

LÍQUEN ESCLEROSO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

LICHEN SCLEROSUS: AN INTEGRATIVE REVIEW

LIQUEN ESCLEROSO: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Beatriz Altoé Tomazini¹
Christiane Guedes Carneiro²
Giovanna Figueira Saboia Dantas³
Marcella Vieira dos Santos de Sá⁴
Maria Eduarda de Miranda Oliveira Lima⁵
Raphael Fernandes Alevato⁶

RESUMO: Líquen Escleroso é uma condição rara mais comumente diagnosticada em mulheres na menopausa, caracterizada por lesões hipopigmentadas na pele, além de prurido, dor, atrofia e desaparecimento dos pequenos lábios. Embora seja crônico e as recidivas sejam frequentes, o tratamento adequado reduz o risco de desenvolver carcinoma de células escamosas. O objetivo do estudo é apresentar as principais características da doença. Através das análises de estudos obtidos a partir da busca por trabalhos prévios nas bases de dados PubMed e Portal Regional da BVS, e a seleção de 25 artigos científicos que se adequaram aos parâmetros do estudo, foi demonstrado que o Líquen Escleroso pode ser encontrado em ambos os sexos e todas as idades, tendo uma preferência pela região anogenital feminina. O tratamento se mostra eficaz com a aplicação de corticoide local ou cirurgias em casos de deformidades genitais. Contudo conclui-se que o Líquen Escleroso mesmo com suas características clínicas, o diagnóstico é difícil e se torna tardio por muitas das vezes se apresentar assintomática.

Palavras-chave: Líquen escleroso. Doença vulvar. Dermatose vulvar.

ABSTRACT: Sclerosus Lichen is a rare condition most commonly diagnosed in menopausal women, characterized by hypopigmented skin lesions, in addition to itching, pain, atrophy and disappearance of the labia minora. Although it is chronic and relapses are frequent, proper treatment reduces the risk of developing squamous cell carcinoma. The objective of the study is to present the main characteristics of the disease. Through the analysis of studies obtained from the search for previous studies in the PubMed databases and Regional Portal of the VHL, and the selection of 25 scientific articles that suited the parameters of the study, it was demonstrated that the Sclerosal Lichen can be found in both sexes and all ages, with a preference for the female anogenital region. Treatment is effective with the application of local corticosteroids or surgeries in cases of genital deformities. However, it is concluded that the Sclerosous Lichen, even with its clinical characteristics, the diagnosis is difficult and becomes late because it is often asymptomatic.

Keywords: Lichen sclerosus. Vulvar disease. Vulvar dermatosis.

¹ Discente do curso Medicina da Universidade de Vassouras, Miguel Pereira, Rio de Janeiro, Brasil.

² Discente do curso Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Discente do curso Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil.

⁴ Discente do curso Medicina da Universidade de Vassouras, Miguel Pereira, Rio de Janeiro, Brasil.

⁵ Discente do curso Medicina da Universidade de Vassouras, Miguel Pereira, Rio de Janeiro, Brasil.

⁶ Docente do Curso Medicina da Universidade de Vassouras, Miguel Pereira, Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMEN: El liquen escleroso es una condición rara que se diagnostica más comúnmente en las mujeres menopáusicas, caracterizada por lesiones hipopigmentadas en la piel, además de prurito, dolor, atrofia y desaparición de los labios menores. Aunque es crónico y las recaídas son frecuentes, el tratamiento adecuado reduce el riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas. El objetivo del estudio es presentar las principales características de la enfermedad. A través de los análisis de estudios obtenidos a partir de la búsqueda de trabajos previos en las bases de datos PubMed y Portal Regional de la BVS, y la selección de 25 artículos científicos que se adaptaron a los parámetros del estudio, se demostró que el Líquen Escleroso puede ser encontrado en ambos sexos y todas las edades, teniendo una preferencia por la región anogenital femenina. El tratamiento es eficaz con la aplicación de corticoides locales o cirugías en casos de deformidades genitales. Sin embargo, se concluye que el Líquen Escleroso, incluso con sus características clínicas, el diagnóstico es difícil y se vuelve tardío porque muchas veces se presenta asintomático.

Palabras clave: Líquen escleroso. Enfermedad vulvar. Dermatosis vulvar.

INTRODUÇÃO

O Líquen Escleroso é uma doença crônica e inflamatória, em condições raras, que pode afetar ambos os性別, qualquer idade e qualquer região, porém tem uma predileção pela região anogenital feminino^{1,2}. Essa condição clínica ocorre de maneira mais incidente em meninas na pré-menarca e em mulheres na menopausa, sendo mais comum em mulheres na menopausa por conta da baixa do estrogênio, que pode enfraquecer a integridade da pele vulvar³. Já nos meninos se apresenta de maneira invertida, sendo mais comum na faixa etária infantil.

Diante da literatura, as mulheres costumam apresentar alterações hipopigmentadas na pele, conhecida como padrão de figura em 8⁴, além de prurido, dor, atrofia e desaparecimento dos pequenos lábios, o que pode levar a cicatrizes vulvares^{1,5}, causando uma disfunção sexual e urinária, e consequentemente, afetando a saúde física e mental do paciente⁶.

A etiologia ainda não é esclarecida por ser uma doença rara e muito confundida com outras doenças vulvares, mas pode estar relacionada a traumas frequentes, questões hormonais, certos medicamentos e também, há uma predisposição genética^{7,8}. O diagnóstico mesmo sendo suficiente com as características clínicas é frequentemente atrasado por não ser uma doença comum e em casos de dúvidas, pode-se fazer uma biópsia de pele⁷. Além disso, apresenta-se risco de desenvolver carcinoma de células escamosas⁹.

O tratamento é através de aplicação local de corticosteroides. Em casos graves resistentes à terapia inicial, faz-se inibidores de calcineurina¹⁰.

A cirurgia pode ser necessária para tratar alterações anatômicas, como nos casos de cicatrização^{7,8}. Outra opção terapêutica, ainda que com falta de estudos e uma fraca evidência é a fototerapia com lasers fracionados que apresenta melhora subjetiva de atrofia vaginal e líquen escleroso^{11,12}.

O objetivo desse estudo é apresentar as características clássicas do Líquen Escleroso, um maior conhecimento a cerca da doença em mulheres e o impacto dessa na qualidade de vida dessas pacientes.

METODOLOGIA

As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (PR-BVS), utilizando os descritores “lichen sclerosus”, “vulvar disorders” e “vulvar dermatosis” encontrados no Descritores em Ciência da Saúde (DeCs), com o operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024), como texto completo em inglês e artigos cujos estudos eram do tipo revisão e revisão sistemática, tendo como assunto principal Líquen Escleroso Vulvar. Na base de dados BVS foram incluídos todos os critérios de seleção, exceto, o estudo do tipo revisão sistemática. Foram excluídos os artigos que não estavam alinhados aos objetivos do estudo.

2152

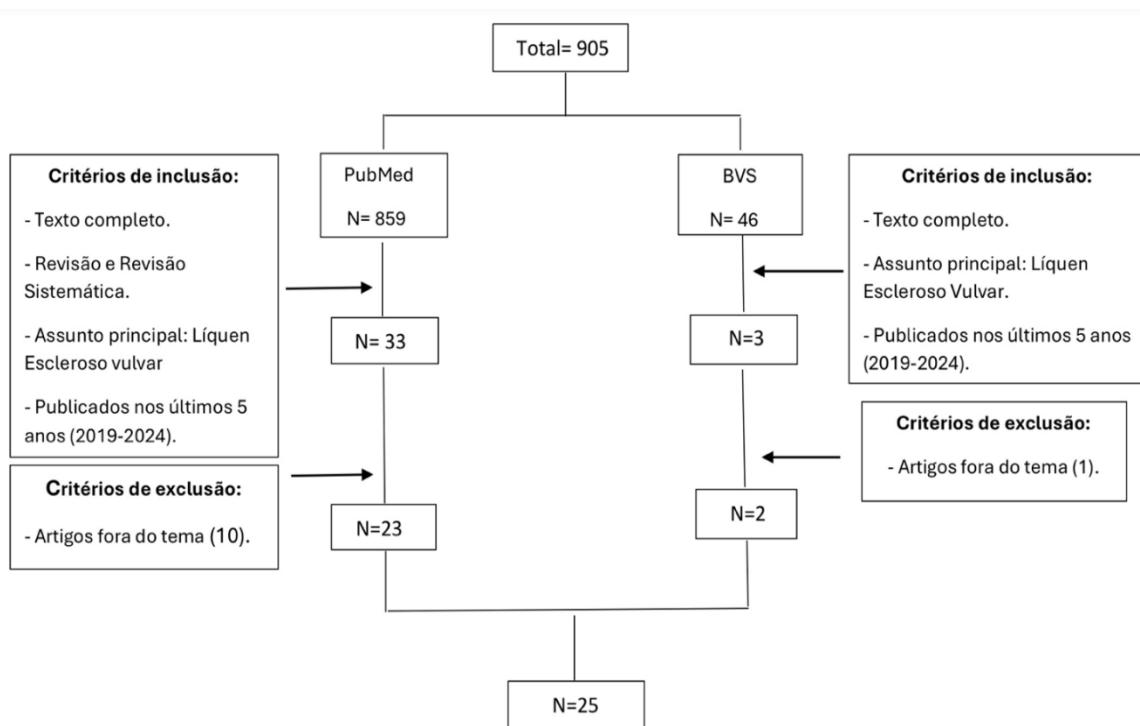
RESULTADOS

A busca resultou em um total de 905 artigos. Desses, sendo 859 artigos encontrados na base de dados PubMed e 46 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 23 artigos na base de dados PubMed e 2 artigos no BVS, conforme apresentado na Tabela 1.

Dos resultados encontrados, 14 artigos citam os achados clínicos característicos da doença, podendo ser encontrado em ambos os sexos e todas as idades, sendo mais incidente em mulheres na menopausa. 6 artigos apresentam os tratamentos eficazes, através da aplicação de corticoide local ou cirurgias em caso de deformidades genitais. 3 artigos mostram o impacto que a doença traz na vida sexual e psicológica das pacientes,

por sintomas como prurido, dor e ardência durante e após as relações sexuais, o que acarreta em uma disfunção sexual e consequentemente, afeta a saúde física e mental. 2 artigos falam sobre o risco de desenvolver câncer, como o carcinoma de células escamosas.

Tabela 1: Fluxograma de identificação e seleção de artigos através das bases de dados PubMed e BVS.



Fontes: Autores, 2024.

DISCUSSÃO

O líquen escleroso é uma dermatose inflamatória crônica com predileção pela pele anogenital. A doença pode ser assintomática, mas quando se apresenta com sintomas é caracterizada por lesões irregulares as quais se fundem em placas escleróticas, podendo levar à dor vulvar e disfunção sexual e urinária, além de perda da arquitetura anatômica estrutural devido ao seu potencial de causar atrofia, cicatrizes destrutivas e reabsorção de tecido genital caso não seja tratada^{2,10,12,25}. Somado à isso, o LS aumenta o risco de malignidade. Em mulheres adultas, a transformação para carcinoma invasivo de células escamosas, normalmente precedida por uma neoplasia intraepitelial vulvar de tipo diferenciado (dVIN), já é bem documentada^{9,25}.

Atualmente, várias variantes do líquen escleroso foram relatadas. O LS hipertrófico revela uma epiderme com acantose, hiperqueratose e hipergranulose mais acentuadas do que o LS clássico, que mostra maior esclerose dérmica. Além disso, a forma hipertrófica da condição também pode frequentemente gerar paraqueratose e se sobrepor histologicamente com a neoplasia intraepitelial vulvar de tipo diferenciado. Uma terceira forma da doença é descrita como mais rara: o LS bolhoso, que se apresenta com vesículas, erosões e bolhas hemorrágicas, é mais comum em locais extra genitais²⁵.

EPIDEMIOLOGIA

Podendo ocorrer em qualquer idade, o líquen escleroso apresenta-se de forma bimodal, com o primeiro pico de incidência ocorrendo antes da puberdade, enquanto o segundo pico ocorre na meia idade ou no final da vida adulta (especificamente após a menopausa para mulheres e entre 30 a 50 anos de idade para homens). A dermatose é mais comum em adultos e acomete mais mulheres do que homens, no entanto, quando presente na faixa etária infantil, a prevalência é invertida, de forma a ser maior em meninos¹⁷. Acredita-se que isso se deve ao fato de que meninas com LS geralmente são assintomáticas no início da condição, tendo assim um diagnóstico mais tardio em função da demora para o aparecimento de lesões características^{3,12}.

Estudos indicam que a prevalência da doença seja em torno de 0,1 a 0,3% em um ambiente hospitalar geral, porém trabalhos que levem em conta amostras de todas as idades e sexos ainda são escassos, de forma que a incidência do LS é desconhecida, e esse valor apontado para a prevalência é considerado subestimado. Ainda assim, a condição é considerada rara pelo Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) do National Institutes of Health (NIH), apesar de ser considerada comum pelo Fórum Europeu de Dermatologia¹².

2154

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia do líquen escleroso ainda não foi completamente estabelecida, porém a ciência já é capaz de apontar fatores contribuintes para o desenvolvimento da doença. Evidências sugerem que o LS é predominantemente uma doença autoimune com componente genético. Ainda que o modo de herança não tenha sido compreendido, sabe-

se que 12% das pacientes femininas com LS tem um parente de primeiro grau também com a doença e que há uma associação positiva significativa com genes que regulam抗ígenos HLA classe II, os quais são reguladores da função humorai. A prevalência do HLA-DQ7 é de 50% em mulheres adultas, 66% em mulheres pré puberes e 45% em homens adultos, sugerindo que o gene pode gerar uma maior propensão à doença. Além disso, HLA-DR12 e o haplótipo DRB1*12/DQB1*0301/04/09/010 também aparecem mais frequentemente em pacientes com LS¹². Assim como outras condições autoimunes, o líquen escleroso costuma se associar a outros distúrbios causados por autoimunidade e ser mais prevalente no sexo feminino. A literatura mostra que 15 a 34% das mulheres adultas e 14% das meninas com alergias ou doenças autoimunes cutâneas e extracutâneas como vitiligo, tireoidite, diabetes tipo 1 ou alopecia areata possuem o LS². Nessas pacientes, o DRB1*13 é menos proeminentes do que em pacientes que apresentam apenas o líquen escleroso. Em contraste com os genes supramencionados, DR17 tem uma associação negativa, podendo conferir proteção contra a doença^{3 ,12}.

O aumento da compreensão dos alvos imunológicos e genéticos implicados na patologia da LS envolve ativação autoimunogênica, formação de tecido esclerótico e estresse oxidativo. A ausência de função supressora das células T reguladoras provavelmente é um dos fatores que leva à indução da autoimunidade. Os perfis de expressão gênica apoiam a ideia de que o líquen escleroso é uma doença inflamatória mediada pela regulação positiva das citocinas T-helper tipo 1 (Th1), visto que as respostas Th1 já possuem uma associação estabelecida com doenças autoimunes. O microRNA-155 (miR-155) está envolvido na promoção da diferenciação de Th1, de forma que, quando superexpresso, ele pode interromper a supressão mediada pelas células T reguladoras (Treg), assim gerando uma perda da autotolerância e promovendo inflamação, induzindo a autoimunidade. A desregulação causada pela superexpressão de miR-155 também está associada ao aumento da síntese de colágeno, a qual também é elevada pela inibição de genes supressores de tumor, como FOXO3 e CDKN1B, que essa superexpressão causa, levando à formação de tecido esclerótico. Inicialmente, a ruptura do autoantígeno envolvendo a matriz extracelular 1 (ECM 1), uma glicoproteína que atua como “cola biológica” na junção da derme à epiderme, foi um dos primeiros alvos implicados no

desenvolvimento do LS. No entanto, estudos mais recentes indicam que apenas a autoimunidade à ECM1 não é suficiente para explicar a patogênese da doença³.

Encontrados em 74% das mulheres com LS, os auto anticorpos à ECM1 afetam a ligação reguladora da proteína à metalopeptidase 9 da matriz (MMP9), levando à síntese hiperativa de colágeno, em especial o do tipo V, e ao rompimento da membrana basal focal através da degradação e espessamento. A formação de tecido esclerótico também é facilitada pela desregulação envolvendo a galectina-7, uma proteína de queratinócitos regulada pelo p53 que inibe o crescimento de fibroblastos e aumenta a síntese de colágeno. Ademais, a inflamação do ambiente da citocina Th1 causa a liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), promovendo, além da autoimunidade, estresse oxidativo, o qual contribui para a inativação de genes supressores de tumor, podendo levar, assim, à proliferação celular e transformação em malignidade³, uma outra consequência do líquen escleroso que já é bem documentada. A doença relaciona-se a um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer vulvar, sendo esse significativamente maior entre 1 a 3 anos após uma biópsia de LS e com o avanço da idade. Nesse contexto, o uso ultrapotente de esteroides tópicos se mostrou como um fator protetor contra essa transformação²², de forma que o hipoestrogenismo também é apontado como um possível fator de risco para o desenvolvimento do líquen escleroso, considerando principalmente que os dois picos de incidência da doença em mulheres acontecem nessa condição hormonal (em mulheres pré puberes e em pós menopáusicas). No entanto, ainda não há estudos suficientes para comprovar essa teoria¹⁷.

Outros fatores menos predominantes, como trauma, disbiose e o uso de certos medicamentos, também são frequentemente apontados como contribuintes para o desenvolvimento do líquen escleroso. Acredita-se que, com uma irritação repetitiva, as lesões da doença surjam seguindo a linha do trauma, o que chamamos de “resposta de Koebner”. Também foi observado recentemente que o ambiente bacteriano da pele e do intestino, em condições de disbiose, pode contribuir para o aparecimento do LS¹⁷.

SINAIS CLÍNICOS

O líquen escleroso (LS) é uma condição mucocutânea inflamatória frequentemente subdiagnosticada, que afeta predominantemente as áreas anogenitais.

O quadro clínico típico inclui pápulas ou placas esbranquiçadas e atróficas na região vulvar, acompanhadas de prurido intenso e dor. Em casos mais severos, o LS pode resultar em cicatrizes, estenose do intróito vaginal e do meato uretral, além de disfunções sexuais e urinárias. A condição também aumenta o risco de carcinoma de células escamosas e de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), especialmente a variante diferenciada (dVIN), que pode se desenvolver a partir das lesões do líquen escleroso^{1, 4, 7, 8, 20}. Além disso, o líquen escleroso está frequentemente associado a outras doenças dermatológicas e autoimunes, como vitiligo e alopecia areata, sugerindo um componente autoimune subjacente^{5, 21}.

Nesse contexto, a maior incidência de líquen escleroso em mulheres, especialmente com o aumento de sua prevalência na pós-menopausa, reforça a necessidade de um olhar atento à saúde dessas pacientes, particularmente aquelas com histórico familiar de doenças autoimunes ou dermatológicas e a educação dos pacientes sobre os sinais e sintomas é, portanto, fundamental para possibilitar um diagnóstico precoce e intervenções adequadas^{10, 11}.

2157

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do líquen escleroso é frequentemente realizado de maneira clínica, baseado na observação das características das lesões³. Em situações de dúvida, falha no tratamento ou suspeita de neoplasia, a biópsia de pele torna-se essencial⁷. A histopatologia do líquen escleroso apresenta características específicas, como uma faixa de linfócitos na junção dermoepidérmica e a presença de corpos de Civatte, elementos cruciais para diferenciá-lo de dermatoses lichenóides, como o líquen plano. A dermatoscopia também se mostra uma ferramenta valiosa para um diagnóstico não invasivo, revelando características como manchas esbranquiçadas e redução da densidade vascular em comparação com a pele normal⁷. Além disso, marcadores imunohistoquímicos podem ser utilizados para diferenciar o LS de vulvovaginite atrófica^{1, 21}. Contudo, nas fases iniciais da doença, o diagnóstico pode ser mais desafiador, pois o exame histológico pode não fornecer resultados conclusivos²⁰.

TRATAMENTO

O tratamento do líquen escleroso é geralmente centrado na aplicação de corticosteroides intralesionais ultrapotentes ou potentes, sendo o propionato de clobetasol 0,05% amplamente reconhecido como o padrão ouro^{20,25}. O tratamento deve ser iniciado assim que o diagnóstico for confirmado, mesmo na ausência de sintomas, já que não há cura definitiva para a condição. Como alternativa, inibidores tópicos de calcineurina, como pimecrolimus ou tacrolimus, podem ser considerados em casos que não respondem ao tratamento inicial com corticosteroides^{10,20}. Para aqueles que apresentam resistência ao tratamento, a terapia a laser, tanto ablativa quanto não ablativa, tem sido explorada como uma opção adicional, mostrando resultados promissores para alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida^{6,11}.

O manejo deve se concentrar na avaliação contínua dos sintomas e na identificação de sinais de malignidade ou alterações objetivas significativas. Em situações em que o tratamento clínico não previne a fusão dos pequenos e grandes lábios ou a dispareunia, uma intervenção cirúrgica pode ser necessária, considerando os riscos e benefícios²⁰. O tratamento cirúrgico pode incluir procedimentos como vulvectomia, geralmente reservados para casos de malignidade²⁰. O acompanhamento a longo prazo é crucial para evitar complicações, como a progressão da doença e o desenvolvimento de neoplasias³. Além disso, o manejo de lesões associadas, como a neoplasia intraepitelial vulvar, deve ser parte integrante do plano de tratamento, dada sua possível ocorrência em pacientes com LS^{19,8}.

É igualmente vital considerar o suporte psicológico e a educação do paciente, já que muitos enfrentam angústia emocional relacionada à condição e suas repercussões na vida sexual⁵. A abordagem multidisciplinar, envolvendo dermatologistas, ginecologistas e psicólogos, é essencial para garantir um tratamento abrangente, que atenda tanto aos aspectos físicos quanto emocionais da doença¹⁰.

PROGNÓSTICO

O prognóstico para pacientes com líquen escleroso varia, mas, de modo geral, a adesão ao tratamento pode levar a um controle satisfatório dos sintomas. Embora a

condição seja crônica e as recidivas sejam frequentes, o tratamento adequado pode minimizar o risco de desenvolvimento de carcinoma em pacientes com LS de longa duração^{1,7}. Estudos demonstram que a qualidade de vida é significativamente impactada em indivíduos com LS, que frequentemente relatam uma diminuição em sua atividade sexual, abrangendo as relações vaginais, orais e anais²⁰. A associação do líquen escleroso com o uso de inibidores de ponto de controle imunológico (ICIs) também foi documentada, revelando a possibilidade de eventos adversos cutâneos⁵. Ademais, a evolução de lesões vulvares associadas ao líquen escleroso, como a neoplasia intraepitelial vulvar, exige vigilância constante, uma vez que a recorrência pode ocorrer mesmo após tratamento cirúrgico radical^{8,21}. A pesquisa contínua é necessária para aprofundar a compreensão da patogênese do LS e para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas, já que as alternativas disponíveis atualmente são limitadas e a etiologia permanece incompleta⁷. O acompanhamento regular por profissionais de saúde especializados é crucial para a detecção precoce de possíveis complicações, incluindo o carcinoma de células escamosas²⁰. Além disso, é essencial reconhecer o impacto do líquen escleroso na saúde mental e na qualidade de vida dos pacientes, que frequentemente enfrentam ansiedade, depressão e baixa autoestima devido às alterações corporais e aos sintomas persistentes¹⁰.

CONCLUSÃO

O líquen escleroso é uma patologia rara inflamatória, predominantemente autoimune, com componente genético e normalmente de caráter assintomático no início da evolução, o que gera diagnósticos tardios. Quando apresenta sintomas, são percebidos por meio de placas escleróticas em região anogenital e também poderá ser relatado dor vulvar, disfunção sexual e urinária. Acomete mais mulheres e possui caráter bimodal, com prevalência de mulheres pré-púberes e nas que estão no período de pós menopausa. É importante um diagnóstico precoce, sendo ele essencialmente clínico, a fim de impedir a evolução para sua forma mais severa, que é o carcinoma de células escamosas. Em casos de dúvidas, falha no tratamento, ou suspeita de neoplasia, a biópsia de pele poderá ser realizada, como também a dermatoscopia se preferir um método não invasivo.

Marcadores imunohistoquímicos são facilitadores para o diagnóstico em fases mais tardias. O tratamento requer uma abordagem multidisciplinar, incluindo dermatologistas, ginecologistas e psicólogos. Pode ser considerado de fácil adesão e manejo, sendo realizado por meio de corticosteroides intralesionais ultrapotentes ou potentes. O padrão-ouro é o propionato de clobetasol 0,05%, que deverá ser iniciado mesmo em casos assintomáticos. Se os resultados não forem satisfatórios, poderão ser utilizados inibidores tópicos de calcineurina ou terapia a laser, ablativa ou não ablativa. Em casos de malignidade, a vulvectomia é indicada. Mesmo a condição sendo crônica e ausente de cura, o prognóstico é favorável, obtendo bastante controle das lesões, mas ainda assim, se faz necessário um acompanhamento contínuo, para ter a chance de uma detecção precoce em casos de transformação das lesões para neoplasia. Além disso, se faz essencial o cuidado com a paciente, tendo em vista que o Líquen Esclerose é uma patologia que repercute não só na saúde física, mas também na mental e social.

REFERÊNCIAS

- 1- Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci.* 2 Jun 2019;15(7):1429-1439;
- 2- Torres A, Zaborek-Łyczba M, Łyczba J, Mertowska P, Mertowski S, Grywalska E. The Importance of Immunological Disorders in the Pathogenesis of Lichen Sclerosus in Pediatric Patients: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 17 Nov 2022;23(22):14212;
- 3- Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives. *Int J Womens Health.* 15 Jan 2020;12:11-20;
- 4- Marnach ML, Torgerson RR. Therapeutic Interventions for Challenging Cases of Vulvar Lichen Sclerosus and Lichen Planus. *Obstet Gynecol.* 1 Set 2021;138(3):374-378;;
- 5- Truong K, Jones-Caballero M, Chou S, Carlino MS, Consuegra-Romero G, Araujo RR. Lichen sclerosus and immune checkpoint inhibitors: A case and review of the literature. *Australas J Dermatol.* Fev 2023;64(1):158-161;
- 6- Iglesia CB, Choi JE, Tadir Y. Lasers in Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2024 Aug 1;144(2):181-194. doi: 10.1097/AOG.oooooooooooo005635. Epub 6 Jun 2022;
- 7- De Luca DA, Papara C, Vorobyev A, Staiger H, Bieber K, Thaçi D, Ludwig RJ. Lichen sclerosus: The 2023 update. *Front Med (Lausanne).* 16 Fev 2023;10:1106318;

- 8- Veronesi G, Virdi A, Leuzzi M, Gurioli C, Chessa MA, Guglielmo A, Neri I. Vulvar vitiligo and lichen sclerosus in children: A clinical challenge. *Pediatr Dermatol.* Set 2021;38(5):1012-1019;
- 9- Szatko A, Kacperczyk-Bartnik J, Bartnik P, Dobrowolska-Redo A, Derlatka P, Kalinowska M, Marczuk H, Romejko-Wolniewicz E. Vulvar cancer in a patient with long-lasting premalignant lesions in the genital area: easily overlooked and difficult to diagnose - a case report and literature review. *Postepy Dermatol Alergol.* Jun 2021;38(3):366-370;
- 10- M. Tedesco, L. Alei, A. Bonadies, T. Pallara, P. Parisi, A. Latini, B. Bellei, F. Sperati, E. Migliano. Hybrid cooperative complexes to decrease VAS score and enhance sexual function in women with vulvar lichen sclerosus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2024; 28 (2): 814-82;
- 11- Mortensen OE, Christensen SE, Løkkegaard E. The evidence behind the use of LASER for genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, urinary incontinence and lichen sclerosus: A state-of-the-art review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Jun 2022;101(6):657-692;
- 12- van der Sluis N, Scheers ECAH, Krenning G, van der Lei B, Oonk MHM, van Dongen JA. Autologous lipoaspirate as a new treatment of vulvar lichen sclerosus: A review on literature. *Exp Dermatol.* Mai 2022;31(5):689-699;
- 13- Fergus KB, Lee AW, Baradaran N, Cohen AJ, Stohr BA, Erickson BA, Mmonu NA, Breyer BN. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Treatment of Lichen Sclerosus: A Systematic Review. *Urology.* Jan 2020;135:11-19;
- 14- Woelber L, Prieske K, Mendling W, Schmalfeldt B, Tietz HJ, Jaeger A. Vulvar pruritus-Causes, Diagnosis and Therapeutic Approach. *Dtsch Arztebl Int.* 21 Fev 2020;116(8):126-133;
- 15- Lebreton M, Carton I, Brousse S, Lavoué V, Body G, Levêque J, Nyangoh-Timoh K. Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* Nov 2020;49(9):101801;
- 16- Pope R, Lee MH, Myers A, Song J, Abou Ghayda R, Kim JY, Hong SH, Lee SB, Koyanagi A, Jacob L, Smith L, Shin JI. Lichen Sclerosus and Sexual Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* Nov 2022;19(11):1616-1624;
- 17- Orszulak D, Dulska A, Niziński K, Skowronek K, Bodziony J, Stojko R, Drosdzol-Cop A. Pediatric Vulvar Lichen Sclerosus-A Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 4 Jul 2021;18(13):7153;
- 18- Xie X, Wu K. Advances in the pathogenesis of vulvar lichen sclerosus. *Mol Biol Rep.* 7 Mar 2024;51(1):396;



- 19- Marnach ML, Casey PM. Laser Therapy for Recalcitrant Vulvar Lichen Sclerosus: A Review of the Literature. *Clin Obstet Gynecol.* 1 Dez 2022;65(4):768-774;
- 20- Madsen EP, Bonefeld RE, Petersen CD. [Lichen sclerosus in women]. *Ugeskr Laeger.* 12 Set 2022;184(37):V03220171;
- 21- Li HO, Bailey AMJ, Tan MG, Dover JS. Lasers as an adjuvant for vulvar lichen sclerosus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* Mar 2022;86(3):694-696;
- 22- Vieira-Baptista P, Pérez-López FR, López-Baena MT, Stockdale CK, Preti M, Bornstein J. Risk of Development of Vulvar Cancer in Women With Lichen Sclerosus or Lichen Planus: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis.* 1 Jul 2022;26(3):250-257;
- 23- Marnach ML, Torgerson RR. Therapeutic Interventions for Challenging Cases of Vulvar Lichen Sclerosus and Lichen Planus. *Obstet Gynecol.* 1 Set 2021;138(3):374-378;
- 24- Leslie A. Sadownik, MD, MEd, Emily Koert, PhD, Ciana Maher, PhD, Kelly B. Smith, PhD. A Qualitative Exploration of Women's Experiences of Living with Chronic Vulvar Dermatoses. *The Journal of Sexual Medicine*, Volume 17, Issue 9, Set 2020. Pages 1740-1750;
- 25- Shalin SC, Racher LM, Campbell KK. Lichenoid dermatoses involving the vulva: A clinical-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol.* Jan 2021;38(1):3-18;