolazione normale anche nelle pazienti over 80. Al contrario, l'*Absolute Excess Risk* (AER) risulta massimo in quest'ultimo gruppo, con un valore di 460/100 000 persone-anno. Riportano inoltre un aumentato rischio di cancro vaginale, reperto alquanto insolito dato che tradizionalmente si è sempre pensato che il LS non coinvolgesse la mucosa vaginale.¹²⁶

Tra le altre nuove scoperte, si riscontra una significativa riduzione del rischio di cancro della cervice nelle pazienti affette da LS genitale, probabilmente per la minore associazione con l'infezione da HPV, principale agente causativo della malattia, dovuta alla compromissione della vita sessuale causata dal LS stesso.¹²⁶

Un'altra spiegazione potrebbe risiedere nella minore abitudine al fumo nelle pazienti con LS, suggerita da una riduzione del SIR per il cancro del polmone, oppure nello

screening cervicale più intensivo tra le pazienti che si recano spesso dal ginecologo per una patologia genitale quale il LS.¹²⁶

Anche Halonen et al.¹²⁶ ribadiscono quanto riportano le linee guida¹ sulla mancanza di associazione tra LS extra-genitale e trasformazione neoplastica, senza tuttavia escluderla del tutto, in quanto, essendo i pazienti con localizzazione extra-genitale una minoranza nel campione da loro considerato, il rischio di trasformazione maligna potrebbe essere in realtà nascosto.

Gli stessi autori ammettono di non avere informazioni sufficienti riguardo a possibili fattori confondenti, quali l'abitudine al fumo, l'infezione da HPV o malattie come quelle autoimmuni, che potrebbero predisporre il paziente allo sviluppo del cancro. Nella coorte di pazienti considerata, sembrerebbe che l'abitudine al fumo sia meno comune tra le donne con LS rispetto a quelle della popolazione generale e, se questo fosse vero, i dati relativi allo studio sulla frequenza di neoplasie correlate al fumo in questo campione, sarebbe sottoposta ad un bias per questo fattore confondente. Inoltre, il fumo è ritenuto un fattore di rischio per il cancro vaginale, perciò il suo SIR calcolato in questo studio potrebbe essere in realtà sottostimato. Infine, un recente grosso studio inglese su 1.3 milioni di donne e 898 cancri vulvari non ha evidenziato alcuna associazione tra cancro vulvare e fumo.¹²⁶

Nella stessa popolazione si sottolinea anche una minore incidenza dei tumori di mammella e colon, sebbene questi dati non siano stati ritenuti significativi.¹²⁶

Halonen et al.¹²⁶ concludono quindi sostenendo l'associazione tra diagnosi di LS e un aumento del rischio di cancro vulvare, che rimane elevato durante tutto il periodo di follow-up. Infine, evidenziano per la prima volta un rischio aumentato di cancro vaginale parallelamente a uno ridotto di quello cervicale.¹²⁶

Gli studi Wang¹¹⁶ del 2010 e Sander⁴¹ del 2004, riportati nelle linee guida¹, hanno ipotizzato che fattori come un'alterata espressione della p53, l'infiammazione cronica e lo stress ossidativo potrebbero essere alla base della trasformazione neoplastica del LS genitale. A sostegno di ciò, trovarono mutazioni in 203 test su 349, soprattutto KRAS G34A, G34T, G35A e TP53 C742T, G818C, C817T e G818A. Le mutazioni erano molto più frequenti nelle aree colpite dal LS genitale, con una percentuale del 35% (78/224 casi), comparate con zone di cute sana

adiacente o meno, rispettivamente interessate nel 23% (20/88) e nel 13% (5/38) dei casi. La mutazione G34A di KRAS era relativamente comune in tutte le classi considerate, mentre la C742T e la G818C del gene TP53 erano significativamente più frequenti nel LS rispetto alle aree di cute normale. Parallelamente, dalle indagini di immunoistochimica, erano emersi cloni epidermici di p53 nel LS, la cui presenza e numero erano significativamente correlati con la presenza delle mutazioni G818C e C742T di TP53.^{41,116}

Non è ancora noto se un buon trattamento del LS sia in grado di ridurre il rischio di cancerizzazione o se questa possa essere favorita dallo stato di immunosoppressione locale.^{1,127,128,129}

A sostegno della correlazione tra una buona terapia e la riduzione del rischio di cancerizzazione, si riportano i dati di un recente studio di coorte prospettico che ha coinvolto 507 donne con diagnosi istologica di LS vulvare trattate a lungo termine con una terapia personalizzata a base di corticosteroidi topici: tra le 357 pazienti ritenute complianti, non è stato riscontrato nel follow up alcun caso di SCC o VIN, presenti invece nel 4.7% di quelle solo parzialmente complianti.¹³⁰

Infine, diversi studi, come Sherman²¹ nel 2010 e Kirtschig²² nel 2014, hanno evidenziato un aumentato rischio di SCC anogenitale nei casi di LS familiare. Questa associazione sarebbe dovuta ad un background genetico della trasformazione neoplastica in questi casi, che giustificherebbe la necessità di uno screening familiare per il LS, in modo da individuare quei pazienti da sottoporre a follow-up a lungo termine per la diagnosi precoce di un eventuale SCC anogenitale.¹

DECORSO CON O SENZA TERAPIA

Nonostante esistano casi di remissione spontanea di cui non si conosce l'esatto numero, in quanto spesso le forme lievi e moderate non giungono nemmeno all'osservazione medica, nella maggior parte dei casi, soprattutto nelle donne, il decorso del LS è cronico.¹

I benefici del trattamento sono spesso imprevedibili: lo studio Cooper del 2004 riporta come nell'80-90% delle pazienti donne la terapia sia in grado di eliminare sintomi come il prurito;⁹² al contrario, i fenomeni di cicatrizzazione sono irreversibili e non è ancora noto se siano prevenibili con il trattamento precoce, cui sembrano rispondere meglio gli uomini.¹

Dagli studi Edmonds¹³¹ 2012 e Becker¹⁸ del 2011, citati dalle linee guida¹, sembrerebbe che il sesso maschile possa beneficiare di un trattamento precoce con potenti steroidi topici o circoncisione, con cui si stima la guarigione rispettivamente nel 50 e nel quasi 100% dei pazienti trattati.

Al contrario, nelle donne il decorso è tendenzialmente peggiore, tanto che secondo Powell et al.¹³² la guarigione spontanea non sia possibile, almeno non nella maggioranza dei casi.

Il follow-up è raccomandato soprattutto nei casi più complicati, sebbene non sia ancora stato standardizzato, in quanto, per esempio, non si conosce la scadenza ottimale per diagnosticare in fase precoce un eventuale SCC.¹

Infine, l'ideale trattamento di mantenimento sul lungo termine non è ancora stato definito, in quanto servirebbero studi di follow-up per molti anni e quindi di difficile attuazione.¹

DECORSO IN GRAVIDANZA

Sul decorso del LS in gravidanza non ci sono ancora molti dati.^{1,9,75,133}

Günthert et al.⁷⁵, per esempio, descrivono che in uno studio su 40 pazienti, 4 rimasero incinte durante i primi 6 mesi dal consulto e andarono incontro a remissione completa durante la gravidanza. Sempre gli stessi dimostrano che, dopo 6 mesi dall'inizio della terapia e/o cambio/sospensione della pillola contraccettiva, tutte le pazienti erano asintomatiche e con una buona risoluzione delle alterazioni morfologiche.⁷⁵

Esistono inoltre anche altre evidenze che sottolineano come il LS abbia un decorso meno complicato in gravidanza, mettendo a confronto l'attività della malattia prima e dopo il parto.¹³³

Tendenzialmente, le donne sono riluttanti ad usare steroidi topici in gravidanza per il rischio di ritardo di crescita intrauterino,^{134,135} tuttavia, in 5 pazienti su 18 che ne hanno fatto uso, non sono stati riscontrati casi di neonati piccoli per l'età gestazionale. Di queste 18 donne, 14 hanno avuto un parto per via vaginale, 3 il cesareo per bradicardia fetale e 2 non avevano ancora partorito al tempo di tale studio. Inoltre, dei 14 parti vaginali, 6 sono andati incontro a episiotomia e tra questi solo un caso ha avuto problemi di guarigione.¹³³

Higgins et al.⁹ non hanno infine riportato alcuna complicanza nel recupero post-partum, nemmeno dopo sutura perineale.

Ovviamente, per quanto riguarda la gestione del LS nella donna in stato di gravidanza e allattamento, bisogna prestare particolare attenzione al piano terapeutico, in modo da evitare tutti quei farmaci che potrebbero compromettere la salute e lo sviluppo del feto e del neonato.

In merito a ciò, le linee guida europee per la gestione delle patologie vulvari⁹⁰ definiscono sicuro l'uso di dosi limitate di potenti steroidi topici, al contrario di inibitori topici della calcineurina e retinoidi che sono assolutamente controindicati sia durante la gravidanza sia durante l'allattamento, a causa della loro elevata teratogenicità. In particolare, nel caso dei retinoidi, si dovrebbe iniziare un mese

prima dell'inizio della terapia una contraccezione efficace, da mantenere durante per tutto il periodo di assunzione e fino alla completa eliminazione del farmaco al momento del termine del trattamento, quindi almeno un mese dopo la sospensione di isotretinoina o alitretinoina e almeno due anni dopo l'interruzione di acitretina.⁹⁰

OPZIONI TERAPEUTICHE

Di seguito si riportano tutte le possibili strategie terapeutiche raccomandate e non dalle correnti linee guida¹.

***GOLD STANDARD* – Glucocorticoidi topici**

Ad oggi, la terapia di scelta per il LS è rappresentata dagli steroidi potenti e ultrapotenti, disponibili in due formulazioni:

- **Glucocorticoidi** (clobetasolo propionato 0.05% topico): terapia di prima linea sia nel trattamento delle fasi attive sia nel mantenimento della remissione, spesso necessaria nelle donne. (Livello di evidenza: 1-2; Grado di raccomandazione: A)
- **Glucocorticoidi intralesionali**: indicati nei pazienti con LS avanzato resistenti al trattamento con corticosteroidi topici. L'iniezione subdermica intralesionale ha infatti effetti positivi sul prurito, sulla progressione della malattia e sugli esiti cicatriziali. (Livello di evidenza: 1+; Grado di raccomandazione: B)

Il clobetasolo propionato topico, usato da più di due decenni dai dermatologi, è ad oggi considerato il gold standard nella terapia del LS in donne e ragazze.^{136,137}

A dimostrazione della sua efficacia nelle donne affette da LS vulvare, un trial randomizzato controllato (RCT) ha dimostrato che, applicando lo steroide 2 volte al giorno per il primo mese e successivamente 1 volta al giorno per 2 mesi, si garantiva un miglioramento del 75% di segni e sintomi, rispetto alla somministrazione del placebo. Inoltre, non si era evidenziato nessun evento avverso all'utilizzo del glucocorticoide, quali predisposizione a infezioni, dermatite da contatto o peggioramento dell'atrofia cutanea.⁷¹

Successivamente, il clobetasolo propionato 0.05% (CP) è stato confrontato con il mometasone furoato 0.1% (MMF) in un RCT di 54 donne affette da LS vulvare, che ha dimostrato come non ci fossero significative differenze tra la scelta dell'uno piuttosto che dell'altro e come entrambi fossero ben tollerati.^{138,139}

L'utilizzo di steroidi a bassa potenza è in grado di migliorare il quadro clinico, ma in circa 2/3 delle pazienti si rende necessario un trattamento continuo dopo la fase d'attacco iniziale.^{1,140}

Sebbene la frequenza delle applicazioni e la durata della terapia di mantenimento siano ancora oggetto di dibattito, nella pratica clinica si consiglia di solito l'uso di clobetasolo propionato 1-2 volte al giorno per 3 mesi, con possibile riduzione dopo 1 mese e successiva applicazione al bisogno.¹

Durante il trattamento è possibile la comparsa di eritemi e l'assottigliamento della cute, soprattutto nei bambini, che tendono però a risolversi velocemente una volta sospeso il farmaco. Nonostante queste possibili complicanze, diversi RCT hanno sottolineato come l'utilizzo a lungo termine di steroidi topici sembri essere sicuro.^{141,142,143}

La terapia è efficace in più della metà dei pazienti trattati, i quali, al fine di raggiungere e mantenere la remissione, devono prestare attenzione ad evitare qualsiasi tipo di fattore trigger per le recidive di malattia.¹¹

Nonostante gli steroidi topici siano definiti il gold standard, la scelta terapeutica tende a variare in base allo specialista che prende in carico il paziente. Per esempio, uno studio danese ha confrontato la gestione di due gruppi di pazienti affetti da LS, seguiti rispettivamente in un reparto di Ginecologia e in uno di Dermatologia. Nel primo caso la scelta terapeutica consisteva in trattamento chirurgico, estrogeni topici e unguenti alla lidocaina, mentre nel secondo si optava più frequentemente per l'applicazione in prima linea di steroidi topici. Il follow-up, invece, era sostanzialmente uguale, con 3-4 visite di controllo il primo anno e in seguito una all'anno.¹⁴⁴

ALTRE STRATEGIE TERAPEUTICHE

TRATTAMENTI TOPICI

Diverse preparazioni topiche sono state proposte per il trattamento del LS, sebbene molte necessitino ancora di ulteriori evidenze e approfondimenti.

- **Estrogeni:** utilizzati in alcune donne per il trattamento dell'atrofia vaginale della post-menopausa dovuta alla carenza di estrogeni.¹⁴⁵ Essendo una condizione indipendente dal lichen sclerosus, con cui però può coesistere, il solo utilizzo di estrogeni topici nella cura di tale patologia non può essere raccomandato.
- **Testosterone 2%:** in passato era stato usato per indurre remissione della malattia, ma gli effetti collaterali (ingrandimento del clitoride, acne volgare, irsutismo, amenorrea) erano comuni e inaccettabili.^{69,70,71} Inoltre, diversi studi, come Bracco⁷¹ 1993, dimostrano un'assenza di beneficio clinico se comparato con l'uso di steroidi topici, come clobetasolo propionato. Per questi motivi l'impiego di testosterone topico non può essere raccomandato dalle linee guida. (Livello di evidenza: 1+; Grado di raccomandazione: A)
- **Progesterone 2%:** oltre a non essere molto efficace, non si è dimostrato superiore agli steroidi topici.⁷¹ Lo studio Günthert⁷⁵ del 2008 suggerisce che potrebbe essere efficace nel trattamento del LS early onset nelle giovani donne, a concentrazione maggiore (8%), ma sono necessarie altre evidenze. (Livello di evidenza: 1+; Grado di raccomandazione: A)
- **Ciclosporina:** lo studio Carli et al.¹⁴⁶, condotto su 5 donne con diagnosi di LS confermata istologicamente, ha mostrato come, dopo 8 settimane di trattamento, ci fosse un miglioramento significativo della sintomatologia in una sola delle pazienti, un beneficio lieve in tre e nessun cambiamento nell'ultima, mentre nessuna aveva raggiunto una completa guarigione. Tale terapia potrebbe essere efficace in una minoranza di pazienti, in quanto sembra indurre una minore atrofia dermica. Tuttavia, sarebbero necessari altri studi per quanto riguarda la sicurezza nel loro uso

sul lungo termine, perciò non può essere ancora raccomandata per il trattamento del LS. (Livello di evidenza: 3; Grado di raccomandazione: D)

- **Tacrolimus:** appartenente alla classe degli inibitori della calcineurina, è un'alternativa efficace e probabilmente sicura nel trattamento del LS in alcuni pazienti, pur rimanendo migliori i corticosteroidi topici. (Livello di evidenza: 1+; Grado di raccomandazione: B-A)

L'efficacia e la sicurezza del tacrolimus 0.1%, in formulazione topica, nel trattamento del LS è riportato in diversi case series e confermato da uno studio comparativo randomizzato.¹⁴⁷

In un trial multicentrico di fase II, 84 pazienti tra i 5 e gli 85 anni con LS di lunga data sono state trattate 2 volte al giorno per 16 settimane con tacrolimus, mostrando i seguenti risultati: guarigione nel 43% dei casi (ITT 36%) dopo 24 settimane di trattamento e risoluzione parziale nel 34% (ITT 29%); effetti massimi tra le 10 e le 24 settimane di terapia; bruciore e prurito transitori come principali effetti avversi durante le prime settimane, infezioni quali herpes genitale e candidiasi vulvovaginale nel 2% delle pazienti; nessun caso di trasformazione maligna durante il follow-up di 18 mesi.¹⁴⁸

Virgili et al.¹⁴⁹ nel 2007, in uno studio su 11 donne con LS vulvare, hanno evidenziato remissione completa nel 36% dei casi e parziale nel 55%, dopo l'applicazione di tacrolimus 0.1% per 3 mesi.

Sotiriou et al.¹⁵⁰ invece hanno riportato una riduzione dei sintomi in tutte le pazienti, nelle prime due settimane di trattamento, con tuttavia scarso beneficio su ipercheratosi, atrofia, sclerosi e depigmentazione. In questo caso la terapia era durata solo 8 settimane, fatto che potrebbe spiegare la ridotta risposta clinica.

Un più recente RCT, comparando due gruppi di pazienti in terapia rispettivamente con clobetasolo propionato e tacrolimus, ha dimostrato come entrambi i trattamenti fossero efficaci dopo 12 settimane, senza particolari differenze di effetti avversi, a parte un'incidenza più alta di bruciore nel secondo gruppo. Tuttavia, segni residui di

LS erano più frequenti nei pazienti in terapia con tacrolimus piuttosto che con lo steroide.¹⁴⁷

Considerata l'azione immunosoppressiva di questo farmaco, si evince l'importanza di valutare una possibile correlazione tra la sua applicazione e lo sviluppo di neoplasie maligne.

Al momento, non ci sono dati sufficienti per dimostrare questo legame, nonostante siano stati riportati casi di neoplasie maligne cutanee e linfomi.^{151,152} D'altro canto, non c'è evidenza di soppressione della risposta immune o aumentato rischio di malignità in pazienti trattati in modo intermittente con pimecrolimus e tacrolimus topici e seguiti in follow-up per 4 anni.

In conclusione, servirebbero dei trial condotti sul lungo termine per poter dare una risposta certa su questa possibile correlazione.

- **Pimecrolimus:** altro inibitore della calcineurina; nel garantire sollievo da prurito e bruciore/dolore è equiparabile al clobetasolo propionato, ma risulta meno efficace nel miglioramento globale del quadro clinico, tanto che permangono significative disfunzioni sessuali. Per questo il corticosteroide rimane comunque la prima scelta. (Livello di evidenza: 1+; Grado di raccomandazione: B)
- **Retinoidi:** potrebbero dare benefici clinici, per cui potrebbero essere provati in caso di fallimento dei corticosteroidi e per la terapia di mantenimento. Tuttavia, sono necessarie altre evidenze. (Livello di evidenza: 3; Grado di raccomandazione: D)

In uno studio clinico aperto non controllato, Virgili et al.¹⁵³ hanno trattato 22 pazienti con LS vulvare con tretionina topica 0.025% una volta al giorno per 5 giorni a settimana per un anno, sottolineando i seguenti risultati: cessazione o riduzione del prurito rispettivamente nel 76% e nel 19% dei casi; scomparsa del bruciore nel 75% delle pazienti e del dolore durante l'atto sessuale nel 78% (riduzione del dolore nell'11%); miglioramento degli score clinici nel 58% dei casi, con completa remissione dell'ipercheratosi (parziale nel 21%); risoluzione di sclerosi ed erosioni, totale rispettivamente nel 5% e nel 50% dei casi, parziale nel 35% e nel 25%.

Un'osservazione importante, descritta da Kaya et al.³⁴ nel 1997, evidenziava un deficit di espressione del CD44 nell'epidermide di topi con lesioni LS-like. Tale dato

è stato poi confermato anche nelle lesioni umane da LS in sede genitale ed extra-genitale, in cui il difetto del marcatore epiteliale correlava con l'accumulo di acido ialuronico nel derma superficiale. Ciò suggeriva che il LS potesse derivare da un danno epidermico di origine ignota, responsabile della progressiva riduzione dei cheratinociti CD44+, con conseguente alterazione del derma.¹⁵⁴ Per questo motivo, la ricostituzione della normale espressione del CD44 è stata ipotizzata come target terapeutico. A questo fine, l'applicazione topica di retinoidi si è dimostrata efficace nell'aumentare i livelli di proteina e di mRNA, sia nella cute murina che in quella umana.¹⁵⁵ In particolare, applicando retinaldeide 0.05%, precursore dei retinoidi, due volte al giorno per un mese, si assisteva ad un miglioramento significativo, con scomparsa delle caratteristiche istologiche tipiche della patologia, completa ricostituzione dei livelli di CD44 dell'epidermide e scomparsa dell'accumulo di acido ialuronico nel derma superficiale.¹⁵⁶

Per questo motivo, è stato suggerito che agenti con attività di stimolo sul CD44 dovessero essere sperimentati nella terapia del LS.

- **Vitamina E:** nessun vantaggio rispetto agli emollienti. (Livello di evidenza: 2+. Grado di raccomandazione: D)
- **Agonista TRPM8 topico (icilin):** simile come struttura al mentolo, ma con una maggiore affinità per il recettore. Ha dimostrato di garantire sollievo dal prurito in un unico case report,¹⁵⁷ ma gli effetti sul LS sono ancora sconosciuti. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D).
- **Adalimumab intralesionale:** evidenziato da un case report di un uomo con LS genitale.¹⁵⁸ Può essere provato in caso di fallimento degli altri trattamenti. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)
- **Calcipotriolo/calcitriolo topici:** un singolo case report di LS extra-genitale è stato trattato con calcipotriolo 0.005% due volte al giorno per 12 settimane, con buoni risultati.¹⁵⁹ L'indicazione è quindi di usarlo nel LS extra-genitale in caso di fallimento delle prime linee terapeutiche. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)

- **Oxatomide:** grazie alle sue proprietà antistaminiche e antinfiammatorie, potrebbe aiutare nella palliazione del prurito associato a LS. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)
- **Emollienti:** potrebbero garantire un sollievo dai sintomi dopo un iniziale trattamento con steroidi topici. (Livello di evidenza: 2+-3. Grado di raccomandazione: D)
- **Dermasilk:** secondo uno studio randomizzato controllato in doppio cieco, i pazienti sottoposti a terapia per il LS avrebbero meno sintomi indossando biancheria di seta, piuttosto che di cotone.¹⁶⁰ (Livello di evidenza: 2+. Grado di raccomandazione: C)

FOTOTERAPIA

- **Raggi UV:** tra i vari regimi di UV, i migliori dati disponibili riguardano gli UVA1, che rappresentano una prima linea di trattamento nel lichen extra-genitale. Nelle forme vulvari potrebbero essere considerati in caso di fallimento della terapia steroidea, pur destando qualche perplessità a causa di carcinomi documentati a seguito di terapia con PUVA e UVB, soprattutto a livello genitale. (Livello di evidenza: 1+. Grado di raccomandazione: B)

In uno studio pilota sull'utilizzo di PUVA in 12 pazienti con lesioni anogenitali da diverse malattie infiammatorie cutanee, incluso il LS vulvare, si otteneva un miglioramento clinico, con riduzione dell'eritema e/o del prurito, nella maggior parte dei soggetti dopo 10-12 sedute.¹⁶¹

Un altro studio pilota, condotto su 7 donne con LS vulvare grave, trattate con emollienti e irradiazione con UVA1 3-5 volte a settimana (esposizione totale 15-65, 192-2212 J/cm²) riportava un miglioramento modesto in 4 di loro, minimo in una e non rilevabile nelle ultime due.¹⁶²

Tuttavia, secondo un trial clinico randomizzato che metteva a confronto gli UVA1 con il clobetasolo 0.05%, lo steroide si sarebbe dimostrato migliore come maneggevolezza, sollievo dal prurito e miglioramento della qualità di vita.¹⁶³

- **Terapia fotodinamica - PDT (dye laser pulsato 585nm):** questa tecnica consiste nell'irradiazione con laser pulsato dopo l'applicazione di acido aminolevulinico (ALA), sostanza fotosensibilizzante. Sebbene potenzialmente efficace nel sollievo dei sintomi associati al LS, non sembra essere associata ad un miglioramento clinico e istologico nel limitato numero di casi studiati. Potrebbe essere tentata nel LS vulvare in caso di fallimento delle altre terapie, tenendo in considerazione che è un trattamento doloroso e di non trascurabile durata. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)

Nonostante ci siano diversi case reports e alcuni case series sull'uso di questa terapia nel LS vulvare refrattario, mancano ancora degli studi randomizzati controllati.^{164,165,166,167,168,169,170}

Si riportano di seguito i risultati di alcuni di questi studi, riportati dalle linee guida¹:

Hillemanns¹⁶⁴ (1999): sperimentazione condotta su 12 donne, sottoposte a 1-3 cicli di PDT con argon dye laser (630 nm) a 80 J/cm² con irradiazione di 40-70 mW/cm² per 40 minuti, preceduti dall'applicazione di 5-ALA al 20% per 4-5 ore. I risultati mostravano miglioramento significativo in 10 delle 12 pazienti, della durata di 3-9 mesi, necessità nel 25% dei casi di somministrazione di oppioidi per controllare il dolore e valutazione istologica non conclusiva.

Romero¹⁶⁶ (2007): guarigione delle lesioni e miglioramento dei sintomi in una paziente su due con LS vulvare refrattario, dopo 2 mesi di terapia con 20% ALA per due ore, seguita da PDT con luce rossa (633 nm) a 30 J/cm² e 80 mW/cm².

Sotiriou¹⁶⁷ (2008): miglioramento dei sintomi dopo un ciclo di 20% ALA per 3 ore seguito da luce rossa (570-670 nm, 40 J/cm², 80 mW/cm²), con tuttavia solo un minimo cambiamento dell'aspetto clinico e nessuna risoluzione del quadro istologico in 5 pazienti.

Skrzypulec¹⁷¹ (2009): studio eseguito su 37 pazienti sottoposte a PDT, che sottolineava da una parte l'assenza di benefici sull'attività sessuale, con possibili disturbi di lubrificazione, ma dall'altra una possibile riduzione dei sintomi depressivi della post-menopausa.

TRATTAMENTI SISTEMICI

- **Glucocorticoidi:** somministrazioni intermittenti di corticosteroidi, possibilmente combinati con basse dosi di metotrexate, potrebbero essere un'opzione per il trattamento di forme di LS resistenti. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)

Esiste un singolo studio retrospettivo sull'utilizzo di questa terapia combinata per 3 mesi, mostrando miglioramenti nel LS extra-genitale e parzialmente in quello genitale. Lo schema terapeutico consisteva in metotrexate orale (15 mg/settimana, con possibili aggiustamenti) più un'alta dose endovena di metilprednisolone sodio succinato, in singola somministrazione di 1g per 3 giorni consecutivi al mese, il tutto per 6 mesi, con risultati visibili in tutti i pazienti.¹⁷²

- **Retinoidi orali:** da considerare in caso di fallimento della terapia standard. (Livello di evidenza: 1+. Grado di raccomandazione: B)

Esistono diversi case series e un RCT sull'utilizzo di retinoidi orali nel LS. Tra questi, uno studio aperto non controllato riportava un miglioramento del quadro clinico, riferito sia dai pazienti che dai medici, in 6 delle 8 donne studiate, con LS vulvare refrattario, dopo 4-18 settimane di trattamento con etretinate orale 1 mg/kg/die (due pazienti abbandonarono la sperimentazione per gli effetti collaterali e l'assenza di benefici).¹⁷³

- **Ciclosporina orale:** da considerare in caso di LS genitale refrattario. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)

Bulbul¹⁷⁴ (2007): 5 pazienti con LS vulvare refrattario trattate con ciclosporina orale 3-4 mg/kg/die per 3 mesi. I risultati mostravano una riduzione dei sintomi nonché un buon miglioramento di eritemi e erosioni, mantenuto anche dopo la cessazione della terapia. Modesti effetti collaterali, quali nausea, ipertricosi e mucositi, evidenziati in 3 donne. Per questi motivi, moderate dosi di ciclosporina orale potrebbero essere un'alternativa nel LS vulvare refrattario.

- **Metotrexate:** appartenente alla classe degli antimetaboliti, agisce come inibitore del ciclo dei folati ed è usato nella terapia di neoplasie e malattie autoimmuni. Alla dose di 10-15 mg a settimana per 6 mesi, possibilmente in associazione con acido retinoico, si è visto determinare un miglioramento nel trattamento di forme resistenti di LS. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)

Trattando 7 pazienti, affetti da LS (5 genitale e cutaneo e 2 solo cutaneo) e refrattari a steroidi e PDT, con metilprednisolone sodio succinato 1g endovena per 3 giorni consecutivi al mese più metotrexate 15 mg/settimana per almeno 6 mesi, si assisteva ad un miglioramento di tutti i quadri di LS cutaneo, senza tuttavia l'evidenza di dati sull'effetto a livello genitale. Inoltre, le possibili reazioni avverse (cefalea, nausea e innalzamento delle transaminasi) erano modeste e scomparivano alla sospensione del trattamento.¹⁷²

Casi di LS generalizzato, con coinvolgimento cutaneo e anogenitale, sono stati trattati con successo con 8 mesi di metotrexate 10 mg/settimana: i primi miglioramenti si erano evidenziati dopo le prime 3 settimane, con il massimo della risposta a 5 mesi, inoltre al sesto mese di follow up permaneva ancora lo stato di remissione.¹⁷⁵

- **Idrossicarbamide (idrossiurea):** farmaco antineoplastico usato nelle malattie mieloproliferative. Inibisce la proliferazione dei linfociti T e la produzione di interferone gamma, con anche proprietà antiretrovirali, utili in malattie quali l'infezione da HIV. È stato dimostrato efficace in un caso dopo un mese alla dose di 1g al giorno. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)

Il caso riportato riguarda una paziente di 67 anni, affetta da LS vulvare da 10 anni, con nuova diagnosi di policitemia vera, per la quale aveva iniziato idrossicarbamide (idrossiurea) 1g al giorno. Dopo un mese, dolore e prurito a livello vulvare si erano attenuati per poi scomparire dopo 6 mesi.¹⁷⁶

- **Cicloferone:** piccola molecola stimolante l'interferone con proprietà antivirali, antinfiammatori e immunomodulatori, dotata di bassa tossicità e assenza di effetti

mutageni, teratotossici, embriotossici e cancerogeni. È stata sperimentata nella terapia del LS, pur non essendoci ancora informazioni dettagliate a riguardo. Per questo motivo non è raccomandata per il trattamento del LS. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)

- **Fumarato/dimetilfumarato:** capace di indurre una conversione della risposta Th1 a Th2, andando a stimolare direttamente la risposta citochinica di tipo Th2. Induce apoptosi delle cellule T attivate, interferisce con il metabolismo del glutatione e con l'espressione di molecole di adesione implicate nello stravasamento leucocitario e inibisce la trascrizione e l'espressione di proteine coinvolte nella risposta infiammatoria. Approvato per la terapia della psoriasi a placche e della sclerosi multipla, è stato usato con successo nel lichen planus, nel granuloma anulare, nella pitiriasi rubra e nel lupus discoide cronico eritematoso.¹⁷⁷ Il suo uso nel LS non è riportato in letteratura, perciò potrebbe essere di interesse per futuri studi. (Livello di evidenza: 3/4. Grado di raccomandazione: D)
- **Idrossiclorochina:** è un farmaco antimalarico, usato anche per ridurre l'infiammazione in artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico. Esistono dei case reports conflittuali sull'effetto dell'idrossiclorochina nel LS cutaneo bolloso. Tra questi si riporta il caso di una donna di 55 anni con LS generalizzato, trattata con idrossiclorochina 200 mg al giorno, che dopo 3 mesi riferiva una risoluzione del prurito e un modesto miglioramento del quadro clinico.^{178,179,180}

In conclusione, questo farmaco non può essere raccomandato dalle linee guida per il trattamento del LS (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)

- **Antibiotici:** penicilline e cefalosporine hanno mostrato dei miglioramenti nella gestione del LS e potrebbero essere indicati in caso di resistenza ai corticosteroidi topici. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)

15 pazienti, uomini e donne, affetti da LS genitale resistente agli steroidi, sono stati trattati con penicilline o cefalosporine, dimostrando un miglioramento buono o moderato dopo diversi mesi di trattamento.¹⁸¹

- **Sulfasalazina:** composta da una combinazione di sulfapiridina e salicilato, è usata nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali e dell'artrite reumatoide. Alla dose di 1-2 g/die, potrebbe essere provata nel LS cutaneo (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D).

Il suo utilizzo è documentato in un caso riguardante una donna di 75 anni con LS cutaneo, trattata con sulfasalazina 2g/die. Dopo un mese, visti i miglioramenti si era scalata la dose a 1.5 g/die, fino a sospenderla, per poi ricominciarla a 1g/die a causa della ricomparsa di prurito. Dopo 10 anni, la paziente, seppur ancora in terapia, manteneva lo stato di remissione, senza riferire effetti avversi.¹⁸²

- **Vitamina D:** diverse cellule cutanee esprimono il recettore per la vitamina D e sono in grado di convertire la 25-idrossi-vitamina D circolante in 1,25-diidrossi-vitamina D per un uso locale, legato in particolare al differenziamento e alla proliferazione cellulare e alla regolazione immunitaria. Il calcitriolo è la forma attiva della vitamina D, che va ad agire per esempio su fibroblasti e linfociti.

Si è dimostrata efficace in un caso di LS cutaneo resistente alle prime linee (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D), in cui il paziente era trattato con calcitriolo orale 0.5 µg al giorno, con miglioramento delle lesioni cutanee dopo 6 mesi, mantenuto anche dopo la sospensione della terapia dopo un follow-up di un anno.¹⁸³ Tuttavia, si rendono necessari trial controllati con il placebo in doppio cieco per definire il valore terapeutico del calcitriolo nei pazienti affetti da LS.

- **Vitamine A e E:** la prima regola la proliferazione e il differenziamento delle cellule epiteliali, mentre la seconda ha soprattutto potere antiossidante. Il loro utilizzo in uno studio ha evidenziato dei miglioramenti nel LS genitale. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)

Lo studio in questione vedeva coinvolti 11 pazienti con LS genitale trattati per 12 mesi con l'associazione delle due vitamine, senza alcun trattamento topico (vit A 120.000U e vit E 280 mg due volte al giorno per 10 giorni al mese per 2 mesi, seguiti da vit A 80.000U e vit E 210 mg due volte al giorno per 10 giorni al mese per 4 mesi

e infine vit A 60.000U e vit E 140 mg due volte al giorno per 10 giorni al mese per 6 mesi). Si evidenziarono miglioramenti clinici nel 91% dei pazienti dopo 6 mesi di terapia, nessuna ricaduta in 9 pazienti ad un anno dalla sospensione e la ricomparsa di prurito in solo uno dopo 6 mesi, senza alcun caso di effetti collaterali. Tuttavia, il pattern istologico era rimasto inalterato durante tutto il corso del trattamento.¹⁸⁴

- **Potassio para-aminobenzoato (PABA):** intermedio della sintesi batterica dei folati (vitamina B₉), strutturalmente simile alle sulfonamidi, è utilizzato nei disordini del connettivo.

In dose da 4 a 24 g al giorno, è in grado di migliorare il LS cutaneo in un tempo variabile da un giorno a 8 settimane.¹⁸⁵

Tuttavia, uno RCT sul confronto tra PABA 12g/die e il placebo, non ha mostrato differenze significative, per cui questo farmaco non può essere raccomandato nel trattamento del LS.¹⁸⁶ (Livello di evidenza: 1+. Grado di raccomandazione: B).

CHIRURGIA TRADIZIONALE

Negli ultimi decenni, sono stati pubblicati alcuni studi di coorte e diversi case series sul ricorso alla chirurgia nelle donne con LS sintomatico anogenitale, sebbene non ci siano ancora dati da studi randomizzati.¹

Oltre all'indicazione nei casi di neoplasie, la chirurgia dovrebbe essere riservata a casi di LS severi altamente selezionati, in donne con fimosi clitoridea, stenosi dell'introito o adesione delle labbra. La chirurgia minore è sufficiente per garantire sollievo dai sintomi e può essere associata al trattamento medico per spegnere il processo infiammatorio. La chirurgia estesa, invece, non è indicata nella cura della patologia. Qualsiasi tipo di tecnica chirurgica ricostruttiva, con materiali allo o eteroplastici, deve essere considerata sperimentale e quindi non raccomandata.¹

- **Vulvectomy:** essendo una procedura mutilante e con un tasso di ricorrenza di circa 50%,^{187,188} è riservata solo ai casi di carcinomi squamocellulari della vulva o lesioni precancerose. (Livello di evidenza: 4. Grado di raccomandazione: D)

- **Chirurgia per adesione delle labbra e stenosi dell'introito:** in pazienti selezionate con fusione delle piccole labbra e stenosi dell'introito, possono essere attuate procedure come perineotomia, risoluzione delle aderenze o plastica a Z, capaci di dare sollievo ai sintomi, tra cui soprattutto la dispareunia. L'intervento dovrebbe essere combinato con una terapia antinfiammatoria perioperatoria e l'uso di dilatatori e/o la ripresa precoce dell'attività sessuale per prevenire una restenosi. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D).

La perineotomia semplice con ricostruzione è in grado di migliorare la qualità della vita nell'80-90% delle donne, tuttavia, dati sul lungo termine sono disponibili solo in una minoranza di pazienti.^{189,190,191}

In pazienti con persistente dispareunia dopo fallimento della perineotomia, uno studio di coorte ha evidenziato l'efficacia della ricostruzione della forchetta posteriore con una plastica a Z con lembo di avanzamento VY.¹⁹²

Tuttavia, la chirurgia non riesce a garantire a tutti la possibilità di un rapporto sessuale, mentre, se questo si rende possibile, solo in pochi casi non si avrà dolore.

Inoltre, è raccomandata una terapia medica antinfiammatoria prima dell'intervento chirurgico.¹⁹¹

- **Fimosi del clitoride e stenosi uretrale:** come nel caso dell'adesione delle labbra, sono indicate combinazione di laser-CO2 o idrodissezione con plastica a V per i casi di fimosi clitoridea sintomatica^{223,224} e uretroplastica con innesto di mucosa orale se presente stenosi uretrale distale¹⁹³. Queste tecniche potrebbero essere efficaci in alcuni pazienti (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D).

La fusione del clitoride è un problema comune in molte donne con il LS, con il risultato di andare a ridurre drasticamente la qualità di vita delle stesse. L'intervento chirurgico, inoltre, è gravato dalla possibilità di poter compromettere la sensibilità di questa zona. È quindi evidente come sia fondamentale un trattamento precoce per prevenire la fimosi clitoridea, utilizzando steroidi topici ed emollienti, applicati tutto intorno al clitoride anche nei casi asintomatici.

La stenosi uretrale, più frequente nel sesso maschile, può essere presente anche in alcune donne, dove colpisce principalmente la parte distale.

MISCELLANEA

- **Laser CO₂:** dimostrato efficace nel LS genitale e cutaneo, con buoni risultati sul lungo termine anche nelle localizzazioni peniene. (Livello di evidenza: 3-2+. Grado di raccomandazione: D-C)

Esistono alcuni case series prospettici, che riportano il successo del laser CO₂ nel LS penieno ma anche vulvare, con la dimostrazione del mantenimento della remissione dopo due o tre sessioni (40Watts, 3mm di profondità, 1mm spot, in defocus).¹⁹⁴ Tuttavia, sembrano rispondere meglio le lesioni cutanee rispetto a quelle perineali.¹⁹⁵

Tra i possibili effetti collaterali della terapia bisogna annoverare dolore postoperatorio e adenosì vulvare e vaginale.¹⁹⁶

- **Ultrasuoni mirati:** pur essendo in grado di garantire benefici nella cura del LS, con un tasso di efficacia dal 30 al 50%, mancano tuttavia evidenze sul lungo termine, per cui è indicato ricorrervi in caso di fallimento del trattamento standard. (Livello di evidenza: 3. Grado di raccomandazione: D)

Alcuni case series riportano l'uso di questa tecnica nella terapia del LS genitale e dell'iperplasia squamosa vulvare.

Gli ultrasuoni sembrano stimolare la proliferazione cellulare, la sintesi proteica e la rivascolarizzazione e accelerare la rigenerazione tissutale. Inoltre, dopo la soppressione dell'infiammazione locale, lo stimolo delle terminazioni nervose libere sembra ridursi, con un'attenuazione di prurito vulvare e lesioni visibili.

Nello studio Li¹⁹⁷ del 2004, 31 pazienti con LS vulvare sono stati trattati, in anestesia locale, con un fascio di ultrasuoni con frequenza 5-8 MHz, di diametro 12 mm, in diretto contatto con la cute, avendo come target il derma. La seduta durava dai 15 ai 60 minuti in base alle dimensioni delle lesioni. 17 pazienti sono stati così guariti e 12 hanno dimostrato miglioramento dei sintomi quando valutati in base a prurito,

elasticità cutanea, colore e istologia della cute dopo un follow-up di 2 anni. Come reazioni avverse sono state riportate un'inflammazione locale transitoria e la comparsa di bolle nel 5% dei casi.¹⁹⁷

- **Lipofilling e PRP (Platelet Rich Plasma):** sperimentati in un case series¹⁹⁸ con risultati promettenti. Non è ancora noto se entrambe le componenti siano necessarie, i risultati non sono ancora stati confermati da altri studi e non esistono dati riguardo ai costi del trattamento. In assenza di risultati dettagliati pubblicati, è difficile raccomandare questa terapia, seppur potenzialmente promettente. (Livello di evidenza: 3-4. Grado di raccomandazione: D).

CAPITOLO 2

In base alle correnti linee guida¹, il trattamento di prima scelta per il LS è rappresentato dall'applicazione topica di potenti corticosteroidi, che si sono dimostrati capaci di garantire una totale soppressione dei sintomi come il prurito nell'80-90% delle donne affette e una completa remissione delle alterazioni cutanee nel 20%.⁹²

Tuttavia, nonostante un'adeguata terapia steroidea e la possibile riduzione della sintomatologia, le alterazioni tissutali quali atrofia, cicatrici e pallore tendono a persistere nel tempo.¹⁹⁹

Nel corso degli anni, accanto a questa prima linea terapeutica sono stati quindi sperimentati numerosi trattamenti farmacologici e non. Tra questi, in particolare, le tecniche di rigenerazione tissutale, basate sull'impiego di PRP e lipofilling, sembrano aver trovato spazio, soprattutto per quanto riguarda la cura degli esiti invalidanti di questa patologia

TECNICA DEL LIPOFILLING

Il lipofilling è una procedura di innesto di tessuto adiposo autologo, che viene attualmente utilizzata in numerosi ambiti della medicina, al fine di rimodellare e rigenerare i tessuti.

Tale pratica consiste nell'innesto di lobuli di tessuto adiposo ottenuti mediante aspirazione con apposito agocannula e analogamente collocati nel sito ricevente mediante iniezione transcutanea. È dimostrato che il tessuto adiposo contiene cellule staminali multipotenti (AMSC, Adipose Mesenchymal Stem Cells), pertanto il lipofilling viene attualmente utilizzato in un numero crescente di situazioni cliniche, in cui sia necessario indurre un impulso rigenerativo.²⁰⁰

Nascita ed evoluzione della tecnica

Storicamente, il primo innesto adiposo autologo risale al 1893, quando il chirurgo tedesco Gustav Neuber trasferì del tessuto adiposo dal braccio alla regione orbitaria di un paziente, al fine di correggere le sequele cicatriziali di un'osteomielite.²⁰¹

Questa tecnica di trasferimento del tessuto adiposo “en-bloc”, da solo o in associazione con lembi cutanei, suscitò fin da subito l'entusiasmo di molti chirurghi, per poi subire un progressivo declino. Con il crescere dell'esperienza, infatti, i medici notarono che i risultati inizialmente incoraggianti andavano incontro a peggioramento sul lungo termine, a causa del riassorbimento di una quota non prevedibile di tessuto adiposo, che tendeva a modificarsi diventando duro e fibrotico.²⁰¹

La svolta che pose le basi per la tecnica del lipofilling così come la concepiamo oggi, ci fu nel 1974 con l'avvento della liposuzione di Arpad Fischer e suo figlio Giorgio. I due chirurghi estetici avevano infatti deciso di sviluppare un nuovo metodo di prelievo del tessuto adiposo, in modo da evitare di lasciare estese cicatrici. La nuova procedura prevedeva solo tre piccole incisioni di 5 mm ciascuna e una successiva

aspirazione del grasso mediante delle cannule a punta smussa con un'apertura laterale, collegate ad una macchina di suzione.²⁰²

Nel 1977 la procedura venne rivista da Illouz, al fine di rendere più facile l'aspirazione del tessuto adiposo. Egli modificò lo strumentario e introdusse una soluzione ipotonica, composta da salina, acqua distillata e ialuronidasi per facilitarne la diffusione, che, iniettata prima dell'aspirazione, ne agevolava l'esecuzione agendo come deidratante.²⁰³

Sul finire degli anni '80, il meccanismo di aspirazione con macchina di suzione venne superato dal metodo con siringa, molto più vantaggioso, cui si aggiunse la possibilità di reiniettare il tessuto adiposo prelevato per rimodellare le superfici corporee.²⁰⁴

Successivamente, la procedura venne rivista e modificata progressivamente fino ad arrivare all'attuale tecnica chirurgica.

Tecnica chirurgica

La tecnica standard per l'innesto adiposo segue di solito tre passaggi:²⁰⁵

1. Raccolta del tessuto adiposo da un sito donatore adatto
2. Processamento del lipoaspirato per eliminare detriti cellulari, liquido acellulare e eccesso di soluzione di infiltrazione
3. Iniezione del tessuto adiposo purificato

1. Raccolta del tessuto adiposo

Innanzitutto, viene scelta la sede da cui verrà prelevato il tessuto adiposo in base alla facilità d'accesso e alla possibilità di migliorare i lineamenti fisici del paziente, rispettando sempre le sue richieste e le sue preferenze.^{206,207}

A questo punto si può procedere con il prelievo, per il quale nel corso degli anni sono state proposte numerose tecniche con lo scopo di minimizzare il danno adipocitario e aumentare la sopravvivenza del tessuto adiposo. I possibili metodi di raccolta sono la suzione sottovuoto, quella mediante siringa e l'escissione chirurgica.²⁰⁵

L'escissione chirurgica, dopo aver segnato gli albori dell'innesto adiposo, ha visto il declino a seguito dell'evidenza di scarsi risultati sul lungo termine, per poi essere sorpassata dall'avvento della liposuzione, nata con l'obiettivo di evitare le ampie cicatrici lasciate dalla precedente procedura.^{201,202}

Per quanto riguarda le due tecniche di liposuzione, esse presentano alcune caratteristiche comuni, tra cui il diametro delle cannule, il tempo necessario per completare la procedura, il meccanismo di aspirazione sottovuoto e la possibilità di arrivare al massimo a generare una pressione di 1 atm.²⁰⁸

Tuttavia, l'aspirazione mediante siringa presenta indubbi vantaggi rispetto alla macchina da suzione: oltre a essere una tecnica molto meno aggressiva nei confronti del tessuto adiposo, permette un lavoro più preciso, con quindi dei risultati migliori. Bloccando con un dito lo stantuffo della siringa, si crea un immediato effetto sottovuoto per l'aspirazione del grasso, grazie ad un minimo o assente "spazio morto". Quest'ultimo può essere del tutto eliminato prima della procedura, inserendo nella siringa una piccola quantità di salina che, interponendosi tra il tessuto adiposo aspirato e la pressione negativa, funziona anche come un buffer, con un effetto cuscinetto per ammortizzare gli urti. Grazie a questo effetto ammortizzante, si riduce il sanguinamento, con quindi possibilità di estrazione di una maggiore quantità di tessuto adiposo da un singolo spot e contemporaneamente dallo stesso paziente da più punti diversi. Con la macchina da suzione, invece, non solo non è possibile eliminare lo spazio morto, ma viene meno anche l'effetto buffer sulla pressione negativa, con conseguente azione traumatica sul tessuto adiposo.²⁰⁹

A questo proposito, Coleman elabora una tecnica capace di ridurre al minimo il trauma sugli adipociti durante l'aspirazione. Attraverso incisioni di 3 mm di diametro, si inserisce la cannula Coleman con due fori e una punta smussa, attaccata ad una siringa Luer-Lok da 10 mL. La cannula è spinta attraverso il sito di raccolta mentre il chirurgo usa le dita per spingere indietro lo stantuffo della siringa per creare una leggera pressione negativa. La combinazione di quest'ultima e dell'azione di curettage della cannula permettono a particelle di tessuto adiposo di muoversi attraverso la cannula stessa e l'apertura Luer-Lok verso il corpo della siringa. Una volta riempita, la siringa è disconnessa dalla cannula e si applica un tappo per

chiudere l'apertura Luer-Lok. Lo stantuffo è poi tolto prima di mettere la siringa in centrifuga.²⁰⁶

Infine, la raccolta del tessuto adiposo può essere condotta secondo due metodi, "dry" e "wet".

La tecnica "dry", introdotta da Fournier e contrapposta alla "wet" di Illouz, non prevede alcuna iniezione di fluido nell'area in cui si eseguirà l'aspirazione ed è condotta generalmente in anestesia generale o regionale. In media richiede l'infusione endovenosa di 500 cc di salina normale o glucosata con possibili trasfusioni di sangue o plasma in caso di prelievo di più di 1,5-2 kg di tessuto adiposo. L'aspirazione inoltre deve essere eseguita lentamente se si combinano altre procedure o quando l'area da trattare è consistente.²¹⁰

La tecnica "wet" al contrario prevede l'infiltrazione dell'area target prima di procedere con la lipoaspirazione. A questo proposito, Klein elabora la cosiddetta "tecnica tumescente", in grado garantire l'anestesia loco-regionale di cute e sottocute mediante infiltrazione diretta. La soluzione iniettata, composta da lidocaina, epinefrina, sodio bicarbonato e soluzione fisiologica (NaCl 0,9%), apporta così un importante vantaggio alla tecnica di raccolta, permettendo di eseguire la lipoaspirazione di grandi volumi di tessuto adiposo totalmente in anestesia locale, senza necessità di sedazione endovenosa o analgesia con oppiacei.²¹¹

2. Processamento

Il processamento è un passaggio necessario in quanto il lipoaspirato oltre agli adipociti contiene coaguli, cellule strutturali e sanguigne, frammenti di fibre collagene, nervi e vasi, detriti cellulari e costituenti intracellulari come grasso libero, emoglobina, proteasi e fattori infiammatori. Poiché la degradazione e il riassorbimento di queste componenti non funzionali innesca una reazione infiammatoria, la purificazione del lipoaspirato si rende fondamentale per evitare l'infiammazione e quindi preservare la vitalità degli adipociti.²¹²

I metodi di processamento più utilizzati per preparare l'innesto adiposo sono sedimentazione, filtraggio, lavaggio e centrifugazione.

La sedimentazione è il metodo meno traumatico in quanto è in grado di preservare l'integrità e il numero degli adipociti; tuttavia, contiene una grande quantità di cellule ematiche contaminanti e poche staminali mesenchimali (MSCs).²¹³

La centrifugazione, sebbene molto aggressiva nei confronti degli adipociti, purifica l'aspirato dalla maggior parte del sangue e garantisce un'elevata concentrazione di MSCs.²¹³

Il lavaggio non solo purifica il campione dalla maggior parte dei residui ematici e delle altre sostanze dannose, ma è anche meno aggressivo sugli adipociti e mantiene un'ottima quantità di MSCs.²¹³

Infine, la filtrazione sembra eliminare la maggior parte dei contaminanti oltre a mantenere vitali gli adipociti e le MSCs e pertanto potrebbe essere utile nel produrre innesti adiposi di grandi volumi, che stanno diventando popolari sia in ambito ricostruttivo sia in quello estetico.²¹⁴

3. Iniezione nel sito ricevente

Il trasferimento del lipoinnesto nel sito ricevente avviene tramite iniezione con cannule di calibro inferiore rispetto a quelle usate per il prelievo, dotate di singolo foro a livello distale e montate su una siringa con meccanismo Luer-Lok.²⁰⁶

Sebbene l'utilizzo di cannule a punta smussa renda la procedura meno traumatica, i chirurghi possono decidere di utilizzare varianti più appuntite per controllare meglio l'infiltrazione a livello di tessuti fibrosi, cicatrici o dell'immediato piano subdermico, oppure per liberare il percorso dalla presenza di aderenze.²⁰⁶

Attraverso incisioni di 2 mm di diametro, si inserisce la cannula e la si fa avanzare verso il piano idoneo, per poi restrarla iniettando il materiale adiposo, che così facendo verrà ricoperto dai tessuti adiacenti. È molto importante che l'iniezione

avvenga nel modo più accurato possibile, in quanto successivamente diventa difficile il rimodellamento manuale.²⁰⁶

Complicanze dell'intervento

L'innesto adiposo è una procedura relativamente sicura, anche se non scevra da rischi. Fortunatamente, il tasso di complicanze risulta molto più basso rispetto alle tecniche chirurgiche open e si è addirittura ridotto nel corso degli anni grazie al crescere dell'esperienza dei chirurghi.²⁰⁶

La complicanza più comune è rappresentata da uno scarso risultato estetico, legato al trasferimento di una quantità di tessuto adiposo eccessiva o insufficiente. La frequente comparsa di irregolarità può essere imputata alla natura intrinseca del corpo del paziente (spesso soggetti magri privi di un sito donatore adeguato), alla tecnica usata per il trasferimento e alla successiva migrazione dall'area ricevente.²⁰⁶

Per cercare di ridurre al minimo la formazione di cicatrici, migliorando il risultato estetico, si devono eseguire le incisioni secondo le linee di tensione cutanee e suturare usando dei monofilamenti.²¹⁵

Poiché dopo l'intervento è normale la comparsa di edema nel sito ricevente, il paziente deve essere informato che, sebbene il gonfiore tenda a risolversi nella maggior parte dei casi nel giro di 2-4 settimane, è possibile la persistenza di una minima succulenza anche fino a 16 settimane.²¹⁵

Nell'immediato post-operatorio è quindi molto importante mettere in atto una serie di accorgimenti per cercare di ridurre la formazione dell'edema, oltre che stabilizzare l'area per evitare la migrazione del tessuto adiposo innestato. A tale proposito, si può ricorrere ad elevazione, crioterapia o bendaggio compressivo.²¹⁵ È inoltre richiesto al paziente di evitare di sottoporre le aree innestate ad elevate pressioni per almeno 7-10 giorni, in modo da scongiurare la migrazione del tessuto adiposo.²⁰⁶

Infine, è possibile incorrere in complicanze infettive e in lesioni tissutali, quali di nervi, muscoli, ghiandole e vasi sanguigni, determinate dall'inserimento delle

cannule che, anche se a punta smussa, devono essere maneggiate con estrema accuratezza.²¹⁵

Razionale dell'impiego del lipofilling per la rigenerazione tissutale

Le tecniche di lipoinnesto si sono profondamente modificate negli ultimi vent'anni, passando dal semplice trasferimento in blocco di tessuto adiposo, con limitato successo nella correzione di deficit volumetrici, a strategie di trapianto dei soli adipociti, in grado di svolgere una doppia funzione di riempimento e miglioramento funzionale del tessuto ricevente, grazie alla scoperta del potenziale rigenerativo di queste cellule.²¹⁶

Nell'ambito della rigenerazione tissutale, c'è infatti grande entusiasmo riguardo all'utilizzo della frazione vascolostromale del tessuto adiposo sottocutaneo, contenente le cosiddette staminali di origine adiposa (ASCs – Adipose Stem Cells), capaci di differenziare in cellule di diversi tessuti, quali osseo, adiposo, cartilagineo, muscolare e addirittura nervoso e muscolare cardiaco. Il principale vantaggio delle ASCs risiede nella loro relativa abbondanza e facilità di isolamento dal tessuto adiposo raccolto tramite lipoaspirazione, con possibilità di ottenere approssimativamente 1 bilione di staminali adipose per ogni litro di lipoaspirato. In base ai risultati di alcuni studi, è stato suggerito che le ASCs possano contenere multiple sottopopolazioni cellulari con diverse abilità nel differenziare in specifici tipi di tessuto. Inoltre, con l'aggiunta di fattori di crescita quali BMP (bone morphogenetic protein) e FGF (fibroblast growth factor) diventa possibile indurre le ASCs a differenziare volutamente in determinati tipi di cellule, sfruttando tutto ciò a scopo terapeutico.²¹⁷

TECNICA DEL PRP

Le piastrine sono cellule del sangue che derivano dalla frammentazione dei megacariociti, loro precursori a livello midollare. La concentrazione piastrinica media varia da 150000 a 450000/ μ L, con un'emivita variabile di 7-10 giorni. Il principale regolatore di sintesi è rappresentato dalla trombopoietina (TPO), sintetizzata a livello epatico, che aumenta in corso di flogosi, specificatamente dall'IL6. Una volta attivate, rilasciano il contenuto dei loro granuli, tra cui nucleotidi, proteine di adesione, fattori di crescita, fattori procoagulanti con la funzione di promuovere l'aggregazione piastrinica e la formazione del coagulo, oltre che a influenzare l'ambiente in cui si forma lo stesso coagulo. Durante la fase di aggregazione, le piastrine danno origine al tappo emostatico primario, che sarà successivamente stabilizzato dalla fibrina grazie alla cascata coagulativa.²¹⁸

Il Plasma Ricco in Piastrine (PRP – Platelets Rich Plasma) è un volume di plasma autologo con una concentrazione di piastrine superiore ai livelli basali. La formulazione con 1 000 000 di piastrine/ μ L in 5mL di plasma si è dimostrata capace di promuovere il miglioramento di lesioni di ossa e tessuti molli, pertanto viene oggi utilizzata come standard.²¹⁹

Preparazione del PRP

Esistono due tecniche per la preparazione del PRP:²²⁰

1. Tecnica aperta: il prodotto è esposto all'aria ambiente, entrando in contatto con diversi strumenti usati per la produzione, come pipette o tubi di raccolta. In questo caso è di fondamentale importanza evitare possibili contaminazioni durante la manipolazione.
2. Tecnica chiusa: si utilizzano device con marchio CE grazie ai quali il prodotto non è esposto all'ambiente esterno e per questo motivo è la tecnica raccomandata.

La procedura richiede un'esigua quantità di sangue, ottenuta tramite prelievo venoso e raccolta in una provetta con all'interno un anticoagulante (di solito destrosio-citrato

o sodio-citrato). Il sangue è quindi centrifugato con un sistema a singola o doppia rotazione, a seconda del tipo di device utilizzato.²²⁰

Nei sistemi con doppia centrifugazione, la prima rotazione - “hard spin” - separa i globuli rossi dal plasma, che contiene piastrine, globuli bianchi e fattori della coagulazione. La seconda - “soft spin” - produce il PRP e lo separa dal cosiddetto “plasma povero di piastrine” (PPP). Al contrario, i sistemi a singola centrifugazione non producono un vero PRP, bensì un misto di PRP e PPP, in quanto la separazione e la concentrazione delle piastrine viene ostacolata dai globuli rossi.²¹⁹

Con la centrifugazione, i vari componenti del sangue si separano secondo le diverse densità: sul fondo della provetta si depositano i globuli rossi con subito al di sopra i leucociti; più in alto si trova invece il PRP con in cima il PPP, che verrà successivamente eliminato. Una volta ottenuto il PRP, si può decidere di attivarne le piastrine prima di utilizzarlo, sebbene recenti studi abbiano dimostrato che queste sono automaticamente rilasciate e pronte a svolgere la loro funzione, non appena le si somministra.²²⁰

Nonostante la tecnica sia utilizzata da anni, c'è ancora dibattito riguardo il volume ottimale di PRP da utilizzare, la frequenza delle applicazioni, l'esatto sito di iniezione e quale sistema di preparazione utilizzare.²²⁰

Razionale dell'impiego del PRP per la rigenerazione tissutale

Il PRP è in grado di promuovere la guarigione delle ferite attraverso il rilascio da parte dei granuli alpha delle piastrine di diversi fattori di crescita e citochine, che rivestono un ruolo importante nella proliferazione e nel differenziamento cellulare, nella chemiotassi e nell'angiogenesi: TGF- β (transforming growth factor β) che promuove la sintesi della matrice; PDGF (platelet-derived growth factor) per la chemiotassi e la proliferazione cellulare; IGF-I e IGF-II (insulin-like growth factor) che oltre alla proliferazione cellulare stimolano la sintesi della matrice ossea; FGF (Fibroblast growth factor) per angiogenesi e proliferazione dei fibroblasti; EGF (epidermal growth factor) e VEGF (vascular endothelial growth factor) che promuovono rispettivamente la proliferazione cellulare e l'angiogenesi.²²¹

Un significativo vantaggio del PRP risiede nell'origine nativa di questi fattori, che sono quindi presenti insieme secondo i normali rapporti biologici, al contrario di quanto accade per citochine ricombinanti come il BMP (bone morphogenetic protein), che vengono invece rilasciati singolarmente. Essendo il processo di guarigione molto complesso, risultano evidenti le limitazioni della terapia con fattori di crescita singoli nella rimarginazione delle lesioni.²²¹

Altri fattori bioattivi sono contenuti anche nei granuli densi delle piastrine, in grado di rilasciare serotonina, istamina, dopamina, calcio e adenosina, che pur non essendo fattori di crescita rivestono un ruolo fondamentale negli aspetti biologici della guarigione delle lesioni tissutali.²²¹

Inoltre, le piastrine del PRP sono rilasciate all'interno di un coagulo contenente diverse molecole di adesione quali fibronectina, fibrina e vitronectina, che partecipando al processo di migrazione cellulare, potenziano l'attività biologica del concentrato plasmatico.²²¹

Infine, lo stesso coagulo può partecipare alla guarigione delle lesioni agendo come una matrice di conduzione o uno "scaffold", su cui le cellule possono aderire e iniziare il processo di rimarginazione.²²¹

Sicurezza della tecnica

Essendo un preparato autologo, il PRP è intrinsecamente sicuro e senza pericolo di poter contrarre infezioni trasmissibili per via ematica.²¹⁹

Tuttavia, a causa dei fattori di crescita in esso contenuti, è stata sollevata l'ipotesi di una possibile correlazione tra utilizzo del PRP e rischio di trasformazione neoplastica nei tessuti in cui viene somministrato. Attualmente, nessun fattore di crescita si è dimostrato capace di provocare il cancro, grazie alla loro azione sulle membrane cellulari e non a livello nucleare. Tali fattori biologici, infatti, attivano una proteina di segnale citoplasmatica, senza causare anomalie di espressione genetica e non hanno potenziale mutageno come i veri cancerogeni quali radiazioni, fumo di sigaretta e raggi UV. La sicurezza specifica del PRP nei confronti del rischio neoplastico risiede nell'essenza del PRP stesso, che non è altro che il tipico coagulo

di sangue presente in qualsiasi normale ferita, che semplicemente contiene un più elevato numero di piastrine.²¹⁹

Normativa vigente in Italia – DM 69 del 2 novembre 2015

La normativa che regola l'utilizzo del PRP è contenuta in Italia all'interno del DM 69 del 2 novembre 2015, che tratta delle “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”. Secondo tale decreto, il processamento del PRP, ascritto alla classe degli emocomponenti per uso non trasfusionale, può essere eseguito sia in centri trasfusionali sia al di fuori di essi, secondo specifici accordi e utilizzando kit adeguati disponibili sul mercato.²²²

In particolare, all'art. 20 comma 7 si stabilisce che la produzione di emocomponenti autologhi per uso non trasfusionale al di fuori dei servizi trasfusionali può essere effettuata in strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate, nell'ambito della convenzione con l'azienda sanitaria in cui opera il servizio trasfusionale di riferimento [...]. Le Regioni e le Province autonome definiscono specifiche indicazioni per la stipula delle convenzioni tra l'azienda sanitaria in cui opera il servizio trasfusionale e le strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate.²²²

Infine, si stabilisce un volume di sangue prelevato che deve essere di piccola entità – non superiore a 60 mL per singola procedura – con una concentrazione piastrinica pari a $10^6/\mu\text{L} \pm 20\%$, che dovrà essere applicato immediatamente dopo la preparazione.²²²

BIBLIOGRAFIA

1. G. Kirtschig, K. Becker, A. Gunthert, D. Jasaitiene, S. Cooper, C.-C. Chi, A. Kreuter, K.K. Rall, W. Aberer, S. Riechart, F. Casabona, J. Powell, F. Brackenbury, R. Erdmann, M. Lazzeri, G. Barbagli, F. Wojnarowska. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *JEADV* 2015, 29, e1–e43
2. Powell J, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999; 22: 353. Review
3. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 2005; 50: 477–480.
4. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 128–133.
5. Leibovitz A, Kaplun VV, Saposhnicov N, Habet B. Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. *Arch Gerontol Geriatr* 2000; 31: 1–4.
6. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Transactions's of the St. John's Hospital. Dermatol Soc* 1971; 57: 9–30
7. Clayton R, Stewart E, Wojnarowska F. Rising demand for the services of a dedicated dermatological vulval clinic without changes in disease profile. In: *Proceedings of the 15th Congress of the European Academy Dermatology and Venereology*, 2006.
8. Kizer WS, Prarie T, Morey AF. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med J* 2003; 96: 9–11.
9. Higgins CA, Cruickshank ME. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 271–275.
10. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol Ther* 2010; 23: 523–532.
11. Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D, et al. Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 730–7.
12. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 393–416
13. Jensen LS, Bygum A. Childhood lichen sclerosus is a rare but important diagnosis. *Dan Med J* 2012; 59: A4424.
14. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 238–241.
15. Kyriakis KP, Emmanuelides S, Terzoudi S et al. Gender and age prevalence distributions of morphea en plaque and anogenital lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 825–826.
16. Garcia-Bravo B, Sanchez-Pedreño P, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Lichen sclerosus et atrophicus. A study of 76 cases and their relation to diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 482–485.
17. Steigleder GK, Schluter M: Lichen sclerosus et atrophicus. In: Andrade R, Gumport SL, Popkin GL, Rees TD (eds.): *Cancer of the skin*. Philadelphia, London, Toronto: Saunders, 1976: 635–645.
18. Becker K. Lichen sclerosus in boys. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108:53–8.

19. Sahn EE, Bluestein EL, Oliva S. Familial lichen sclerosus et atrophicus in childhood. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 160–163. Review
20. Aslanian FM, Marques MT, Matos HJ et al. HLA markers in familial Lichen sclerosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 842–847.
21. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Gao XH, Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1031–1034
22. Kirtschig G, Kuik DJ. A Dutch cohort study confirms familial occurrence of anogenital lichen sclerosus. (abstract EADV 2014, *J Women's Health Care* 2014; 3:209-11)
23. Powell J, Wojnarowska F, Winsey S et al. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol* 2000; 142: 481–486.
24. Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *British Journal of Dermatology* 1995; 132: 197–203.
25. Gao XH, Barnardo MC, Winsey S, Ahmad T, Cook J, Agudelo JD et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosus. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 895–899.
26. Liu G.L, Cao F.L, Zhao M.Y, Shi J. and Liu S.H. Associations between HLA-A\B\DRB1 polymorphisms and risks of vulvar lichen sclerosus or squamous cell hyperplasia of the vulva *Genet. Mol. Res.* 14 (4): 15962-15971 (2015)
27. Koupaie J. Letter: Lichen sclerosus et atrophicus associated with Turner syndrome. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1174.
28. Lagerstedt M, Karvinen K, Joki-Erkkilä M, Huotari-Orava R, Snellman E, Laasanen SL. Childhood Lichen Sclerosus – a challenge for clinicians. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 444–450.
29. Edmonds E, Barton G, Buisson S et al. Gene expression profiling in male genital lichen sclerosus. *Int J Exp Pathol* 2011b; 92: 320–325.
30. Gambichler T, Skrygan M, Czempel V et al. Differential expression of connective tissue growth factor and extracellular matrix proteins in lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 207–212.
31. Gambichler T, Terras S, Kreuter A, Skrygan M. Altered global methylation and hydroxymethylation status in vulvar lichen sclerosus – further support for epigenetic mechanisms. *Br J Dermatol* 2014; 170: 687–693.
32. Terlouw A, Santegoets L.A.M, Meijden W.I., Heijmans-Antonissen C, Swagemakers S.M.A, Spek P.J, Ewing P.C, Beurden M, Helmerhorst T.J.M, Blok L.J An Autoimmune Phenotype in Vulvar Lichen Sclerosus and Lichen Planus: A Th1 Response and High Levels of MicroRNA-155 *Journal of Investigative Dermatology* (2012) 132, 658–666

33. Pilatz A, Altinkilic B, Schormann E et al. Congenital phimosis in patients with and without lichen sclerosus: distinct expression patterns of tissue remodeling associated genes. *J Urol* 2013; 189: 268–274.
34. Kaya G, Rodriguez I, Jorcano JL, Vassalli P, Stamenkovic I. Selective suppression of CD44 in keratinocytes of mice bearing an anti-sense CD44 transgene driven by a tissue-specific promoter disrupts hyaluronate metabolism in the skin and impairs keratinocyte proliferation. *Genes Dev* 1997; 11: 996–1007
35. Farrell A.M., Marren A.M., Dean D., Wojnarowska F. Lichen sclerosus: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin *British Journal of Dermatology* 1999; 140: 1087–1092.
36. Oyama N, Chan I, Neill SM et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003; 362: 118–123.
37. Edmonds EV, Oyama N, Chan I, Francis N, McGrath JA, Bunker CB. Extracellular matrix protein 1 autoantibodies in male genital lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2011a; 165: 218–219.
38. Howard A, Dean D, Cooper S, Kirtschig G, Wojnarowska F. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Aust J Dermatol* 2004; 45: 12–15.
39. Baldo M, Bhogal B, Groves RW, Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulval lichen sclerosus: autoimmunity to the basement membrane zone protein BP180 and its relationship to autoimmunity. *Clin Exp Dermatol* 2010a; 35: 543–545.
40. Patsatsi A, Kyriakou A, Mantas A et al. Circulating anti-BP180 NC16a and anti-BP230 autoantibodies in patients with genital lichen sclerosus do not correlate with the disease activity and pruritus. *Acta Dermato Venereol* 2014; 94: 711–712.
41. Sander CS, Ali I, Dean D, Thiele JJ, Wojnarowska F. Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2004; 151: 627–635.
42. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of autoimmune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol* 1981; 104: 563–566.
43. Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity—a study of 350 women. *Br J Dermatol* 1988; 118: 41–46.
44. McGrath EJ, Davies MG. Lichen sclerosus arising from a chronic wound and coexistent with multiple sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 139–141.
45. Azurdia RM, Luzzi GA, Byren I, Welsh K, Wojnarowska F, Marren P et al. Lichen sclerosus in adult men: a study of the HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol* 1999; 140: 79–83.
46. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1432–1435.
47. Bjekić M, Sipetić S, Marinković J. Risk factors for genital lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol* 2011; 164: 325–329.

48. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S et al. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 1157–1162.
49. Simpkin S, Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: a possible association with psoriasis. *Aust J Dermatol* 2007; 48: 28–31
50. Eberz B, Berghold A, Regauer S. High Prevalence of Concomitant Anogenital Lichen Sclerosus and Extragenital Psoriasis in Adult Women. *Obstet Gynecol* 2008 May;111(5):1143-7
51. Becker K, Meissner V, Farwick W, Bauer R, Gaiser MR. Lichen sclerosus and atopy in boys: coincidence or correlation? *Br J Dermatol* 2013; 168: 362–366.
52. Chang JC, Blake DG, Leung BV, Plaza JA. Langerhans cell histiocytosis associated with lichen sclerosus of the vulva: case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2013; 40: 279–283.
53. Berger MB, Damico NJ, Menees SB, Fenner DE, Haefner HK. Rates of selfreported urinary, gastrointestinal, and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16: 285–289.
54. Pock L. Koebner phenomenon in lichen sclerosus et atrophicus. *Dermatologica* 1990; 181: 76–77.
55. Tournillac I, Dandurand M, Guillot B. Boullous lichen sclerosus after radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 121–123.
56. Tegner E, Vrana I. Lichen sclerosus et atrophicus appearing in old scars of burns form welding sparks. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 211.
57. Todd P et al. Lichen sclerosus and the Kobner phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 262–263.
58. Gupta S, Malhotra AK, Ajith C. Lichen sclerosus: role of occlusion of the genital skin in the pathogenesis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 6–8.
59. Villa M, Dragonetti E, Grande M et al. Skin phototype and local trauma in the onset of balanitis xerotica obliterans (BXO) in circumcised patients. *In Vivo* 2012; 26: 143–146.
60. Abdelbaky AM, Aluru P, Keegan P, Greene DR. Development of male genital lichen sclerosus in penile reconstruction skin grafts after cancer surgery: an unreported complication. *BJU Int* 2012; 109: 776–779.
61. Sideri M et al. Risk factors for vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 38–42.
62. Warrington SA, de San Lazaro C. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. *Arch Dis Child* 1996; 75: 512–516.
63. Owen CM, Yell JA. Genital lichen sclerosus associated with incontinence. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 209–210.
64. Al-Niaimi F, Lyon C. Peristomal lichen sclerosus: the role of occlusion and urine exposure? *Br J Dermatol* 2013; 168: 643–646
65. Shim TN, Andrich DE, Mundy AR, Bunker CB. Lichen sclerosus associated with perineal urethrostomy. *Br J Dermatol* 2013; 170: 222–223.
66. Bunker CB, Patel N, Shim TN. Urinary voiding symptomatology (microincontinence) in male genital lichen sclerosus. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 246–248.
67. Bunker CB. Atopy, the barrier, urine and genital lichen sclerosus. *Br J Dermatol*

- 2013; 169: 953.
68. Mattioli G, Repetto P, Carlini C et al. LSA in children with phimosis and hypospadias. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 273–275.
 69. 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: 488–491.
 70. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2002; 147:640–9.
 71. Bracco GL, Carli P, Sonni L, et al. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulvar lichen sclerosus. A critical evaluation. *Journal of Reproductive Medicine* 1993;38(1):37–40.
 72. Kohlberger PD, Joura EA, Bancher D, Gitsch G, Breitenecker G, Kieback DG. Evidence of androgen receptor expression in lichen sclerosus: an immunohistochemical study. *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5: 331–333.
 73. Clifton MM, Garner IB, Kohler S, Smoller BR. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosus: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 43–46.
 74. Taylor A.H., Guzail M., Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis. *British Journal of Dermatology* 2008 Feb;158(2):319-28
 75. Günthert AR, Faber M, Knappe G et al. Early onset vulvar Lichen Sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 56–60.
 76. Lau PW, Cook N, Andrews H et al. Detection of human papillomavirus types in balanitis xerotica obliterans and other penile conditions. *Genitourin Med* 1995; 71: 228–230.
 77. Nasca M.R., Innocenzi D, Micali G. Association of Penile Lichen Sclerosus and Oncogenic Human Papillomavirus Infection *Int J Dermatol* 2006 Jun;45(6):681
 78. van Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine-tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2061–2067.
 79. Gambichler T, Skrygan M, Tigges C, Kobus S, Gleaser R, Kreuter A. Significant upregulation of antimicrobial peptides and proteins in lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1136–1142.
 80. Edmonds E, Mavin S, Francis N, Ho-Yen D, Bunker C. *Borrelia burgdorferi* is not associated with genital lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol* 2009; 160: 459–460.
 81. Alonso-Llamazares J et al. No evidence for *Borrelia burgdorferi* infection in lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in Spain. A prospective study and literature review. *Acta Dermato-Venereol* 1997; 77: 299–304.
 82. Shim TN, Bunker CB. Male genital lichen sclerosus and hepatitis C. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1398–1399.
 83. Yashar S, Han KF, Haley JC. Lichen sclerosus-lichen planus overlap in a patient with hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 2004; 150: 168–169.
 84. Boulinguez S, Bernard P, Lacour JP et al. Bullous lichen sclerosus with chronic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1997; 137: 474–475.

85. Pranteda G, Muscianese M, Grimaldi M et al. Lichen sclerosus et atrophicus induced by carbamazepine: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 791–794.
86. Skupsky H, Abuav R, High W, Pass C, Goldenberg G. Development of lichen sclerosus et atrophicus while receiving a therapeutic dose of imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 877–880.
87. Baldo M, Ali I, Wojnarowska F. The contribution of drugs to lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 234.
88. Tang G-X et al. [Study on the risk factors of 100 cases with vulvar dystrophy]. *Chung-Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih Chin J Epidemiol* 2003; 24: 932–934.
89. Hofer MD, Meeks JJ, Mehdiratta N, Granieri MA, Cashy J, Gonzalez CM. Lichen sclerosus in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking. *World J Urol* 2014; 32: 105–108.
90. Meijden, Boffa., ter Harmsel, Kirtschig., Lewis., Moyal-Barracco., Tiplica., Sherrard 2016 European guideline for the management of vulval conditions. *JEADV* 2017
91. Kirtschig G: Lichen sclerosus—presentation, diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 337–43.
92. Cooper S, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol* 2004; 140:702–6.
93. Ledwig PA, Weigand DA. Late circumcision and lichen sclerosus et atrophicus of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 211–214.
94. Meuli M, Briner J, Hanimann B, Sacher P. Lichen sclerosus et atrophicus causing phimosis in boys: a prospective study with 5-year followup after complete circumcision. *J Urol* 1994; 152: 987–989.
95. Kiss A, Csontai A, Pirot L, Nyirady P, Merksz M, Kiraly L. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *Journal of Urology* 2001; 165:219–20.
96. Marren P, De Berker D, Millard P, Wojnarowska F. Bullous and haemorrhagic lichen sclerosus with scalp involvement. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 354–356.
97. Basak PY, Basak K. Lichen sclerosus et atrophicus of the scalp: satisfactory response to acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 183–185.
98. Madan V, Cox NH. Extensive bullous lichen sclerosus with scarring alopecia. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 360–362.
99. Schulten EA, Starink TM, van der Waal I. Lichen sclerosus et atrophicus involving the oral mucosa: report of two cases. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 374–377. Review
100. Tremaine RD, Miller RA. Lichen sclerosus. *Int J Dermatol* 1989; 28: 10–16.
101. Ramrakha-Jones VS, Paul M, McHenry P, Burden AD. Nail dystrophy due to lichen sclerosus? *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 507–509.
102. Zendell K, Edwards L. Lichen sclerosus with vaginal involvement: report of 2 cases and review of the literature. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1199–1202.

103. Bhargava K, Lewis FM. Lichen sclerosis occurring on vaginal mucosa secondary to uterine prolapse. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 319–320.
104. Dalziel KL. Effect of lichen sclerosis on sexual function and parturition. *J Reprod Med* 1995; 40: 351–354.
105. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol* 2010; 163: 672–682.
106. Niamh L, Naveen S, Hazel B. Diagnosis of Vulval Inflammatory Dermatoses: A Pathological Study With Clinical Correlation. *International Journal of Gynecological Pathology* 2009 28:554–558
107. Fung MA, LeBoit PE. Light microscopic criteria for the diagnosis of early vulvar lichen sclerosis: a comparison with lichen planus. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 473–478.
108. Raj G, Bell HK. A multi-centre audit on genital Lichen sclerosis in the North West of England. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 [Epub ahead of print].
109. Robbins e Cotran *Le basi patologiche delle malattie / V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster 8a edizione italiana, Vol 2 – Malattie degli organi e apparati. pag. 997*
110. Regauer S, Liegl B, Reich O Early vulvar lichen sclerosis: a histopathological challenge *Histopathology* 2005, 47, 340–347.
111. Godoy C.A.P., Teodoro W.R., Velosa A.P.P., Garippo A.L., Eher E.M., Edwin E.R., Sotto M.N., Capelozzi V.L. Unusual remodeling of the hyalinization band in vulvar lichen sclerosis by type V collagen and ECM 1 protein *Clinics*. 2015;70(5):356-362
112. Farrell A.M, Dean D., Millard P.R., Charnock F.M. and Wojnarowska F. Cytokine alterations in lichen sclerosis: an immunohistochemical Study *British Journal of Dermatology* 2006 155, pp931–940
113. Keith PJ, Wolz MM, Peters MS. Eosinophils in lichen sclerosis et atrophicus. *J Cutan Pathol* 2015; 42: 693–698.
114. Lester EB, Swick BL. Eosinophils in biopsy specimens of lichen sclerosis: a not uncommon finding. *J Cutan Pathol* 2015; 42: 16–21.
115. Zhao YI, Zhao S, Li H, Qin X, Wu X. Expression of galectin -7 in vulvar lichen sclerosis and its effect on dermal fibroblasts *Oncology Letters* 16: 2559-2564, 2018
116. Wang SH, Chi CC, Wong YW, Salim A, Manek S, Wojnarowska F. Genital verrucous carcinoma is associated with lichen sclerosis: a retrospective study and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 815–819.
117. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosis: review of literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007; 178: 2268– 2276.
118. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 911–914.
119. Weyers W. Hypertrophic Lichen sclerosis with dyskeratosis and parakeratosis – a common presentation of vulvar Lichen sclerosis not associated with a significant risk of malignancy. *Am J Dermatopathol* 2013; 35: 713–721

120. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F et al. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol* 2006; 175: 1359–1363.
121. Cancer Research UK – Vulvar Cancer. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/vulval-cancer> (Last reviewed: 25 Jan 2019)
122. Mannweiler S, Sygulla S, Winter E, Regauer S. Two major pathways of penile carcinogenesis: HPV-induced penile cancers overexpress p16ink4a, HPVnegative cancers associated with dermatoses express p53, but lack p16ink4a overexpression. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 73–81.
123. Regauer S. Vulväre und penile Karzinogenese: transformierende HPV-Highrisk-Infektionen und Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus). *J Urol Urogynäkol* 2012; 19: 22–25.
124. Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol* 2014; 67: 290–294.
125. van de Nieuwenhof H.P, Bulten J, Hollema H, Dommerholt R.G, Massuger L, van der Zee AJG, de Hullu J.A, van Kempen L. CLT Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma *Modern Pathology* (2011) 24, 297–305
126. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E Lichen sclerosus and risk of cancer *Int. J. Cancer: 140, 1998–2002* (2017)
127. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol* 2004; 140: 709–712.
128. Jones RW, Sadler L, Grant S, Whineray J, Exeter M, Rowan D Clinically Identifying Women With Vulvar Lichen Sclerosus at Increased Risk of Squamous Cell Carcinoma: A Case-Control Study *J Reprod Med* 2004 Oct;49(10):808-11.
129. Carli P, Cattaneo A, De Magnis A, Biggeri A, Taddei G, Giannotti B Squamous Cell Carcinoma Arising in Vulval Lichen Sclerosus: A Longitudinal Cohort Study *Eur J Cancer Prev* 1995 Dec;4(6):491-5.
130. Lee A, Bradford J, Fischer G Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus A Prospective Cohort Study of 507 Women *JAMA Dermatol*. Published online June 12, 2015.
131. Edmonds EVJ, Hunt S, Hawkins D, Dinneen M, Francis N, Bunker CB Clinical Parameters in Male Genital Lichen Sclerosus: A Case Series of 329 Patients *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Jun;26(6):730-7.
132. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. *J Reprod Med* 2002; 47: 706–709.
133. Kirtschig unpublished data
134. Mahé A, Perret JL, Ly F, Fall F, Rault JP, Dumont A. The cosmetic use of skin-lightening products during pregnancy in Dakar, Senegal: a common and potentially hazardous practice. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101: 183–187.
135. Chi CC, Lee CW, Wojnarowska F, Kirtschig G. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (3): CD007346. Review

136. Dalziel KL, Millard PR, Wojnarowska F. The treatment of vulval lichen sclerosus with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. *Br J Dermatol* 1991; 124:461–4.
137. Dalziel KL, Wojnarowska F. Long-term control of vulval lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. *Journal of Reproductive Medicine* 1993; 38:25–7.
138. Virgili A, Borghi A, Minghetti S, Corazza M. Mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a study of efficacy and safety on a large cohort of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 23:189–94.
139. 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 sclerosus: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol* 2014 Feb. [Epub ahead of print].
140. Powell, unpublished data
141. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: preliminary results of a randomized study. *Br J Dermatol* 2013; 168:1316–24.
142. Diakomanolis ES, Haidopoulos D, Syndos M, et al. Vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women: a comparative study for treating advanced disease with clobetasol propionate 0.05%. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23:519–22.
143. Bradford J and Fischer G. Long-term management of vulval lichen sclerosus in adult women. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2010; 50:148–52.
144. van der Avoort IA, Tiemes DE, van Rossum MM et al. Lichen sclerosus: treatment and follow-up at the departments of gynaecology and dermatology. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14: 118–123.
145. Michalas S, Papandrikos A, Koutselini E, Tzingounis V. Local therapy of atrophic vaginal conditions with oestriol suppositories. *Journal of International Medical Research* 1980; 8:358–60.
146. Carli P, Cattaneo A, Taddei G, Giannotti B. Topical cyclosporin in the treatment of vulvar lichen sclerosus: clinical, histologic and immunohistochemical findings. *Arch Dermatol* 1992; 128:1548–9.
147. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% vs. topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:84–91.
148. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, 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.
149. Virgili A, Lauriola MM, Mantovani L, Corazza M. Vulvar lichen sclerosus: 11 Women treated with tacrolimus 0.1% ointment. *Acta Dermato Venereol* 2007; 87:69–72.
150. Sotiriou E, Apalla Z, Patsatsi A, Panagiotidou D. Topical tacrolimus for recalcitrant vulvar lichen sclerosus. *Eur J Dermatol* 2009; 19:515–6.
151. Spergel JM, Leung DY. Safety of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: evaluation of the evidence. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:270–4.
152. Langeland T, Engh V. Topical use of tacrolimus and squamous cell carcinoma on the penis. *Br J Dermatol* 2005; 152:183–5

153. Virgili A, Corazza M, Bianchi A, Mollica G, Califano A. Open study of topical 0.025% tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosus. One year of therapy. *J Reprod Med* 1995; 40:614–8.
154. Kaya G, Augsburger E, Stamenkovic I, Saurat JH. Decrease in epidermal CD44 expression as a potential mechanism for abnormal hyaluronate accumulation in superficial dermis in lichen sclerosus et atrophicus. *J Invest Dermatol* 2000; 115:1054–8.
155. Kaya G, Grand D, Hotz R, et al. Upregulation of CD44 and hyaluronate synthases by topical retinoids in mouse skin. *J Invest Dermatol* 2005; 124:284–7.
156. Kaya G and Saurat JH. Restored epidermal CD44 expression in lichen sclerosus et atrophicus and clinical improvement with topical application of retinaldehyde. *Br J Dermatol* 2005; 152:570–2.
157. Han JH, Choi H-K, Kim SJ. Topical TRPM8 agonist (icilin) relieved vulva pruritus originating from lichen sclerosus et atrophicus. *Acta Dermato Venereol* 2012; 92:561–2.
158. Lowenstein EB and Zeichner JA. Intralesional adalimumab for the treatment of refractory balanitis xerotica obliterans. *JAMA Dermatol* 2013; 149:23–4.
159. Kreuter A, Gambichler T, Sauermann K, et al. Extragenital lichen sclerosus successfully treated with topical calcipotriol: evaluation by in vivo confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol* 2002; 146:332–3.
160. D'Antuono A, Bellavista S, Negosanti F, et al. Dermasilk briefs in vulvar lichen sclerosus: an adjuvant tool. *J Low Genit Tract Dis* 2011; 15:287–91.
161. Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W. Treatment of genito-anal lesions in inflammatory skin diseases with PUVA cream photochemotherapy: an open pilot study in 12 patients. *Dermatology* 2002; 205:245–8.
162. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol*. 2006; 31:343–7.
163. Terras S, Gambichler T, Moritz RKC, Stucker M, Kreuter A. Ultraviolet-A1 Phototherapy vs. Clobetasol Propionate, 0.05%, in the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus – A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2014; April 02, [Epub ahead of print].
164. Hillemanns P, Untch M, Prove F, Baumgartner R, Hillemanns M, Korell M. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. *Obstet Gynecol* 1999; 93:71–4.
165. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy of lichen sclerosus. *J Drugs Dermatol* 2004;3(6 Suppl):25–7.
166. Romero A, Hernandez-Nunez A, Cordoba-Guijarro S, Arias- Palomo D, Borbujo-Martinez J. Treatment of recalcitrant erosive vulvar lichen sclerosus with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2 Suppl): S46–7.
167. Sotiriou E, Apalla Z, Patsatsi A, Panagiotidou D. Recalcitrant vulvar lichen sclerosis treated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy: a report of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:1398–9.
168. Vano-Galvan S, Fernandez-Guarino M, Bea-Ardebol S, Perez B, Harto A, Jaen P. Successful treatment of erosive vulvar lichen sclerosus with methylaminolaevulinic acid and laser-mediated photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:71–2.

169. Zawislak AA, McCluggage WG, Donnelly RF, Maxwell P, Price JH, Dobbs SP, McClelland HR, Woolfson AD, Mccarron PA. Response of vulval lichen sclerosus and squamous hyperplasia to photodynamic treatment using sustained topical delivery of aminolevulinic acid from a novel bioadhesive patch system. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25:111–3.
170. Osiecka BJ, Nockowski P, Jurczynszyn K, Ziolkowski P. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus et atrophicus in a woman with hypothyreosis—case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2012; 9:186–8.
171. Skrzypulec V, Olejek A, Droszol A, Nowosielski K, Kozak Darmas I, Wloch S. Sexual functions and depressive symptoms after photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women from the Upper Silesian Region of Poland. *J Sex Med* 2009; 6:3395–400.
172. Kreuter A, Tigges C, Gaifullina R, et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate treatment in patients with refractory generalized extragenital lichen sclerosus. *Arch Dermatol* 2009; 145:1303–8.
173. Mørk NJ, Jensen P, Hoel PS. Vulval lichen sclerosus et atrophicus treated with etretinate (Tigason). *Acta Derm Venereol* 1986; 66:363–5.
174. Bulbul BE, Turan H, Tunali S, et al. Open-label trial of cyclosporine for vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:276–8.
175. Nayeemuddin F and Yates VM. Lichen sclerosus et atrophicus responding to methotrexate. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33:651–2.
176. Tomson N and Sterling JC. Hydroxycarbamide: a treatment for lichen sclerosus? *Br J Dermatol* 2007; 157:622.
177. Klein A, Coras B, Landthaler M, Babilas P. Off-label use of fumarate therapy for granulomatous and inflammatory skin diseases other than psoriasis vulgaris: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:1400–6.
178. Wakelin SH. and James MP. Extensive lichen sclerosus et atrophicus with bullae and ulceration—improvement with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:332–4.
179. Garcia-Doval I, Peteiro C, Sanchez-Aguilar D, Toribio J. Extensive bullous lichen sclerosus et atrophicus unresponsive to hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21:247.
180. Zierz P and Kantner M. Histological changes in lichen sclerosus atrophicus during treatment with resochin. [German] Chloroquine. *Acta Neurovegetativa* 1960; 21:215–226
181. Shelley WB, Shelley ED, Amurao CV. Treatment of lichen sclerosus with antibiotics. *International Journal of Dermatology* 2006; 45:1104–6.
182. Taveira M Selores M, Costa V, Massa A. Generalized morphea and lichen sclerosus et atrophicus successfully treated with sulphasalazine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12:283–4.
183. Ronger S, Viillard AM, Meunier-Mure F, et al. Oral calcitriol: a new therapeutic agent in cutaneous lichen sclerosus. *J Drugs Dermatol* 2003; 2:23–8.
184. Calista D, Cappelli MC, Foglietta F, Gambi A. Vitamins A and E in the treatment of atrophic lichen sclerosus of the vulva. [Italian]. *Vitamine a Ed E Nel Trattamento Del Lichen Scleroatrofico Vulvare. Specializzati Oggi - Dermatologia* 1994; 3:12–14.

185. Penneys NS. Treatment of lichen sclerosus with potassium para-aminobenzoate. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 1039–42.
186. Buxton PK and Priestley GC. Para-aminobenzoate in lichen sclerosus et atrophicus. *Journal of Dermatological Treatment* 1990; 1:255–6.
187. Abramov Y, Elchalal U, Abramov D, Goldfarb A, Schenker JG. Surgical treatment of vulvar lichen sclerosus: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51:193–9.
188. Rojavin Y, Salgado CJ, Hsu PW, Liu J, Aikins JK. The surgical management of vulvar lichen sclerosus refractory to medical management. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2008;61: 848–9.
189. Rouzier R, Haddad B, Deyrolle C, Pelisse M, Moyal-Barracco M, Paniel BJ. Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:49–52.
190. Gurumurthy M, Morah N, Gioffre G, Cruickshank ME. The surgical management of complications of vulval lichen sclerosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162:79–82.
191. Bradford J, Fischer G. Surgical division of labial adhesions in vulvar lichen sclerosus and lichen planus. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:48–50.
192. Frapell JM. Double opposing zplasty with VY advancement. A new operation for failed Fenton's procedure. *Int J Gynecol Obstet* 2012; 119:352.
193. Bradley P, Ordorica R. Alternative oral mucosa grafts. *J Urol* 2013;1:154.
194. Aynaud O, Plantier R. Genital lichen sclerosus treated by carbon dioxide laser. *Eur J Dermatol* 2010; 20:387–388.
195. Kartamaa M, Reitamo S. Treatment of lichen sclerosus with carbon dioxide laser vaporization. *Br J Dermatol* 1997; 136:356–9.
196. Sedlacek TV, Riva JM, Magen AB, et al. Vaginal and vulvar adenosis. An unsuspected side effect of CO2 laser vaporization. *J Reprod Med* 1990; 35:95–1001.
197. Li C, Bian D, Chen W, et al. Focused ultrasound therapy of vulvar dystrophies: a feasibility study. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 104:915–21
198. Casabona F, Priano V, Vallerino V, Cogliandro A, Lavagnino G. New surgical approach to lichen sclerosus of the vulva: the role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration *Plastic & Reconstructive Surgery* 2010; 126:210–211.
199. Boero V, Brambilla M, Sipio E, Liverani C.A., Di Martino M., Agnoli B., Libutti G., Cribiù F.M., Del Gobbo A, Ragni E, Bolis G. Vulvar lichen sclerosus: A new regenerative approach through fat grafting *Gynecologic Oncology* 139 (2015) 471–475
200. Dionigi R., Cabitza P., Carcano G., Castelnuovo P., Dionigi G., Locatelli D., Parigi G.B., Rigatti P., Stella A., Valdatta L. *Dionigi chirurgia – chirurgia specialistica sesta edizione 2017. Vol 2 pag.1341, 1345*
201. Mazzola R.F, Mazzola I.C., *History of Fat Grafting From Ram Fat to Stem Cells Clin Plastic Surg* 42 (2015) 147–153
202. Fischer G., *The Evolution of Liposculpture The American Journal of Cosmetic Surgery Vol. 14, No.3, 1997*

203. Illouz Y, *Body contouring by lipolysis: a 5 year experience with over 3000 cases*, *Plast. Reconstr. Surg.* 72 (1983) 511.
204. Toledo L.S, M.D *Syringe Liposculpture: A Two-Year Experience* *Aesth. Plast. Surg.* 15:321-326, 1991
205. Bellini E, Grieco M.P., Raposio E. *The science behind autologous fat grafting* *Annals of Medicine and Surgery* 24 (2017) 65–73
206. Coleman S.R., *Structural Fat Grafting: More Than a Permanent Filler. Cosmetic - Plastic and Reconstructive Surgery - September 1 Supplement, 2006 Volume 118, Number 3S - Structural Fat Grafting*
207. Li K., Gao J, Zhang Z, Li J, Cha P, Liao Y, Wang G, Lu F. *Selection of Donor Site for Fat Grafting and Cell Isolation* *Aesth Plast Surg* (2013) 37:153–158
208. Lewis C.M, *Comparison of the Syringe and Pump Aspiration Methods of Lipoplasty* *Aesth. Plast. Surg.* 15:203-208, 1991
209. Fournier P.F. *Liposculpture: The Syringe Technique* *The American Journal of Cosmetic Surgery* Vol. 10, No. 3, 1993 - Reprinted with permission, Fournier, P.F., *Liposculpture: The syringe technique.* Paris: Arnette, 1991, pp. 23-45.
210. Fournier P.F., Otteni F.M. “*Lipodissection in Body Sculpturing: The Dry Procedure*” *Plastic and reconstructive Surgery*, November 1983 Vol. 72, No. 5 / *Lipodissection in body sculpturing*
211. Klein J.A, M.D *Tumescent Technique for Regional Anesthesia Permits Lidocaine Doses of 35 mg/kg for Liposuction* *J Dermatol Surg Oncol* 16:3 March 1990
212. Carpaneda C.A, *Study of Aspirated Adipose Tissue* *Aesth. Plast. Surg.* 20:399-402, 1996
213. Conde ´-Green A, de Amorim N.F.G, Pitanguy I. *Influence of decantation, washing and centrifugation on adipocyte and mesenchymal stem cell content of aspirated adipose tissue: A comparative study* *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2010) 63, 1375e1381
214. Cleveland E.C, Albano NJ, Hazen B.A.A. *Roll, Spin, Wash, or Filter? Processing of Lipoaspirate for Autologous Fat Grafting: An Updated, Evidence-Based Review of the Literature.* *Plastic and Reconstructive Surgery - October 2015 Volume 136, Number 4 - Review of Fat Processing Techniques*
215. Coleman S.R *Chapter 47: Structural Fat Grafting, Part V: Aesthetic Surgery 480-485* *Grabb and Smith's Plastic Surgery, Sixth Edition* by Charles H. Thorne.
216. Simonacci F, Bertozzi N, Grieco M.P, Grignaffini E, Raposio E. *Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting* *Annals of Medicine and Surgery* 20 (2017) 49-60
217. Sabiston *Textbook of Surgery – The Biological Basis of Modern Surgical Practice 20th Edition /* Townsend, Beauchamp, Evers, Mattox
218. Harrison *Principi di Medicina Interna - Diciannovesima edizione Vol 1, pag.988/* Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo
219. Marx R.E. *Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?* *Implant Dentistry* Volume 10 - Number 4, 2001
220. Alves R, Grimalt R. *A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification* *Skin Appendage Disord* 2018;4:18–24

221. Foster T.E, Puskas B.L, Mandelbaum B.R, Gerhardt M.B, Rodeo S.A. Platelet-Rich Plasma From Basic Science to Clinical Applications *The American Journal of Sports Medicine* 2009 37: 2259
222. Decreto 02 novembre 2015 Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. (15A09709) (G.U. Serie Generale, n. 300 del 28 dicembre 2015)
223. Ostrzenski A. A new, hydrodissection with reverse V-plasty technique for the buried clitoris associated with lichen sclerosus. *J Gynecol Surg* 2010; 26:41–8.
224. Kroft J, Shier A. A novel approach to the surgical management of clitoral phimosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34:465–71