

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

Scienze Chirurgiche

Ciclo XXXII

Settore Concorsuale: 06/D4

Settore Scientifico Disciplinare: MED35

**LASER TERAPIA NEL LICHEN SCLEROSO FEMMINILE E MASCHILE: UNA
NUOVA OPPORTUNITA' TERAPEUTICA?**

Presentata da: Francesca Ferrara

Coordinatore Dottorato

**Chiar.ma Prof.ssa
Annalisa Patrizi**

Supervisore

**Chiar.ma Prof.ssa
Annalisa Patrizi**

Esame finale anno 2020

INDICE

INTRODUZIONE.....	pag 5
EPIDEMIOLOGIA.....	pag 6
EZIOPATOGENESI.....	pag 7
PRESENTAZIONE CLINICA.....	pag 11
LICHEN EXTRAGENITALE.....	pag 16
DIAGNOSI.....	pag 17
DERMATOSCOPIA.....	pag 18
ISTOPATOLOGIA.....	pag 19
DIAGNOSI DIFFERENZIALE.....	pag 20
EVOLUZIONE E COMPLICAZIONI.....	pag 22
TERAPIA.....	pag 25
TERAPIA LASER E LICHEN SCLEROATROFICO.....	pag 29
MATERIALI E METODI.....	pag 31
RISULTATI.....	pag 37
DISCUSSIONE.....	pag 60
CONCLUSIONI.....	pag 67
BIBLIOGRAFIA.....	pag 69
ALLEGATI.....	pag 84

1. INTRODUZIONE

Il lichen scleroatrofico (o lichen sclerosus, LSA) è una patologia infiammatoria cutanea ad andamento cronico-recidivante, spesso sotto-diagnosticata e, di conseguenza, non adeguatamente trattata.

Nonostante la patologia possa colpire qualsiasi area cutanea, ad ogni età ed entrambi i sessi, è nota una predilezione per l'area genitale nell'85-98% dei casi, con una maggiore incidenza nel sesso femminile.¹

Diversi sono gli aspetti del LSA che, ad oggi, rimangono incerti, quali eziopatogenesi, criteri diagnostici istologici e management terapeutico, sebbene sia trascorso più di un secolo dalla sua prima descrizione clinica, presentata nel 1887 da Hallopeau.²

Il LSA determina un quadro clinico tale da influenzare negativamente la vita sessuale e la qualità della vita dei pazienti affetti. Se non trattato, inoltre, il LSA si associa ad un maggior rischio di esiti cicatriziali permanenti, nonché di cancerogenesi nelle zone interessate.³

Una diagnosi precoce ed un trattamento adeguato permettono di ridurre al minimo il rischio di tali complicanze.

2. EPIDEMIOLOGIA

Considerato da sempre una patologia rara⁴, il LSA presenta ad oggi valori di incidenza e prevalenza di gran lunga superiori al passato, andando a configurarsi come una dermatosi relativamente comune e, certamente, sottodiagnosticata.

Tuttavia, la reale prevalenza della malattia rimane a tutt'oggi sconosciuta: recenti analisi epidemiologiche mostrano come fino al 3% della popolazione adulta femminile risulti affetta dalla patologia⁵, mentre solo lo 0,07% della popolazione adulta maschile.⁶ In misura minore è colpita la fascia di età pediatrica, con una prevalenza pari allo 0,3% della popolazione, rispetto al 1,5% della popolazione adulta.¹

La presenza non infrequente di quadri clinici pauci-sintomatici, se non asintomatici, la difficoltà del paziente nel riferire i propri disturbi, nonché il ricorso a diversi specialisti prima di giungere ad una diagnosi certa, sembrano giustificare l'incertezza riguardo tali dati.

Non vi sono dubbi, invece, riguardo la netta predilezione del LSA per il sesso femminile: il rapporto maschi-femmine varia da 1:6 a 1:10 a seconda delle casistiche.^{7 8} In età pediatrica tale rapporto risulta invertito⁹, con una prevalenza dello 0,5% dei bambini, rispetto allo 0,11% delle bambine.^{10 11 12} Tale inversione di prevalenza può essere dovuta ad una distorsione nella rilevazione, poiché i bambini giungono più di frequente all'occhio del clinico a causa della fimosi, spesso associata alla dermatosi, mentre le bambine tendono a restare asintomatiche nei primi mesi e sviluppare le lesioni caratteristiche solo successivamente, in età adulta.¹⁰ In particolare, diversi studi riconoscono nella circoncisione un fattore protettivo per l'insorgenza del LSA.¹³

L'esordio del lichen scleroso può avvenire a qualunque età, nonostante si riconosca un andamento bimodale, specie nel sesso femminile: il primo picco, più significativo, si riscontra solitamente in epoca postmenopausale, mentre il secondo in età prepubere. Quest'ultimo indubbiamente risulta meno marcato, con un'incidenza pari a un caso ogni 1000 bambine ed una prevalenza del 10% circa dei casi totali.^{1 14}

Anche nel sesso maschile si mantiene l'andamento bimodale caratteristico della dermatosi.³

L'età media di diagnosi nell'adulto si attesta tra i 52 e i 60 anni, mentre in età pediatrica a 7,6 anni.^{3 15} L'esordio del quadro clinico sintomatologico avviene tuttavia diverso tempo

prima: secondo Cooper et al. trascorrono in media cinque anni prima di arrivare alla diagnosi della patologia.¹⁶

Il LSA, come già anticipato, è una patologia che interessa in maniera selettiva, ma non esclusiva, l'area genitale: un coinvolgimento extra-genitale della dermatosi, seppur poco comune, si riscontra tra il 6 e il 20% dei pazienti.^{3 14}

3. EZIOPATOGENESI

Sebbene siano state proposte numerose teorie nel corso dei decenni, l'eziopatogenesi del LSA resta ad oggi poco conosciuta. Sempre più convincente risulta l'ipotesi autoimmunitaria del lichen, così come sembra esserci una suscettibilità genetica alla base della malattia. E' stata ormai abbandonata la teoria infettiva, mentre numerosi studi mostrano come diversi sono gli agenti irritanti che fungono da triggers o da promotori nella storia clinica del lichen.¹⁷

Per quanto riguarda l'ipotesi genetica, un ampio studio di coorte, che ha coinvolto 1052 donne affette dalla patologia, ha evidenziato come ben il 12% di esse presenti una storia familiare positiva per il lichen scleroso.¹⁸ Tali ricerche fanno sospettare che i casi familiari di lichen possano essere di gran lunga superiori rispetto ai dati presenti in letteratura.

Non di rado i pazienti affetti da LSA presentano patologie autoimmuni associate (7% dei casi) rispetto al 5% dei pazienti affetti da lichen isolato: ciò andrebbe a confermare ulteriormente la teoria di una predisposizione genetica.¹⁸

Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che diversi sono gli antigeni del sistema HLA (Human leukocyte antigen) di frequente associati al LSA. In particolare, l'antigene HLA DQ7 è stato riscontrato in modo significativo sia nei pazienti di sesso femminile che maschile affetti dalla dermatosi^{19 20}, mentre HLA DQ8 e DQ9 sono più frequenti nel genoma delle pazienti di sesso femminile¹⁸, al contrario HLA DR11 e DR12 nel sesso maschile.²¹ E' stata dimostrata inoltre l'associazione tra LSA ed antigeni quali HLA-B08, -B18, -B15, -B57, -CW03, -CW07, -CW18, -DRB4, -DRB1*04, -DRB1*07 E -DRB1*12.²²

Al contrario, sembra esserci una correlazione negativa fra la patologia e l'antigene HLA-DR17, confermandone il ruolo protettivo.²⁴

La teoria infettiva è stata ampiamente indagata e discussa nel corso degli anni, senza però essere mai confermata da ricerche validate. Diversi studiosi hanno proposto una correlazione fra la dermatosi ed alcuni agenti microbiologici quali Epstein Barr Virus (EBV), *Borrelia Burgdoferi*, Human Papilloma Virus (HPV), Parvovirus B19, *Helicobacter Pylori*, Herpesvirus 7, Hepatitis C Virus (HCV), senza però ottenere successo. In particolare, uno studio del 2010 ha dimostrato la presenza di EBV nel 26% dei pazienti affetti da lichen scleroso, contrariamente allo 0% dei controlli. Tali risultati non sono stati ulteriormente indagati.

Dati contrastanti sono stati rilevati anche in studi di associazione fra lichen scleroso e *Borrelia Burgdoferi*: Aberer et al. hanno riscontrato infatti la presenza del batterio nel 47% dei pazienti affetti dalla dermatosi, mentre secondo Eisendle et al., utilizzando la tecnica FFM (focus-floating microscopy), il 63% dei pazienti con LSA risulta positivo al batterio. Eisendle valutò, inoltre, gli stessi pazienti effettuando però biopsie cutanee con la tecnica della PCR: tutti i campioni sono risultati negativi alla *Borrelia*, a ribadire ancora una volta l'incertezza riguardo tale teoria eziologica.

L'ipotesi patogenetica più accreditata ad oggi considera il lichen scleroso quale patologia autoimmune. Diversi sono gli autoanticorpi che sono stati riscontrati nei pazienti affetti dalla dermatosi, in particolare nelle donne: lo studio condotto da Goolamali et al., il primo a suggerire la patogenesi autoimmune del LSA, ha mostrato che ben il 40% delle donne affette dalla patologia presenta autoanticorpi anti tiroidei (anti tireoperossidasi e anti tireoglobulina), in comparazione al 12% dei controlli sani.^{25 26}

Risultati simili sono stati confermati anche da Kreuter et al. in uno studio del 2013, aggiungendo inoltre il riscontro positivo degli anticorpi antinucleo (9,6% vs 0,7% dei controlli).⁸ Tali autoanticorpi, tuttavia, non sono stati riscontrati positivamente ed in misura significativa nei pazienti di sesso maschile: l'autoimmunità non sembrerebbe dunque giocare un ruolo patogenetico negli uomini affetti da LSA, contrariamente a quanto accade al sesso femminile.²⁷

Un ampio studio retrospettivo, che ha coinvolto circa 500 pazienti affetti da lichen, sia donne che uomini, ha rivelato che ben l'80% della popolazione presa in esame presenta almeno una patologia autoimmune associata, in particolar modo ed ancora una volta per le pazienti di sesso femminile.⁸ Valori decisamente minori sono stati evidenziati da Harrington e Cooper, con percentuali rispettivamente del 34%²⁸ e 28%²⁹ rispetto ai controlli sani.

In generale, è possibile affermare che le pazienti affette da LSA che presentano almeno un'associazione positiva variano dal 21,5% al 25% dei casi.²⁰ Al contrario, sono pochi i pazienti di sesso maschile affetti da lichen con comorbidità autoimmuni (solo il 3-7% dei casi). Queste ultime sono comparabili alla prevalenza delle patologie autoimmuni nella popolazione generale: ciò suggerisce pertanto come vi sia una forte e positiva correlazione fra LSA scleroso e malattie autoimmuni nella donna, debole e non dimostrata nell'uomo.²⁷

30

Tra le patologie autoimmuni maggiormente correlate al LSA si annoverano i disturbi tiroidei quali la tiroidite di Hashimoto e il morbo di Graves', patologie cutanee come vitiligo, alopecia areata, scleroderma localizzato, scleroderma sistemico e psoriasi, diabete mellito di tipo I, malattie infiammatorie intestinali, artrite reumatoide ed anemia perniziosa.⁸

31

I disturbi tiroidei risultano essere i più frequentemente associati, con percentuali che oscillano tra il 12,2% e il 16,3% dei casi.^{8 29} Analogamente a quanto avviene nella popolazione generale, anche tra i pazienti affetti da lichen scleroso le disfunzioni tiroidee sono più frequenti nelle donne (15,2% rispetto al 3% dei pazienti maschi affetti dalla dermatosi).⁸

Indubbiamente una storia familiare positiva per i disturbi autoimmuni o la presenza di tali patologie rappresentano importanti fattori di rischio per l'insorgenza del LSA nel maschio.³²

Pertanto, le linee guida consigliano di sottoporre sempre le pazienti con diagnosi di lichen scleroso ad analisi di screening per le patologie autoimmuni, in particolare per i disturbi della tiroide.

Uno studio del 2003 ha dimostrato la presenza di autoanticorpi circolanti diretti contro la glicoproteina 1 della matrice extracellulare (ECM1) nel 74% delle pazienti affette dalla dermatosi, rispetto al 7% dei controlli. La positività a tale anticorpo è risultata maggiore nei

pazienti affetti da LSA da più di un anno e/o con una forma più estesa della malattia: ciò suggerisce come ECM1 favorisca la progressione e non l'esordio della dermatosi. Anche nei soggetti di sesso maschile è stata dimostrata tale positività.^{1 33}

Anticorpi diretti contro alcune proteine della membrana basale (BMZ), in particolare BP180 e BP230, sono stati evidenziati in un terzo dei pazienti affetti da lichen scleroso. Secondo Baldo et al. ben il 40% delle pazienti di sesso femminile presenta tale positività, mentre studi più recenti hanno mostrato risultati non altrettanto significativi. Il ruolo patogenetico di tali autoanticorpi rimane ad oggi poco chiaro.^{34 35 36}

Un'ulteriore teoria eziopatogenetica prende in esame l'influenza ormonale quale fattore causale o promuovente la dermatosi. La presenza, infatti, di un picco di incidenza bimodale, molto marcato nelle pazienti di sesso femminile, fa sospettare che l'ipoestrogenismo possa effettivamente fungere da agente eziologico: non a caso i due picchi di incidenza corrispondono a fasi della vita della donna con bassi livelli di ormoni estrogeni.¹⁷ A conferma di ciò, diversi studi hanno mostrato che tra le pazienti affette da Sindrome di Turner il LSA presenta una prevalenza nettamente maggiore rispetto alla popolazione generale.³⁷

Inoltre, il riscontro di un miglioramento durante la fase puberale, come si osserva talvolta nei casi di LSA pediatrico, e durante la gravidanza, per i casi di lichen della donna, rappresenta una conferma indiretta a tale ipotesi.

Anche bassi livelli sierici di androgeni, ed in particolare di diidrotestosterone, sono stati riscontrati nelle pazienti affette da LSA: si è ipotizzato dunque che una ridotta attività dell'enzima 5 α -reduttasi possa ricoprire un ruolo causale nell'insorgenza della dermatosi.³⁸ Inoltre, analisi successive hanno evidenziato che con l'avanzare delle lesioni si riscontra una perdita progressiva del numero dei recettori degli androgeni nei siti lesionali.^{39 40} Tuttavia, la terapia sostitutiva con estrogeni e/o con androgeni (per via orale o topica) non è stata sufficientemente efficace nel controllo della dermatosi, a dimostrazione che anche questa teoria necessita di ulteriori studi e conferme.¹⁷

Non esistono ad oggi evidenze che correlano l'esordio del lichen scleroso con l'uso di farmaci⁴¹, tuttavia da notare è il peggioramento non infrequente del quadro clinico a seguito

dell'assunzione di alcuni cibi, quali alimenti speziati o carne suina.⁴², nonostante non sia stato ancora chiarito il nesso causale con la dermatosi.

Infine, da non trascurare è il ruolo dei traumatismi locali e del microambiente nell'insorgenza e cronicizzazione della patologia: diversi studi mostrano come il LSA sia più frequente nei soggetti sottoposti a chirurgia degli organi genitali o con problematiche di occlusione, frizione (ad esempio dovuta ad indumenti stretti), microtraumi e di irritazione da contatto prolungato con urina.^{17 43 44} Non è ancora chiaro se ciò sia dovuto al fenomeno di Koebner (comparsa di lesioni specifiche della dermatosi nel sito del trauma) o ad altri meccanismi patogenetici.⁴⁵

Si ricorda inoltre di prestare particolarmente attenzione al riscontro di lichen scleroso nel bambino/a, in quanto potrebbe sottendere una storia anamnestica di abusi e violenze sessuali.⁴⁶

4. PRESENTAZIONE CLINICA

Sesso femminile

Le lesioni cliniche del LSA si manifestano tipicamente come papule e placche biancastre con aspetto atrofico ed aree eritematose, talvolta associate a porpora, edema, lesioni erosive che possono progredire fino a divenire ulcerative. In genere, nelle fasi iniziali della patologia si osserva solo un modesto eritema, solo successivamente e con l'avanzare della malattia compaiono i segni patognomici del lichen scleroso.^{3 47}

Le manifestazioni del LSA si localizzano in maniera selettiva, ma non esclusiva, nell'area genitale, in particolare a livello delle zone glabre: mucosa vulvare (solco interlabiale,

clitoride e piccole labbra) ed area perianale sono indubbiamente le aree maggiormente interessate dalla dermatosi. È possibile inoltre il coinvolgimento della cute genitale circostante.³ (Fig 1)

Da sottolineare è il caratteristico “segno del buco della serratura” (detto anche keyhole sign o “lesione ad 8”), che si verifica di sovente quando si ha l’interessamento sia della mucosa vulvare che perianale.^{3 48}

Il LSA tende solitamente a non interessare le aree genitali più interne, quali la vagina o la cervice, a differenza di quanto accade nel lichen planus: tali aree possono talvolta essere coinvolte in caso di significativo prolasso vaginale, con conseguente cheratinizzazione della mucosa, che viene poi ad essere colpita dal lichen scleroso.⁴⁹

L’avanzare della dermatosi può portare alla formazione di aree ed esiti cicatriziali: le piccole labbra tendono a fondersi l’una con l’altra, per poi aderire alle grandi labbra ed essere man mano riassorbite. Anche il clitoride con il tempo spesso va incontro a progressivi rimodellamenti a causa della patologia, quali incapsulamento, formazione di pseudocisti e riassorbimento, nelle forme più severe. Inoltre, si riscontra non di rado nelle pazienti con patologia di lunga durata il restringimento dell’orifizio vaginale, con conseguente dispareunia e compromissione notevole della qualità della vita.^{1 3 50}

Il quadro clinico sintomatologico nella donna si caratterizza per la presenza di prurito, molto intenso e spesso difficilmente trattabile, fastidio, sensazione di secchezza, dolore fino a dispareunia marcata.^{3 14} Il prurito si manifesta generalmente nell’arco di tutta la giornata, con peggioramento importante nelle ore notturne. L’abitudine al grattamento, se perpetuata nel tempo, può portare all’insorgenza di lichen simplex cronico, che va ad aggravare la condizione patologica sottostante e può porre dubbi di diagnosi differenziale con il lichen scleroso stesso.⁵¹

Anche in età prepuberale il LSA mantiene i suoi aspetti più caratteristici: eritema, prurito, fastidio fino ad aree di fusione e cicatriziali nelle forme più severe. Rispetto alla forma dell’adulto, il lichen infantile nel sesso femminile predilige un coinvolgimento perianale (60% circa di casi a differenza del 30% delle donne adulte).^{52 53} Un sintomo che si riscontra comunemente è la disuria, meno frequente nella donna adulta, che può divenire talmente significativa da portare alla ritenzione di urina volontaria per evitare la sintomatologia

dolorosa, con conseguenze che posso diventare drammatiche. Meno comune è la stipsi che si riscontra in genere nelle forme con prevalente interessamento perianale.⁵³

In età pediatrica è molto importante la diagnosi differenziale con abusi e violenze sessuali, specie nei casi in cui si osservano ecchimosi, nei casi di insorgenza tardiva, in quelli poco responsivi alla terapia gold standard e, soprattutto, nel momento in cui si diagnostica una patologia sessualmente trasmessa associata.^{46 54}



Fig 1

Sesso maschile

Nell'uomo il LSA coinvolge solitamente la mucosa del glande, il solco coronale, il frenulo ed il prepuzio, al contrario poco frequente è l'interessamento dell'asta del pene. Secondo Edmonds et al. il 70% dei pazienti affetti dalla dermatosi presenta un interessamento del solo prepuzio, il 60% del glande, mentre nel 40% dei casi si ha il coinvolgimento di entrambe le strutture.¹³ (Fig. 2,3)

Molto simile alla forma femminile, il quadro sintomatologico è caratterizzato da prurito, fastidio e dispareunia di grado variabile.⁵⁴ Tuttavia, secondo diversi studi, la sintomatologia nel sesso maschile risulta molto meno marcata rispetto alla controparte femminile: gli

uomini tendono infatti a lamentare meno prurito e sensazioni fastidiose e, qualora fossero presenti, sono in genere sopportabili ed autolimitanti. Poco rilevanti, inoltre, sono i casi di uomini affetti da lichen scleroso che riferiscono disfunzione erettile o una compromissione della sfera sessuale. Pertanto, nei pazienti di sesso maschile la diagnosi di LSA risulta più tardiva, a causa probabilmente del quadro clinico più sfumato ed al minore ricorso al medico specialista.^{3 13 55}

Talvolta, il lichen scleroso può interessare anche il meato uretrale, che con il tempo può portare a stenosi e/o occlusione dell'uretra con conseguenze molto gravi e che spesso necessitano di un intervento chirurgico risolutivo. Fortunatamente il coinvolgimento uretrale da parte della patologia è poco comune, con percentuali che variano tra il 2% e il 20% dei casi.⁵⁶

L'avanzare della patologia può condurre nel tempo alla formazione di aderenze balano-prepuziali, ingravescente perdita di elasticità fino alla fimosi vera e propria. Talvolta tali esiti possono determinare disfunzione erettile ed erezioni dolorose, anche se poco comuni. Interessanti sono i risultati di diversi studi che evidenziano come un terzo dei casi di fimosi dell'adulto sia proprio causato dal lichen scleroso.^{13 57}

Da ricordare, inoltre, che il LSA è la patologia "dell'uomo non-circonciso": secondo lo studio di Edmonds et al., su un totale di 329 uomini affetti da lichen meno del 5% risultava circonciso al momento della diagnosi.¹³

In aggiunta, studi recenti hanno dimostrato come nei pazienti di sesso maschile vi sia un'incidenza maggiore ed un quadro clinico più severo nei casi di comorbidità quali ipospadia, sindrome metabolica e fumatori di lunga data. Tali risultati comunque non hanno trovato conferma nella controparte femminile.⁵⁸

In età pediatrica nel sesso maschile, il LSA si manifesta tipicamente con fimosi, nonostante in letteratura vi siano dati particolarmente discordanti: secondo alcuni studi le fimosi dovute al lichen scleroso si attestano intorno al 10-20% dei casi totali, mentre secondo altre analisi le percentuali arrivano a sfiorare il 90-100% dei casi.^{59 60}

Nei bambini, contrariamente al sesso femminile, l'interessamento perianale è poco comune: molto più frequente è il coinvolgimento del glande e del prepuzio, con possibile estensione al meato uretrale e all'uretra stessa.¹⁷



Fig.2



Fig. 3

5. LICHEN EXTRAGENITALE

Come descritto in precedenza, il LSA è una patologia che colpisce in misura selettiva ma non esclusiva gli organi genitali: è infatti possibile, anche se poco comune, che siano coinvolte sedi distanti rispetto all'area genitale, causando problemi di diagnosi differenziale con la morfea. (Fig. 4) Sebbene in linea teorica qualsiasi distretto dell'organismo possa essere colpito dalla patologia, le sedi extragenitali più comunemente coinvolte sono le spalle, il collo e la parte superiore del tronco, come anche il dorso, l'area sottomammaria, i glutei e le cosce. Meno frequente è l'interessamento del palmo delle mani, delle piante dei piedi e del volto.^{3 14 17}

Le lesioni solitamente esordiscono come papule poligonali, bianco-bluastre e leggermente rilevate, per poi fondersi successivamente e formare delle placche indurite, che, con il tempo, assumono un aspetto sempre più atrofico. Talvolta nel sito interessato si riscontrano teleangectasie spesso prominenti, lesioni bollose ed emorragiche, risultato della fragilità dell'interfaccia dermo-epidermica.¹⁷

Non si conosce l'esatta prevalenza dell'interessamento extragenitale da parte della dermatosi, secondo diversi studi le percentuali oscillano tra il 6 e il 20% dei casi totali. Molto raro è invece il coinvolgimento extragenitale in assenza di concomitanti lesioni genitali.^{3 14}

Il lichen extragenitale si caratterizza per una sintomatologia molto più sfumata rispetto alla forma classica genitale: alcuni pazienti lamentano talvolta prurito, non particolarmente intenso e generalmente transitorio, sottolineando il ruolo dell'occlusione e della macerazione nell'insorgenza del prurito, del dolore e bruciore nel lichen genitale.¹⁷

Da ricordare, inoltre, che le lesioni extragenitali del lichen scleroso non determinano un rischio aggiuntivo di cancerogenesi maligna.³

Fig. 4



6. DIAGNOSI

La diagnosi di LSA è generalmente clinica. Quando i segni presentati dal paziente sono caratteristici della patologia, la biopsia non risulta necessaria, in particolar modo nei bambini e negli uomini.

Tuttavia, nelle fasi iniziali il lichen tende a manifestarsi con un quadro sfumato: in tal caso la diagnosi può risultare più difficile a causa della somiglianza con altre malattie che possono colpire le stesse zone. Le principali diagnosi differenziali sono infatti il lichen planus, lichen simplex cronico, vitiligo, malattie bollose e neoplasie intraepiteliali della vulva e del pene;^{61 62} esse verranno approfondite nei capitoli a seguire.

Nel 2018 la British Association of Dermatologists ha rilasciato le nuove linee guida per il management del LSA, che consigliano l'esecuzione della biopsia soltanto in alcuni e precisi casi:⁵⁴

- Diagnosi incerta

- Presenza di lesioni atipiche
- Sospetto di evoluzione neoplastica maligna, quando si riscontrano aree di ipercheratosi, erosioni ed eritemi o papule che persistono per lungo tempo
- Lesioni non responsive alla terapia correttamente impostata ed effettuata
- Esecuzione di circoncisione, è necessario escludere la presenza di cancerogenesi prima di effettuare l'intervento chirurgico
- Presenza di lichen extragenitale, per un'eventuale diagnosi differenziale con la morfea
- Presenza di aree pigmentate con aspetto atipico
- Utilizzo di terapia alternativa o in aggiunta alla terapia steroidea topica
- Intervento chirurgico urologico per interessamento uretrale

La biopsia può essere utile, inoltre, nei casi giovanili femminili per confermare la diagnosi prima di iniziare la terapia steroidea.

Il sito di scelta della biopsia è importante ai fini del risultato, infatti le linee guida consigliano di prelevare il campione tissutale dall'area dalla maggior attività sclerotica.

Nel caso in cui si riscontrino lesioni francamente maligne, può essere necessario consultare anche lo specialista ginecologo o urologo, in modo da poter impostare il più completo iter terapeutico.⁵⁴

7. DERMATOSCOPIA

La diagnosi di lichen scleroso è nella maggior parte dei casi clinica, in particolar modo quando i pazienti manifestano gli aspetti più tipici della dermatosi. Quando ciò non accade, può essere utile per la diagnosi l'utilizzo di ulteriori tecniche quali la biopsia, già descritta in precedenza e la dermatoscopia.

Alla dermatoscopia le lesioni del LSA presentano in genere pochi vasi sanguigni, teleangectasici e con aspetto lineare, senza riconoscere dei pattern specifici. Nelle fasi iniziali della patologia i vasi spesso mostrano un aspetto puntiforme.^{63 64}

Si riscontrano di frequente zone biancastre o bianco-giallastre, talvolta con sfumature rosate e con forma rotondeggiante (tale peculiarità viene definita dall'espressione genital white spot disease). Possono essere presenti inoltre, anche se meno frequenti, squame, globuli blu-grigiastri, interpretabili come melanofagi dermici, porpora e figure dal significato incerto definite "ice slivers".^{64 65}

La dermatoscopia è particolarmente utile anche nel caso di lichen extragenitale: in tali lesioni spesso si osserva la presenza di squame, di tappi cheratosici allo sbocco dei follicoli detti "follicular keratotic plugs". Nelle lesioni di lunga data non di rado si riscontrano strutture a crisalide.⁶⁶

8. ISTOPATOLOGIA

Nelle sue fasi iniziali il lichen scleroso, oltre a manifestare un quadro clinico sfumato e non patognomico, presenta di sovente anche segni istologici non chiari e definiti. Tali aspetti si riscontrano infatti nell'istopatologia di altre dermatosi, quali il lichen planus e la psoriasi, ponendo dubbi di diagnosi differenziale: comune è il riscontro di ipercheratosi, ipergranulosi, acantosi simil-psoriasiforme, ispessimento della membrana basale e, talvolta, peli distrofici.^{17 67}

A livello del derma si osservano edema, omogeneizzazione del collagene, capillari ectasici ed infiltrati linfocitari variamente rappresentati.⁶⁷

Al contrario, sono tipiche, nelle fasi conclamate ed attive della patologia, le caratteristiche istopatologiche della dermatosi: ipercheratosi, atrofia più o meno marcata dell'epidermide, con associata degenerazione idropica delle cellule basali e zone di ialinizzazione della lamina propria. A livello del derma invece si osserva perdita di fibre elastiche, infiltrati linfocitari, capillari ectasici e melanofagi più o meno rappresentati. La presenza di una marcata acantosi è in genere associata al lichen vulvare.^{17 67 68}

Nello studio di Carlson, condotto su 121 casi di lichen scleroso della vulva, all'esame istopatologico è stata riscontrata eosinofilia a livello del derma. Carlson notò inoltre che i casi di lichen vulvare, che presentavano spongiosi eosinofila, esocitosi linfocitaria, eosinofilia nel derma ed escoriazioni, erano i meno responsivi alle principali terapie.⁶⁹

Infine, è interessante notare che la maggior parte di tali anomalie istopatologiche sono reversibili a seguito del trattamento adeguato, specie nelle fase iniziali della dermatosi.⁷⁰

9. DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Come già anticipato, la diagnosi di LSA non è sempre immediata e, non di rado, nella pratica clinica si pone in diagnosi differenziale con diverse patologie della cute, infiammatorie e non.

Il lichen simplex cronicus, come la forma scleroatrofica, tende a colpire l'area delle grandi labbra, senza però apportare modifiche anatomiche a livello vulvare: non si riscontrano pertanto fusione o stenosi labiali. Esso si caratterizza per la presenza di placche lichenificate, ispessimenti dell'epidermide anche marcati e lesioni da grattamento. Secondario generalmente a stimoli irritativi, che autoalimentano un circolo vizioso fatto di prurito e conseguente grattamento, il lichen simplex può essere anche primitivo, riconoscendo una genesi atopica.^{3 51 71}

Anche il lichen planus viene spesso confuso con il lichen scleroso, a causa delle somiglianze con il quadro sintomatologico: nonostante ciò, il prurito dovuto al lichen planus è in genere molto più intenso e meno responsivo alle terapie classiche. Se non trattato, inoltre, può condurre a conseguenze ben più severe ed in minor tempo, come le sinechie ed aree di fusione. Il lichen planus si caratterizza clinicamente in tre varianti: papulosquamoso, ipercheratosico ed erosivo: quest'ultimo è la forma più comune a livello genitale e che più spesso si pone in diagnosi differenziale con il LSA. Anche dal punto di vista istologico il lichen planus presenta caratteristiche simili al lichen scleroso.^{3 51 71}

Altre patologie cutanee che non di rado entrano in diagnosi differenziale con il LSA sono le dermatiti genitali da contatto, sia irritative che allergiche. Si manifestano solitamente con chiazze eritemato-desquamative con interessamento delle grandi labbra. Le pazienti lamentano spesso un prurito molto intenso ma, in genere, controllato dalla terapia. Nella diagnosi può essere molto utile la storia clinica della paziente, che riferisce di aver cambiato di recente prodotti per l'igiene intima, di aver applicato topici o di aver sofferto in passato di

atopia. Anche l'esecuzione dei patch test può aiutare nella diagnosi, mentre nei casi dubbi è indicata eventualmente la biopsia.^{3 48 72}

Per quanto riguarda la vitiligine, essa si presenta clinicamente con chiazze acromiche patognomiche della malattia che, in caso di coinvolgimento genitale, possono essere confuse con le lesioni del LSA. Per la diagnosi può aiutare il quadro clinico asintomatico della vitiligine ed il ricorso alla Lampada di Wood: le lesioni della vitiligine mostrano infatti un aspetto a fluorescenza di colore bianco. Da ricordare inoltre che, soprattutto nei bambini, le due dermatosi possono coesistere. Nei casi più incerti è necessario ricorrere alla biopsia.³

73 74

Una patologia che spesso entra in diagnosi differenziale con il lichen scleroso è la psoriasi, specie nella sua variante inversa o delle pieghe cutanee. Essa si caratterizza per la presenza di chiazze intensamente eritematose, senza però la desquamazione tipica della forma classica volgare. La sintomatologia è variabile, andando da forme totalmente asintomatiche fino a pazienti che lamentano prurito e bruciore, in genere di grado lieve-moderato. La psoriasi inversa, contrariamente al lichen scleroso, non comporta un rischio di evoluzione neoplastica.^{3 75}

Da non trascurare è il Morbo di Paget che può essere confuso con il LSA, in particolar modo nella donna. Il Morbo di Paget è una neoplasia intraepiteliale che si sviluppa in genere a livello mammario, ma sono possibili altre sedi di insorgenza quali vulva, ascella, scroto, pene e regione perianale. E' soprattutto la forma vulvare a porre dubbi di diagnosi differenziale con il lichen scleroso. Colpisce solitamente le donne in età avanzata, età media 65-70 anni e tende a manifestarsi con lesioni eczematose ben delineate oppure con chiazze eritemato-squamose. Talvolta può presentarsi con lesioni di aspetto ulcerato e/o crostoso, oppure con formazioni papillomatose. Solitamente asintomatico, sono riportati in letteratura casi di prurito o bruciore causati dalla neoplasia. La biopsia cutanea è fondamentale per la diagnosi eziologica.^{3 76 77}

Il lichen scleroso viene talvolta confuso per vulvovaginite da candida (candidosi), specie nelle sue fasi iniziali. Sintomi come prurito e fastidio sono comuni ad entrambe le patologie, così come alcuni segni clinici, quali l'eritema. Da sottolineare che non tutte le candidosi si

associano alle tipiche secrezioni biancastre, pertanto la diagnosi differenziale può risultare ancora più difficile.³

Il pemfigoide delle membrane mucose è una patologia rara, che si manifesta con chiazze eritematose ed erosioni mucosali ad andamento recidivante. La diagnosi prevede l'esame bioptico ed in aggiunta l'immunofluorescenza a fresco. Viene talvolta confuso con il LSA a causa del quadro clinico a tratti simile, sebbene il pemfigoide decorra in genere in modo più aggressivo e rapido. Frequente è il riscontro di conseguenze anche severe, quali esiti cicatriziali permanenti, fino all'adesione labiale nelle forme più gravi.^{78 79}

Anche i cambiamenti degli organi genitali femminili durante la menopausa possono entrare in diagnosi differenziale con il lichen scleroso: durante la menopausa, infatti, il calo estrogenico determina un progressivo cambiamento dell'anatomia vulvare che, a sua volta, può provocare un quadro sintomatologico simil lichen, con prurito, bruciore e fastidio.⁸⁰

Infine, la balanite di Zoon può creare dei dubbi diagnostici nei casi di LSA del maschio. Il quadro clinico caratteristico della balanite, molto diverso dal lichen, e l'assenza di sclerosi sono in genere sufficienti per garantire una diagnosi corretta.^{81 82}

10. EVOLUZIONE E COMPLICAZIONI

Il LSA è una patologia cronica, specialmente nelle pazienti di sesso femminile che, se non trattata, tende ad avanzare verso quadri sempre più severi fino a conseguenze irreversibili. Talvolta si riscontra una remissione spontanea della patologia, sebbene sia poco comune: secondo uno studio del 2002, nelle bambine si ha un'incidenza del 25% di forme autolimitanti.¹² In particolare, analisi condotte sul lichen scleroso infantile hanno evidenziato che, generalmente, l'attività della dermatosi si riduce durante la fase della pubertà, per poi riprendere nell'età adulta con quadri clinici di grado variabile.³

Nella maggioranza dei casi, la paziente deve convivere con la patologia per tutta la vita.

Una diagnosi tardiva o una terapia non adeguata sono indubbiamente i fattori di rischio più importanti per l'insorgenza di complicanze.

Una delle complicanze più comuni è rappresentata dagli esiti cicatriziali, segno patognomico della patologia, che possono determinare l'alterazione dell'anatomia vulvare e perdita della funzionalità di tali strutture. Secondo Cooper et al., su 327 donne affette da lichen scleroso, le pazienti con diagnosi (e quindi terapia) tardiva di almeno due anni presentavano già esiti cicatriziali.¹⁶ Uno studio successivo ha evidenziato che, su 45 pazienti affette dalla dermatosi parzialmente complianti alla terapia, un terzo ha presentato una progressione della patologia, con esiti cicatriziali e principi di fusione labiale.⁸³

Nei pazienti con lichen scleroso, soprattutto nel sesso maschile, è possibile un coinvolgimento da parte della dermatosi dell'apparato urinario, in particolare del meato e dell'uretra anteriore. Le conseguenze possono essere molto gravi: determinando una condizione di stenosi con disuria, il quadro può man mano peggiorare fino allo sviluppo di vescica da lotta ed idronefrosi, nei casi più severi. Nella donna è meno comune, ma possibile, l'interessamento delle vie urinarie.^{84 85}

La complicanza meno frequente, ma la più temibile, è il rischio degenerativo neoplastico del LSA. Nelle pazienti affette dalla dermatosi è documentato da diversi anni un aumentato rischio di sviluppare il carcinoma squamocellulare vulvare (SCC), patologia rara ma in continuo aumento. Il tumore colpisce solitamente le donne di età avanzata (età media di diagnosi 65-70 anni).¹⁵

Il lichen scleroso viene attualmente considerato un precursore del carcinoma squamocellulare della vulva, insieme alla neoplasia intraepiteliale vulvare (VIN) ed ai ceppi oncogeni del Papilloma virus (HPV). Secondo lo studio retrospettivo di Jones et al., l'età avanzata e la presenza di un'iperplasia squamosa rappresentano fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di SCC.⁸⁶

In letteratura l'incidenza del SCC nella popolazione generale femminile si attesta tra lo 0,3 e 4%¹⁴ mentre, tra le pazienti con lichen scleroso, i dati sono discordanti. Secondo lo studio di Lee, il rischio per una donna affetta da LSA di sviluppare il carcinoma nel corso della vita oscilla tra il 4 e il 5%.⁴⁸ Tali percentuali salgono e raggiungono valori del 6-7% nelle pazienti affette da almeno venti anni dalla dermatosi.¹⁵

Inoltre studi retrospettivi hanno evidenziato che, non di rado, la diagnosi di LSA fa seguito a quella del SCC: secondo lo studio di Hagedorn, su 1287 pazienti con diagnosi di SCC ben

il 33% di esse presentava anche la dermatosi.⁸⁷ Percentuali simili sono state riscontrate da Chiesa-Vottero et al., studiando campioni biotipici di pazienti affette da SCC: in più di un terzo dei casi il lichen scleroso risultava associato alla neoplasia, in particolare nella sua variante cheratinizzata. Al contrario, non sono mai state osservate le forme basaloide e verrucosa del SCC in correlazione al lichen scleroso.⁸⁸

In aggiunta, studi recenti hanno dimostrato che le donne affette da lichen scleroso presentano un rischio aumentato di sviluppare anche il tumore della vagina, seppur in misura molto minore rispetto a quello della vulva. Al contrario, tale rischio sembra essere ridotto per il tumore della cervice uterina e del polmone.⁸⁹

Per quanto riguarda il sesso maschile, il LSA risulta un fattore di rischio documentato anche per il carcinoma squamocellulare (SCC) del pene.¹⁷ Secondo uno studio italiano, il carcinoma del pene è stato riscontrato nel 7% dei pazienti affetti dalla dermatosi. In particolare, l'intervallo di tempo fra esordio del lichen e comparsa della neoplasia risulta essere di circa 18 anni (range 10-34 anni).⁹⁰ Analisi retrospettive hanno invece mostrato che su 20 soggetti con diagnosi di SCC, ben 11 (55% dei casi) presentavano il LSA.⁹¹ Simili risultati sono stati osservati da Perceau et al. analizzando il quadro istologico di pazienti affetti da SCC.

Anche nell'uomo, analogamente alla controparte femminile, il rischio di degenerazione neoplastica si correla in misura direttamente proporzionale all'età del paziente ed alla durata della dermatosi.⁹²

Non è ancora chiaro il ruolo della terapia nella prevenzione del rischio neoplastico nei pazienti con lichen scleroso. Tuttavia, diversi studi longitudinali suggeriscono che una diagnosi precoce e, dunque, un trattamento precoce (e con una buona compliance del paziente) possano ridurre al minimo non solo il rischio di degenerazione neoplastica, ma anche di esiti cicatriziali.^{62 93}

11. TERAPIA

Le linee guida raccomandano di scegliere sempre come prima linea nel trattamento del LSA la terapia steroidea: i corticosteroidi topici, infatti, rappresentano ad oggi il gold standard, sebbene siano documentati effetti collaterali da non trascurare.³

In particolare, si consiglia di applicare tali farmaci per una durata di tre mesi, con una frequenza di una o due volte a settimana: studi randomizzati hanno mostrato che un loro utilizzo costante e per tale intervallo di tempo, da parte del paziente, migliora il quadro clinico in una percentuale di casi che varia tra il 75 ed il 90% dei casi, rispetto al 10% dei controlli (gruppo con placebo).³¹ Secondo le linee guida è possibile ridurre la frequenza di applicazione dello steroide dopo il primo mese, prestando particolare attenzione alla fase di decalage.⁵⁴

Il clobetasolo propionato è indubbiamente il farmaco più utilizzato nella terapia del lichen scleroso della vulva. Appartenente alla famiglia dei corticosteroidi ultrapotenti, ha mostrato nel corso degli anni una buona efficacia terapeutica, riducendo sensibilmente il quadro sintomatologico senza apportare effetti collaterali significativi nelle pazienti. Risultati simili sono stati osservati anche nei pazienti di sesso maschile e nei casi infantili, seppur non così elevati.^{3 17}

La compliance del paziente è fondamentale per ottenere l'outcome terapeutico: uno studio recente ha evidenziato come il 93% delle pazienti, che hanno effettuato correttamente la terapia, abbia riscontrato una netta riduzione dei sintomi, rispetto al 58% delle pazienti non particolarmente complianti.⁹⁴

Anche il mometasone furoato, appartenente alla classe dei corticosteroidi potenti, si è rivelato efficace nella terapia del lichen scleroso con risultati clinici simili al clobetasolo, mentre ciò non è stato osservato per altri principi attivi steroidei.^{3 94}

In pazienti impossibilitati a seguire la terapia topica, o nei pazienti non responders, è stato utilizzato per diverso tempo il triamcinolone acetato sottocute, mostrandosi come una buona alternativa nel controllo della sintomatologia e nella riduzione delle complicanze nel lungo termine. Attualmente viene scelto come strategia terapeutica solo nei casi in cui è

strettamente necessario, a causa del riscontro non infrequente di alterazioni discromiche e di atrofia nella sede di iniezione.^{95 96}

Spesso i pazienti affetti dalla dermatosi, specialmente se di sesso femminile, sono costretti ad effettuare tale terapia steroidea per diversi anni (o decenni), andando incontro ad effetti collaterali che, seppur scarsi, sono presenti e non sono da sottovalutare, come l'assottigliamento della cute. Nei bambini per ridurre il rischio di tali complicanze è necessario ridurre la posologia dello steroide ed eventualmente optare per una classe di farmaci meno potente rispetto al clobetasolo (ad esempio il mometasone furoato).³

La seconda scelta nel trattamento del lichen scleroso è rappresentata dalla classe degli inibitori della calcineurina, quali il tacrolimus e il pimecrolimus. Hanno mostrato una buona efficacia nel controllo della patologia, sebbene in misura minore rispetto alla terapia steroidea tradizionale. Non sono stati riscontrati effetti avversi significativi, eccezion fatta per il temporaneo bruciore nella zona di applicazione.^{3 31}

In passato è stato proposto ed utilizzato il trattamento con ormoni sessuali topici, soprattutto con il testosterone, senza però riscontrare benefici superiori alla terapia steroidea. In particolare, il testosterone topico al 2% ha mostrato un peggioramento del quadro clinico in diversi pazienti affetti dalla dermatosi, senza dimenticare poi il riscontro frequente di effetti collaterali di virilizzazione della donna quali irsutismo, acne e alterazioni del ciclo mestruale, nonché ipertrofia del clitoride.^{17 31}

Largamente utilizzata dal paziente è la terapia topica idratante ed emolliente, che aiuta nel controllo della sintomatologia e nel mantenimento dei risultati ottenuti con le terapie descritte in precedenza.^{31 97}

TERAPIE SISTEMICHE

Le terapie sistemiche nel LSA non hanno trovato un largo utilizzo nel corso degli anni, a causa della minor efficacia rispetto ai trattamenti tradizionali topici. In letteratura gli autori raccomandano il ricorso a tali terapie soltanto nei casi refrattari alle terapie di prima linea.³

Due studi randomizzati hanno evidenziato il successo ottenuto dalla terapia con i retinoidi per os (in particolare l'etretinato). Tuttavia, tali farmaci devono essere utilizzati con

attenzione a causa degli importanti effetti collaterali che possono derivare: l'elevato rischio teratogeno, epato e nefro-tossicità.^{3 31}

Anche la ciclosporina e, in misura minore il metotrexato, hanno mostrato benefici nel controllo della patologia. Analogamente ai retinoidi sistemici, anche questi ultimi presentano effetti collaterali, non trascurabili, che ne limitano l'utilizzo a lungo termine, come la nefrotossicità e l'ipertensione arteriosa per la ciclosporina, l'epatotossicità per il metotrexato.^{3 17}

Ulteriori terapie proposte sono state i corticosteroidi per os, idrossicarbamide, vitamina D ad alte dosi ed antibiotici quali cefalosporine e penicilline, senza però riscuotere i successi sperati nei trials clinici.³¹

TERAPIE FISICHE

E' stata utilizzata, inoltre, per il trattamento del lichen scleroso la fototerapia, sia con psoraleni (PUVA) sia senza psoraleni (UVA1 ed UVB). In letteratura sono scarse le evidenze riguardo l'efficacia di tale terapia: diversi autori hanno evidenziato il maggior beneficio della PUVA terapia nelle forme extragenitali del lichen rispetto a quelle genitali.¹⁷ Sono necessari indubbiamente ulteriori studi a conferma di tali risultati.

In particolare, uno studio del 2002 condotto da Reichrath et al. ha mostrato che, su 5 pazienti affette da lichen scleroso vulvare, due donne hanno riscontrato un significativo miglioramento della sintomatologia, due un miglioramento meno marcato mentre una sola paziente non ha notato benefici.⁹⁸

Per quanto riguarda invece il trattamento con UVA1 ed UVB, tali terapie hanno mostrato una minor efficacia rispetto alla PUVA nei pazienti con lichen genitale, mentre risultati simili nelle forme extragenitali del lichen scleroso.¹⁷

In pazienti refrattari alle terapie tradizionali, è stata proposta la terapia fotodinamica con metilaminolevulinato (PDT). Nel primo studio sull'argomento del 1999, dodici donne con lichen scleroso vulvare furono trattate con la PDT, ottenendo buoni successi terapeutici: dieci pazienti hanno infatti mostrato una marcata riduzione della sintomatologia, con un

buon mantenimento nel corso dei mesi di tali risultati. Gli unici effetti collaterali riscontrati sono stati dolore e sensazione di bruciore nelle zone trattate.^{99 100}

Anche l'analisi più recente di Olejek condotta su 100 pazienti di sesso femminile con lichen scleroso, ha evidenziato una remissione della sintomatologia, nonché una regressione significativa della patologia nella maggioranza dei casi.¹⁰¹

CHIRURGIA

Non esistono attualmente specifiche linee guida che raccomandano il ricorso alla terapia chirurgica nei pazienti con LSA. In letteratura non sono sufficienti le evidenze a chiarire il ruolo esatto della chirurgia nel trattamento della dermatosi.

Nel sesso femminile, la chirurgia dovrebbe essere limitata alle pazienti con lichen scleroso associato alla neoplasia intraepiteliale vulvare o neoplasia infiltrativa, oppure nei casi in cui la dermatosi (o meglio la presenza di esiti cicatriziali) determini una perdita di funzionalità.⁶² In quest'ultimo caso, ma solo in pazienti altamente selezionate, possono essere effettuati interventi di chirurgia minore, come perineotomia, lisi delle aderenze e liberazione del clitoride incappucciato.^{17 62}

E' necessario effettuare in tali pazienti uno stretto follow-up post chirurgico, a causa dell'elevato tasso di recidiva ed eventualmente impostare un trattamento precoce con corticosteroidi topici per evitare complicanze.¹⁰²

Al contrario, nei pazienti di sesso maschile la chirurgia svolge un ruolo importante e documentato, tale da giustificarne l'utilizzo. Nei pazienti in cui le terapie tradizionali hanno fallito, oppure quando gli esiti cicatriziali determinano alterazioni strutturali tali da comprometterne la funzionalità o, ancora, se vi sono segni di degenerazione neoplastica, la circoncisione è indicata e riscontra in genere successo nel 76-100% dei casi.^{13 103} E' possibile, ma poco comune, il rischio di recidiva postoperatoria, specialmente nei pazienti obesi o con ipospadia.^{17 104}

La stenosi del meato viene trattata generalmente con un intervento di meatomia ventrale o di meatoplastica a V dorsale¹⁰⁵, mentre nei casi di stenosi uretrale anteriore l'intervento consigliato è l'uretroplastica con innesto di mucosa buccale e/o vescicale.⁵⁶

Analogamente alla controparte femminile, anche nel follow-up post operatorio nei pazienti di sesso maschile si consiglia, non di rado, l'applicazione di corticosteroidi per via topica per ridurre al minimo il rischio di complicanze, quali i koebnerismi.^{104 106}

12. TERAPIA LASER E LSA

In letteratura i primi studi sull'utilizzo del LASER nella terapia del LSA iniziano sul finire degli anni '80. I pazienti affetti dalla dermatosi venivano sottoposti a sedute di vaporizzazione con LASER ablativi e le lesioni erano lasciate guarire per seconda intenzione, con l'obiettivo di favorire la crescita dei tessuti circostanti sani.³¹ Una delle analisi pioneristiche riguarda il lichen scleroso maschile: condotta su 62 uomini affetti dalla dermatosi e sottoposti a vaporizzazione, ha mostrato notevoli benefici sia sul controllo della sintomatologia sia come regressione della patologia a lungo termine.¹⁰⁷ Sulle pazienti di sesso femminile vi sono meno evidenze a riguardo, tuttavia sia la tecnica che i risultati sono simili alla controparte maschile.^{31 107}

Da sottolineare che tali sedute venivano solitamente effettuate in sala operatoria, insieme al medico anestesista, a causa dell'invasività della procedura e dei possibili effetti avversi. Questi ultimi, infatti, insieme ai tempi lunghi di guarigione, nonché alle possibili complicanze in tempi successivi, limitano l'utilizzo di tale strategia terapeutica nel lichen scleroso.¹⁰⁸

TERAPIA LASER CON CO2 FRAZIONATO

Il LASER con CO2 frazionato è un laser ablativo, ovvero chirurgico, che viene utilizzato con un particolare manipolo che fraziona il raggio: il fascio principale di fotoni viene diviso in tanti fasci più piccoli di energia che vanno a colpire l'area interessata in tanti punti diversi, distribuendo così l'energia su una zona più ampia.¹⁰⁹

In questo studio si è scelto di utilizzare un LASER CO2 con una specifica lunghezza d'onda (10600nm). Tale lunghezza d'onda viene assorbita selettivamente dall'acqua presente nei tessuti colpiti, per poi cedere energia al tessuto che tenderà poi a surriscaldarsi. Sfruttando il meccanismo per cui il tempo di rilasciamento termico del tessuto irraggiato ha una durata maggiore rispetto agli impulsi erogati dal laser, ed utilizzando impulsi di elevata energia, si ottiene la vaporizzazione del tessuto, nonché una corretta emostasi sanguigna, senza portare a necrosi termica il tessuto.^{110 111 112}

Si è deciso di optare per la tecnica della fototermolisi frazionata perché si tratta di una terapia mininvasiva, con tempi di recupero molto rapidi, che permette al paziente di tornare immediatamente alle normali attività quotidiane: questa tecnica infatti prevede la formazione di microdanni termici a livello delle zone trattate, con diametri talmente piccoli (100 micron) da non essere percepiti ad occhio nudo. Nelle aree colpite dal LASER si vengono a creare peculiari rimodellamenti tissutali: in particolare, nel derma si riscontra un importante aumento della proliferazione fibroblastica, della produzione dei glicosaminoglicani, delle fibre collagene e formazione di nuove fibre elastiche. A livello mucosale, invece, si verifica una coagulazione non ablativa, a cui fa seguito un marcato rinnovamento epiteliale, e neoangiogenesi.^{111 112 113}

Per quanto riguarda gli effetti avversi, le pazienti lamentano spesso la presenza di un intenso eritema con edema, talvolta associato a prurito e/o bruciore, in genere di breve durata. L'edema infatti si risolve nel giro di qualche ora, mentre solitamente l'eritema impiega 1-2 giorni.¹¹³

Il LASER frazionato, a differenza di quello chirurgico tradizionale non frazionato, permette una riepitelizzazione più rapida dei tessuti tale da consentire una notevole riduzione del down time dalle normali attività relazionali. A conferma di ciò, la riepitelizzazione dei tessuti con la tecnica frazionata avviene a partire dalle zone non trattate dell'epidermide circostante, mentre con il LASER tradizionale la guarigione è permessa grazie alle cellule staminali presenti nelle strutture annessiali.^{114 115}

Nel caso del LSA, in letteratura è ancora poco documentato l'utilizzo del LASER frazionato come strategia terapeutica, sebbene nel corso degli ultimi anni diversi autori abbiano posto l'attenzione proprio su questo argomento. Uno studio del 2004 ha mostrato che le pazienti,

sottoposte a tale trattamento, non solo hanno tollerato ottimamente la procedura, ma anzi hanno riscontrato un notevole miglioramento del quadro clinico.¹¹⁶ Molto più recente è lo studio di Lee et al., secondo cui la tecnica frazionata rappresenta una valida terapia nel lichen scleroso, in particolare nei pazienti refrattari alle terapie tradizionali con i corticosteroidi topici ultrapotenti.¹¹⁷

Interessante è l'analisi condotta da Windahl et al. su 62 donne affette da lichen, seguite con un follow-up medio di 14 anni: secondo l'autore, a termine del follow-up l'80% delle pazienti non ha più presentato la sintomatologia e, in aggiunta, non sono state più riscontrate lesioni. Soltanto dieci pazienti hanno lamentato disturbi, sebbene di poco conto, mentre due pazienti hanno necessitato di ulteriori trattamenti nel controllo della patologia.¹¹⁸

Pertanto, anche studi di follow-up a lungo termine hanno dimostrato che il trattamento con LASER CO2 frazionato è efficace e ben tollerato dai pazienti.

13. MATERIALI E METODI

E' risaputo oramai che la gestione del paziente affetto da lichen scleroso prevede l'applicazione di steroidi topici, spesso per mesi o anni, per controllare la dermatosi: non di rado lo specialista deve sorvolare le raccomandazioni delle linee guida, con il rischio di esporre il paziente ad effetti collaterali che, seppur di poco conto, sono presenti e documentati.

Ad oggi esistono pochi studi che possano testimoniare l'efficacia della tecnologia LASER frazionata sul LSA vulvare e penieno: questo progetto si propone pertanto di ricercare nel LASER CO2 frazionato una valida alternativa terapeutica al corticosteroide, anche e soprattutto a lungo termine.

Lo studio ha previsto l'arruolamento di 23 donne affette da LSA vulvare e 10 uomini affetti da LSA penieno, afferenti alla nostra Unità Operativa.

Si è deciso di arruolare nel nostro studio soltanto pazienti con lichen scleroso in fase di quiescenza. Il reclutamento è stato effettuato esclusivamente in ambito ambulatoriale.

Per motivi di organizzazione abbiamo suddiviso lo studio in due parti: nella prima abbiamo trattato le pazienti di sesso femminile, mentre nella seconda la controparte maschile.

L'obiettivo primario del presente studio è stato il seguente:

Trattare con laser CO2 frazionato i pazienti affetti da LSA vulvare e penieno non attivo e valutare l'eventuale miglioramento della sintomatologia ed il mantenimento dei risultati nel tempo

Mentre gli obiettivi secondari dello studio erano:

- 1) valutare se, dopo il trattamento laser, fossero presenti cambiamenti clinici dei tessuti interessati dalla malattia
- 2) valutare se la qualità di vita dei pazienti migliorasse in maniera sensibile
- 3) valutare, ove applicabile, la prevalenza di disfunzioni sessuali nei pazienti prima e dopo il trattamento laser
- 4) quantificare nel tempo la durata dei miglioramenti, ove riscontrati
- 5) cercare di ridurre quanto possibile la durata e la frequenza di utilizzo delle terapie steroidee di mantenimento
- 6) nelle pazienti di sesso femminile, valutare se il trattamento laser determinasse modificazioni microscopiche dei tessuti trattati

I criteri di inclusione prevedevano:

- età maggiore ai 18 anni
- sesso maschile o femminile a seconda del gruppo di pazienti
- lichen scleroso in fase non attiva
- firma del consenso informato

Mentre i criteri di esclusione erano i seguenti:

- gravidanza in atto (nel caso delle pazienti di sesso femminile)

- malattie autoimmuni sistemiche in fase attiva con coinvolgimento cutaneo e/o mucoso
- malattie infettive in atto, sistemiche o a livello degli organi genitali

Tutti i pazienti candidati allo studio sono stati assegnati al trattamento in modo consecutivo.

Durante il nostro progetto si è cercato di ridurre al minimo l'influenza di possibili fattori di confondimento: terapia corticosteroidica sia a livello topico che sistemico, farmaci fotosensibilizzanti e terapie ormonali topiche con estrogeni e/o testosterone.

Per tale motivo, tutti i pazienti arruolati nello studio hanno sospeso la terapia steroidea di mantenimento almeno due settimane prima del primo trattamento. Indubbiamente, nel caso in cui si riscontrasse un peggioramento del quadro clinico o vi fosse indicazione, vi era in qualsiasi momento la possibilità di uscire dallo studio e riprendere la terapia tradizionale steroidea.

Si è deciso, inoltre, di escludere dallo studio i pazienti con un quadro attivo della patologia o in fase di riaccensione: non è stato valutato come etico trattare tali pazienti con una monoterapia LASER tralasciando la terapia steroidea, che attualmente rimane e si conferma la terapia gold standard per il lichen scleroso. Pertanto, sono stati scelti ed arruolati nello studio pazienti con una clinica scarsa o in fase di remissione, che tuttavia presentassero alcuni sintomi tipici della patologia, quali prurito, bruciore e dispareunia.

Lo studio ha previsto un totale di cinque visite, così articolate:

- V0 (giorni -30, -10): arruolamento del paziente, raccolta dati, firma del consenso informato, prima biopsia (pazienti di sesso femminile)
- V1 (giorno 0): primo trattamento LASER CO2 frazionato, compilazione questionari, documentazione fotografica
- V2 (giorni 50±10): secondo trattamento LASER CO2 frazionato, compilazione questionari, documentazione fotografica
- V3 (giorni 100±10): terzo trattamento LASER CO2 frazionato, compilazione questionari, documentazione fotografica
- Vf1 (giorni 280±10): visita di controllo, compilazione questionari, documentazione fotografica, seconda biopsia (pazienti di sesso femminile)

Al momento della selezione (V0) a tutti i pazienti sono stati consegnati la scheda informativa ed il consenso informato. Sono stati raccolti oltre ai dati anamnestici dei pazienti, informazioni inerenti alla compresenza di comorbidità, terapie farmacologiche in atto, durata del LSA ed eventuali terapie effettuate in precedenza.

In tale occasione tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato al trattamento, inoltre nel caso delle pazienti di sesso femminile è stato praticato un prelievo bioptico per la conferma istologica della diagnosi clinica di lichen scleroso, sia per determinare il grado di attività che le caratteristiche microscopiche della patologia, come da normale pratica clinica.

I questionari somministrati ai pazienti hanno previsto la valutazione dei seguenti aspetti:

- qualità di vita (test DLQI)
- quadro clinico e sintomatologia del LSA (LicLas Observer Scale e LicLas Patient scale per le pazienti di sesso femminile, MenLas Observer Scale e MenLas Patient Scale per la controparte maschile)
- funzionalità sessuale (questionari FSFI per le donne e MSHQ per gli uomini)

Il DLQI (Dermatology Life Quality Index) è senza dubbio uno dei questionari più utilizzati in dermatologia per ottenere una misura rapida e valida dell'impatto di una dermatosi nella vita del paziente. Il test prevede 10 quesiti, ognuno dei quali un punteggio tra 0 e 3, per un totale di 30 punti (0 punti impatto nullo, 30 massimo impatto sulla qualità di vita). (Allegato 1)

Per valutare la clinica e la sintomatologia specifica del lichen scleroso nei pazienti abbiamo creato due appositi questionari, traendo spunto da alcuni score presenti in letteratura, sia per il sesso femminile che maschile.

Per quanto riguarda il sesso femminile i due questionari sono stati nominati LicLas Observer Scale e LicLas Patient Scale. Il primo, riservato al medico, ha lo scopo di misurare da un punto di vista quantitativo i segni clinici tipici della dermatosi, quali perdita di elasticità, ipercheratosi, atrofia, fusione, stenosi e ragadi. A ciascuno di essi è stato attribuito

un punteggio da 1 a 10 (di cui 1 nessun segno, 10 massima gravità), per un totale di 60 punti complessivi. (Allegato 2)

Il LicLas Patient Scale viene invece compilato dalla paziente e serve per oggettivare il quadro sintomatologico analizzando ben sei aspetti (bruciore, prurito, indolenzimento, dispareunia, alterazione dell'elasticità cutanea e delle mucose, necessità di utilizzo di terapie topiche). Anche in questo caso, ogni parametro viene valutato da un punteggio che varia da 1 a 10, di cui 1 corrisponde a mancanza del sintomo, mentre 10 alla massima gravità. Il punteggio totale varia dunque da 6 a 60 punti a seconda della gravità della sintomatologia. (Allegato 2)

Analogamente nel sesso maschile, il primo questionario MenLas Observer Scale viene compilato dal clinico con l'obiettivo di quantificare i principali segni clinici del lichen scleroso, mentre il secondo, il MenLas Patient Scale, è riservato al paziente e va ad oggettivare la sintomatologia riferita dal paziente stesso. (Allegato 3).

In tutti i questionari sul lichen scleroso è stata inserita una domanda che riguarda l'opinione generale del paziente in merito al decorso della dermatosi, con un punteggio da 1 (buon andamento) a 10 (andamento pessimo).

Per valutare la funzionalità sessuale delle pazienti si è deciso di utilizzare il questionario FSFI (Female Sexual Function Index), considerato ad oggi come gold standard. Si compone di 19 quesiti che indagano sei caratteristiche della sessualità femminile, quali desiderio, eccitazione, dolore, lubrificazione, orgasmo e soddisfazione). Il punteggio finale varia da un minimo di 1,2 punti (compromissione massima) fino a 36 (condizione di normalità). Nel nostro studio abbiamo deciso di concentrarci soprattutto sull'area dolore, meglio definita come dispareunia, in quanto abbiamo ipotizzato potesse essere quella maggiormente influenzata dalla terapia LASER: sono state escluse pertanto le pazienti non sessualmente attive. Ci siamo focalizzati dunque su quelle pazienti, sessualmente attive, che alla prima seduta di trattamento riferivano dispareunia marcata causata dalla dermatosi. (Allegato 4)

La funzionalità sessuale maschile è stata valutata invece con il questionario MSHQ (Allegato 5): composto da 25 domande su molteplici aspetti della sessualità maschile, fornisce un punteggio che varia da 0 (massima compromissione) a 125 punti (condizione di normalità). E' diviso in cinque sezioni, tutte facilmente riconoscibili e ciascuna preceduta da

precise istruzioni che riguardano: funzione erettile, eiaculazione, rapporto con la/il partner, attività sessuale dell'ultimo mese e desiderio sessuale. Ciascuna domanda ottiene un punteggio da 0 (peggior situazione) a 5 (miglior situazione). In particolare, le domande 4 e 12 esplorano il grado di disagio soggettivo che le alterazioni della funzione erettile ed eiaculatoria possono rispettivamente determinare.

Per valutare al meglio l'impatto del trattamento LASER in funzione della durata di malattia, abbiamo deciso di suddividere i pazienti arruolati nello studio, sia maschi che femmine, in due sottogruppi: pazienti con lichen scleroso da più di cinque anni (gruppo GREATER) e pazienti con la dermatosi da meno di cinque anni (gruppo LESS). Tale suddivisione è stata applicata nella valutazione dei questionari DLQI, FSFI e MSHQ.

Previa firma del consenso informato, nelle pazienti di sesso femminile è stata effettuata durante la visita di arruolamento V0 una biopsia con punch 4 mm, sia per scopi di sperimentazione sia a fine diagnostico (per la diagnosi differenziale dei casi più incerti). Una seconda biopsia è stata eseguita durante la visita di follow up Vf1, per valutare eventuali modificazioni a livello istologico nelle aree trattate con il LASER frazionato. Si è deciso di effettuare la seconda biopsia in una zona cutanea adiacente alla prima per ridurre al minimo il rischio di errori dovuti al campionamento.

Lo studio ha previsto per ogni paziente arruolato tre sedute di trattamento con LASER CO2 frazionato (Pixel CO2 Alma Laser), con potenza di 10-15 W e fluensa di 20-30 mj/pixel. Il trattamento LASER è stato effettuato soltanto dopo aver applicato l'associazione di un farmaco anestetico topico (tetracaina+lidocaina+mepivacaina) in occlusione per almeno un'ora. Al termine di ogni seduta è stata applicata una crema antibiotica, da continuare a domicilio dal paziente per i successivi cinque giorni.

Tale studio è stato approvato dal Comitato Etico del Policlinico Universitario S.Orsola Malpighi in data dicembre 2017 (Lic.Las.08-2017) ed è stato condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche.

I dati ottenuti sono stati normalizzati ed analizzati con metodologia euristica.

14. RISULTATI

PAZIENTI DI SESSO FEMMINILE

Su 108 pazienti affette da LSA vulvare seguite presso la nostra Unità Operativa, soltanto 33 presentavano una forma inattiva o poco attiva della dermatosi, con una frequenza di applicazione di steroidi topici di due (o meno) volte a settimana. Di queste, 23 hanno accettato di partecipare allo studio, sospendendo pertanto la terapia topica tradizionale e sono state arruolate durante la prima visita V0.

L'età media delle pazienti arruolate risulta di 55,9 anni, di cui 19 già in menopausa, 4 in età fertile ed il 91% riferiva di essere sessualmente attiva. La durata media della patologia è di 8 anni, sebbene vi sia una importante variabilità in merito: si passava da un anno fino a 30 anni di malattia. Sei pazienti erano affette da comorbidità autoimmuni, di cui 4 da tiroidite autoimmune (prevalentemente Hashimoto), due da celiachia, una da diabete mellito 1, una da psoriasi, mentre l'ultima da epatite autoimmune.

Nessuna delle pazienti ha necessitato di uscire dallo studio durante l'intero percorso, pertanto non si sono verificati particolari eventi avversi durante il trattamento che hanno compromesso lo studio. Le pazienti, inoltre, hanno tollerato bene e senza particolare fastidio e/o dolore il trattamento LASER: ciò è stato possibile anche grazie alla terapia anestetica topica applicata prima della seduta.

La maggior parte delle donne sottoposte al trattamento (20 su 23 totali) ha lamentato nei giorni successivi eritema, fastidio e bruciore nelle zone trattate, di entità per lo più modesta e a carattere transitorio. L'applicazione di terapia antibiotica topica e creme emollienti ha permesso la completa e rapida guarigione.

Non si sono verificati eventi avversi significativi, da segnalare tuttavia la comparsa di episodi di cistite in due pazienti nei giorni seguenti le sedute LASER. Entrambe le donne riferivano in anamnesi patologica remota una storia positiva per infezioni delle basse vie urinarie recidivanti.

Si ricorda che per valutare il fattore durata della patologia, nel caso dei questionari DLQI, FSFI e MSHQ, i pazienti verranno suddivisi nei due gruppi GREATER e LESS, come già anticipato.

Qui di seguito sono riportati i punteggi del DLQI normalizzati ottenuti dalle pazienti durante lo studio (Fig. 5), l'andamento del valore medio del DLQI (Fig.6), la media e la varianza (Fig. 7).

Fig. 5

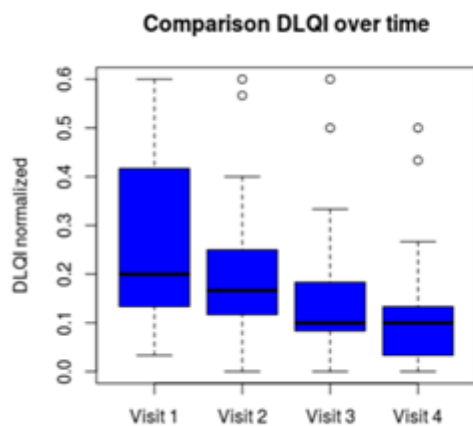
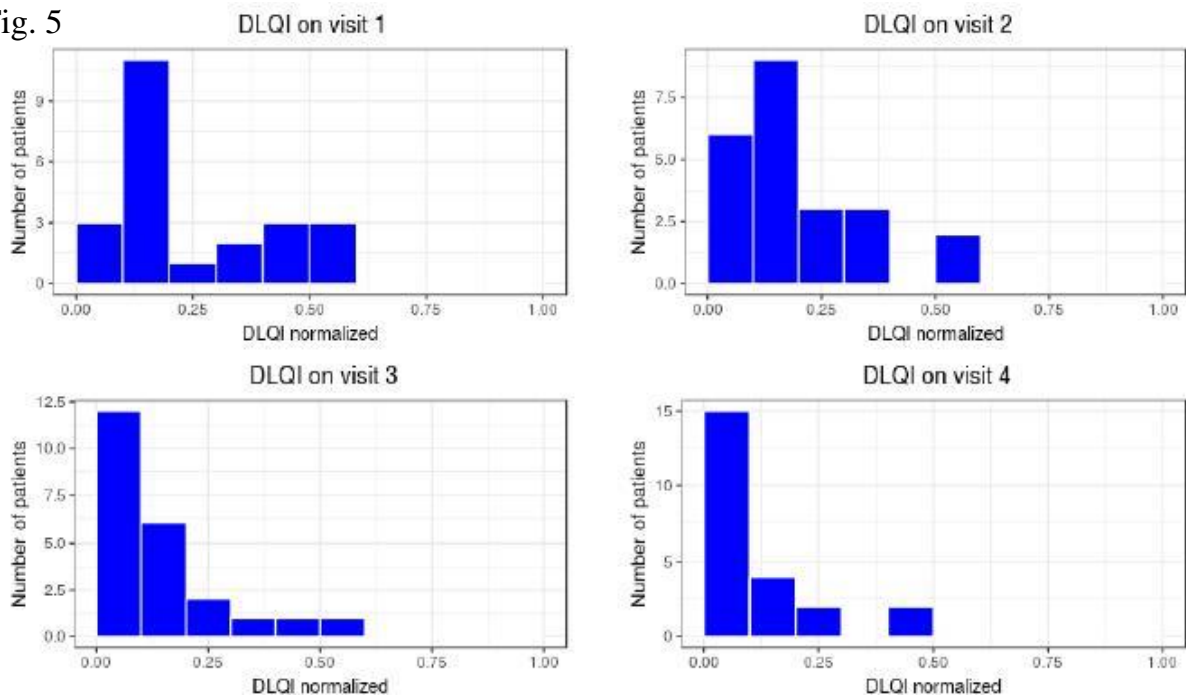


Fig.6

Tabella 1: Media e Varianza DLQI

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Media	0.2667	0.2087	0.1594	0.1203
Varianza	0.03485	0.02527	0.02303	0.01735

Fig. 7

Dai risultati ottenuti si può notare come vi sia stato un progressivo miglioramento del DLQI nel corso delle visite: partendo da un valore medio di 8 punti alla prima seduta di LASER V1, si raggiunge il valore di 6,26 a V2, fino a 4,78 a V3. Durante il follow-up, tale punteggio cala ulteriormente a 3,61 a Vf1. Si assiste inoltre ad un progressivo calo della varianza durante lo studio. Il calo progressivo degli score del DLQI e della varianza mostra come vi sia un marcato e sempre maggiore miglioramento della qualità di vita delle pazienti, soprattutto nei casi con un quadro iniziale particolarmente severo.

Suddividendo le pazienti nei gruppi GREATER e LESS, si può notare come tale tendenza risulti invariata: man mano che si procede con le sedute LASER i punteggi del DLQI calano progressivamente, così come la varianza. Possiamo supporre, dunque, che la durata della malattia non rappresenti un fattore significativo nei confronti dell'esito del trattamento. Da sottolineare, tuttavia, come nelle pazienti LESS si riscontrino punteggi nei test mediamente più elevati rispetto al gruppo GREATER, ad indicare verosimilmente una maggiore influenza della malattia sulla qualità della vita.

Di seguito sono riportati i grafici che mostrano la distribuzione media del DLQI nelle pazienti del sottogruppo GREATER, l'andamento del valore medio del DLQI (Fig. 8) e la tabella con i valori medi e rispettive varianze (Fig. 9). A seguire i corrispettivi grafici per il sottogruppo LESS. (Fig.10) (Fig. 11) (Fig. 12)

Fig. 8

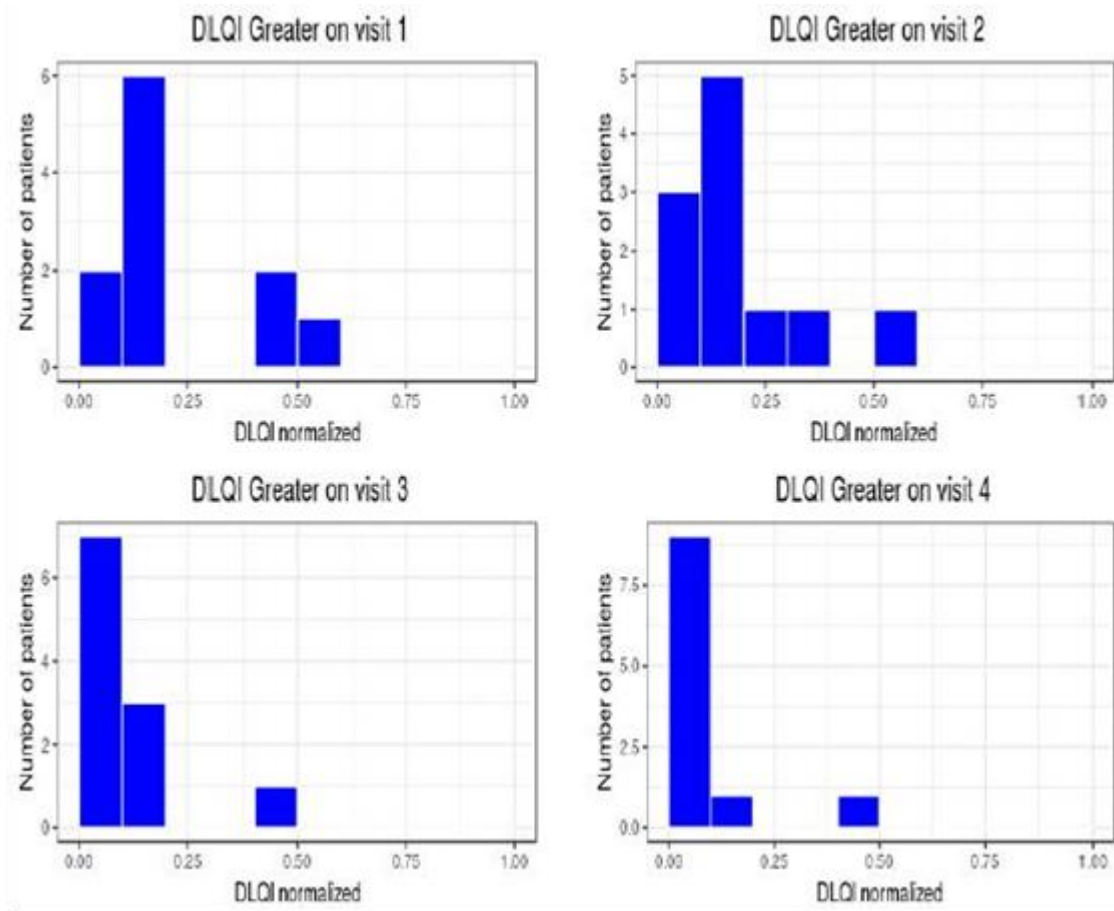
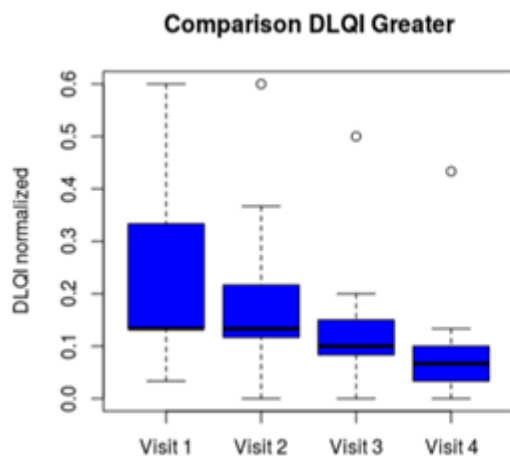


Fig. 9



	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Media	0.2333	0.1909	0.1364	0.0970
Varianza	0.03733	0.02802	0.01766	0.01410

Fig. 10

Fig. 11

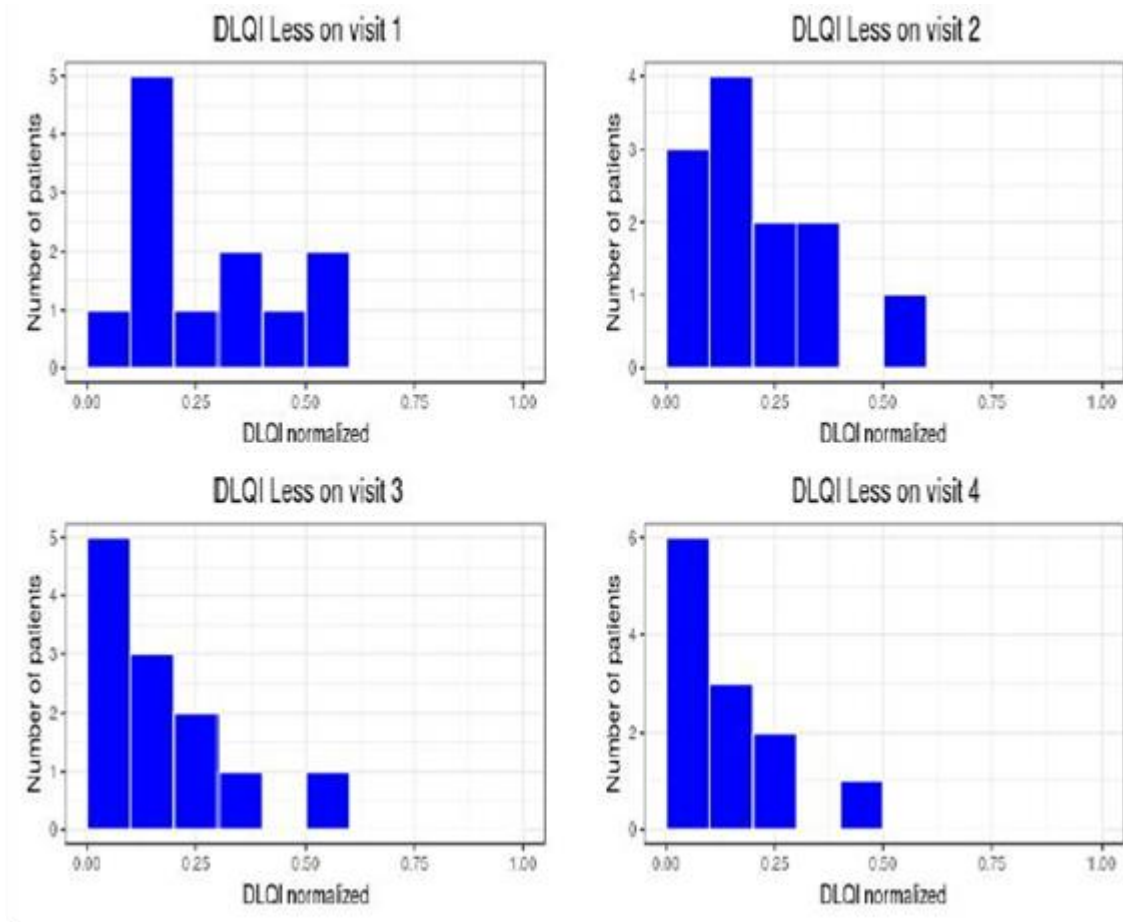
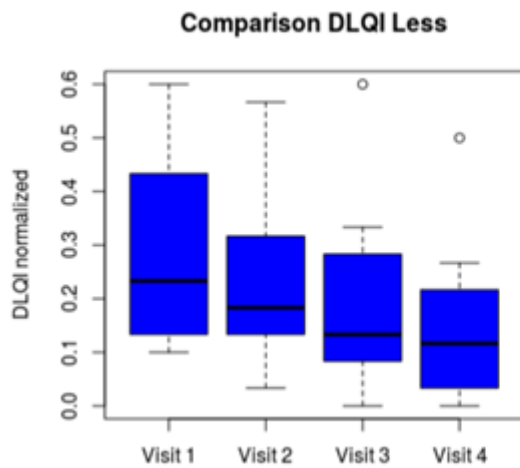


Fig. 11



	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Media	0.2972	0.2250	0.1806	0.1417
Varianza	0.03363	0.02447	0.02898	0.02083

Fig. 12

Un miglioramento, seppur non così marcato, si può notare nei punteggi del FSFI, segno che anche la funzionalità sessuale della donna migliora nel corso delle visite: si inizia in V1 con un valore medio di 11,6, che diventa 12,8 in V2, per poi salire a 14,3 in V3. Durante le visite di follow-up tale punteggio raggiunge 15,6 in Vf1. Contrariamente al DLQI, la varianza tende ad aumentare durante il trattamento, a causa probabilmente della variabilità dell'attività sessuale delle pazienti studiate. Infatti, vi sono donne che riferiscono attività nulla, alcune riprendono l'attività sessuale grazie alla minor sintomatologia percepita a livello genitale. Nessuna paziente ha interrotto la propria attività sessuale durante il percorso a causa di un peggioramento del quadro clinico.

Qui di seguito la distribuzione del punteggio del FSFI normalizzato tra le pazienti nel corso delle visite (Fig. 13), l'andamento del valore medio del FSFI (Fig.14) e la tabella con media e varianza (Fig.15).

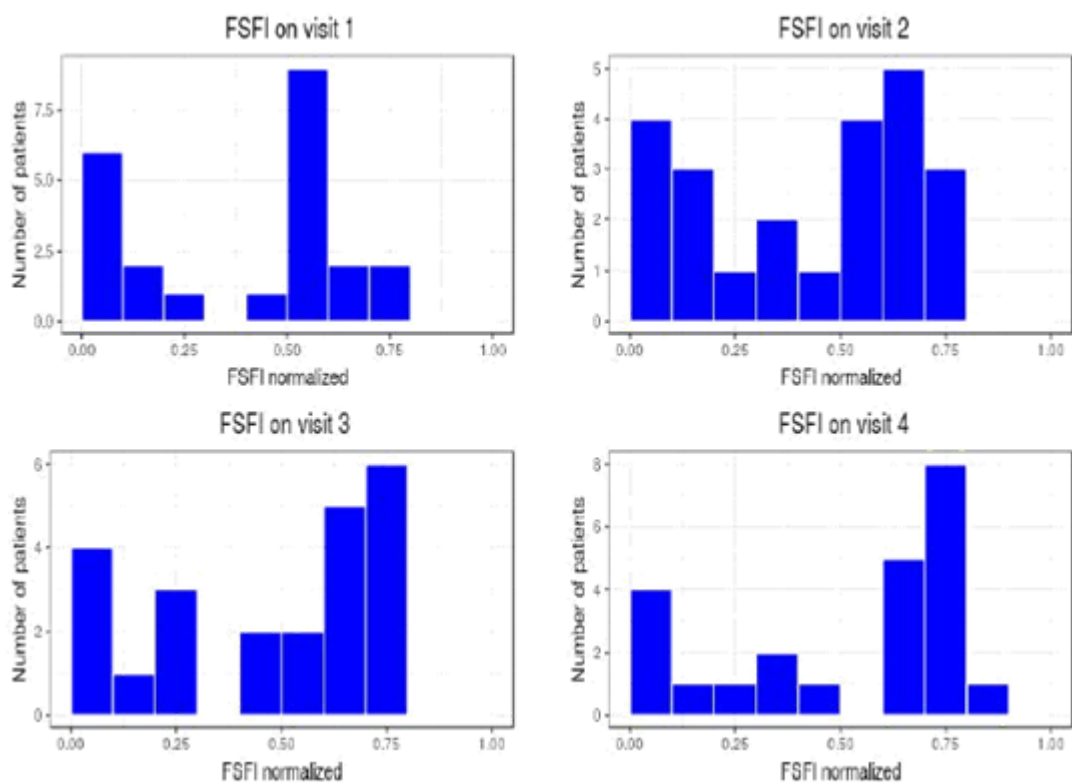


Fig. 13

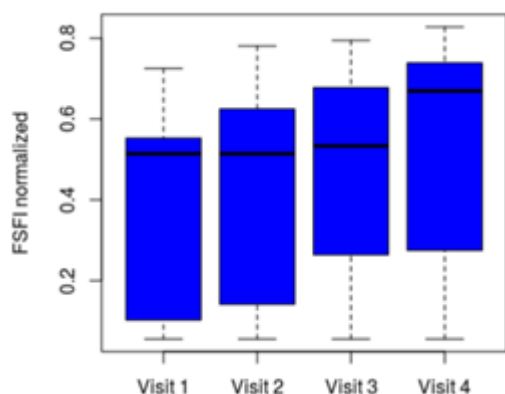


Fig.14

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Media	0.2667	0.2087	0.1594	0.1203
Varianza	0.03485	0.02527	0.02303	0.01735

Fig. 15

Ci siamo soffermati, in particolare, sulle ultime tre domande del questionario FSFI, che indagano la percezione del dolore da parte della donna durante il rapporto sessuale e su cui il trattamento LASER potrebbe aver avuto un maggiore impatto. A seguire sono riportati i punteggi normalizzati ottenuti dalle pazienti, dati dalla somma dei tre singoli score, l'andamento del valore medio nel corso delle visite (Fig.16), la media e la varianza (Fig. 17) e la distribuzione del valore normalizzato tra le pazienti (Fig. 18)

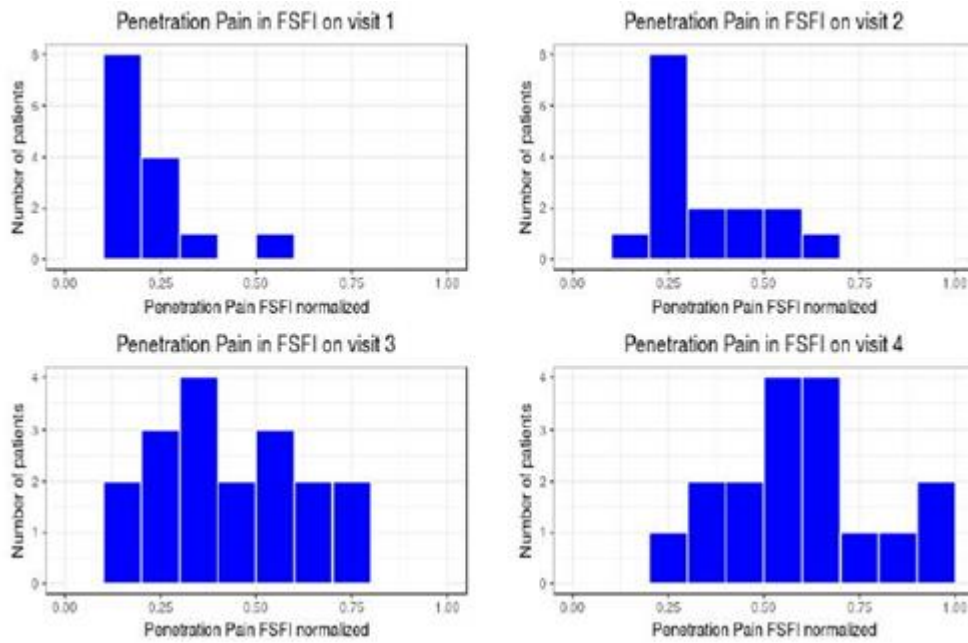


Fig. 16

Fig. 17

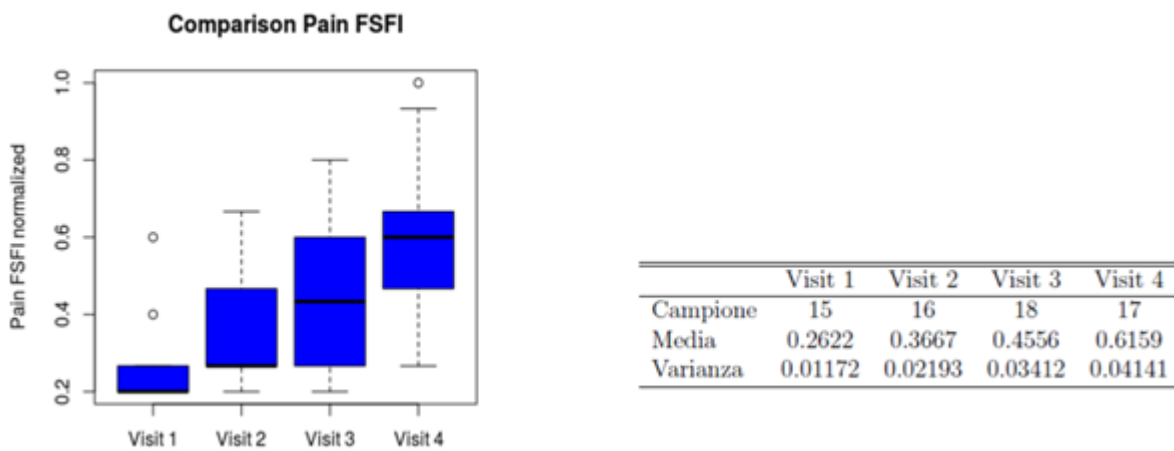
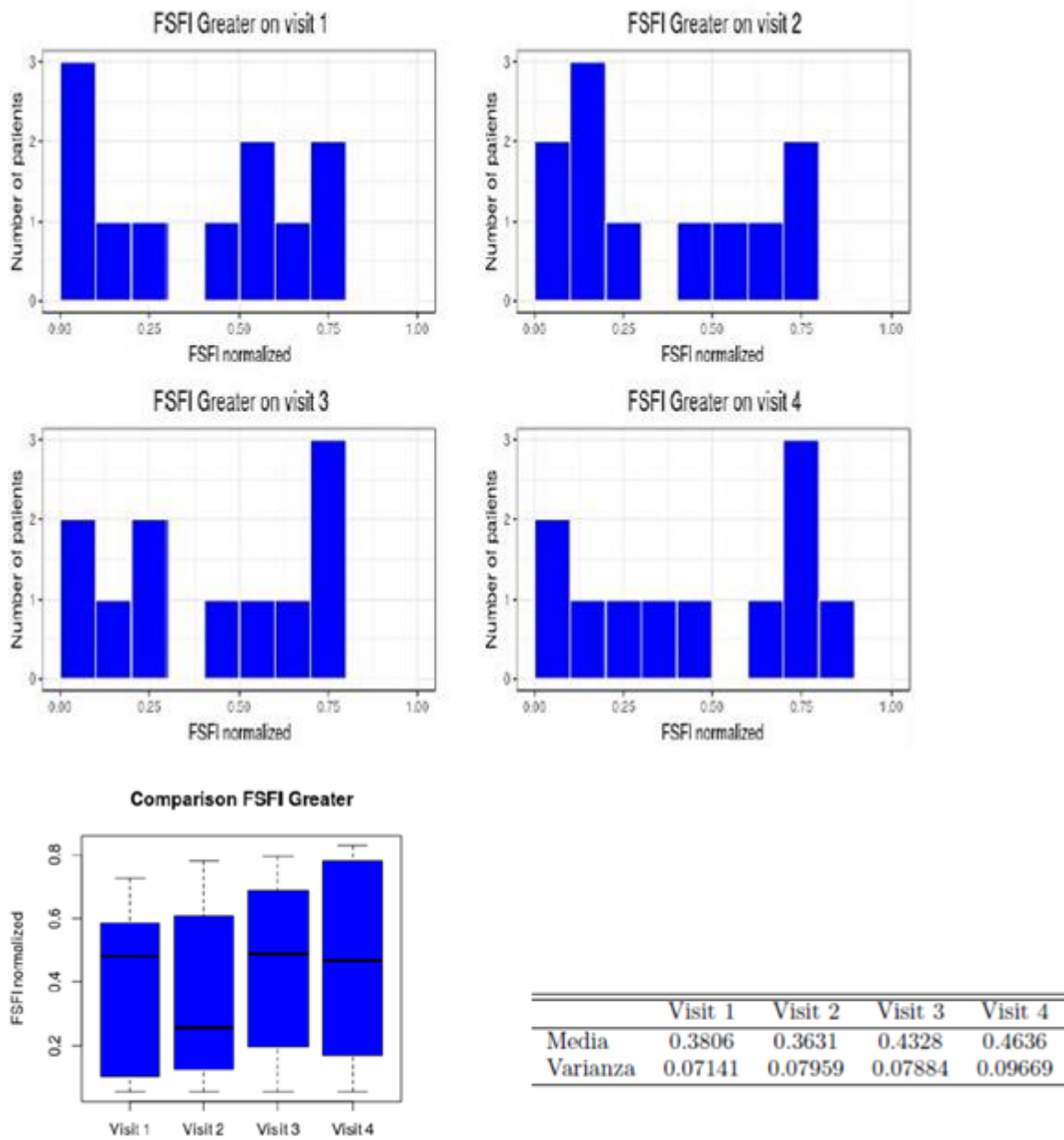


Fig. 18

Come dimostrano i grafici, man mano che si procede con le sedute LASER vi è un netto aumento degli score cumulativi, segno di un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa. Anche la varianza aumenta progressivamente: i rapporti sessuali delle pazienti arruolate migliorano contemporaneamente al calo della sintomatologia algica.

Di seguito viene invece mostrata la distribuzione del punteggio normalizzato del FSFI, il valore medio e la varianza, nei sottogruppi GREATER (Fig. 19) e LESS (Fig. 20), come già stato fatto per il DLQI.

Fig. 19



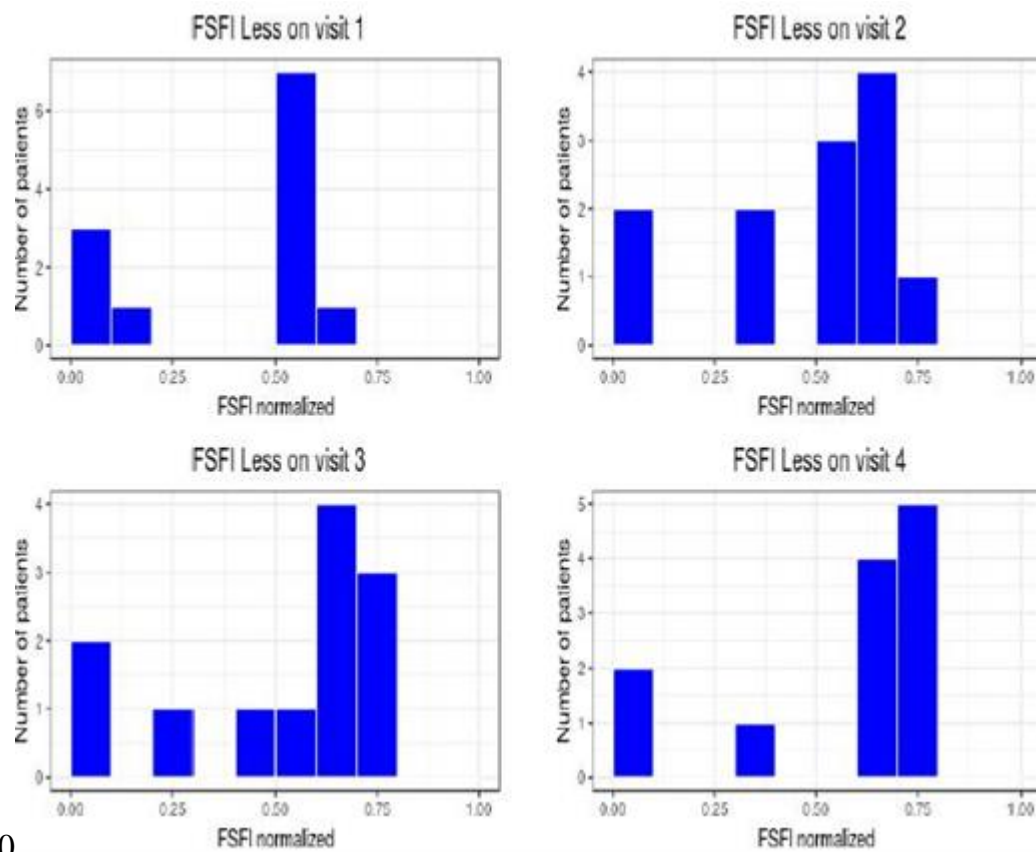
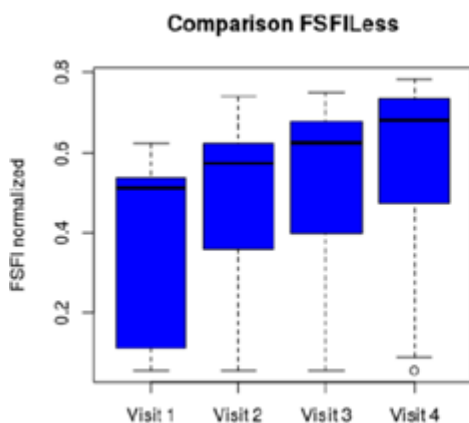


Fig. 20



	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Media	0.3926	0.4843	0.5157	0.5692
Varianza	0.05230	0.04976	0.05735	0.06657

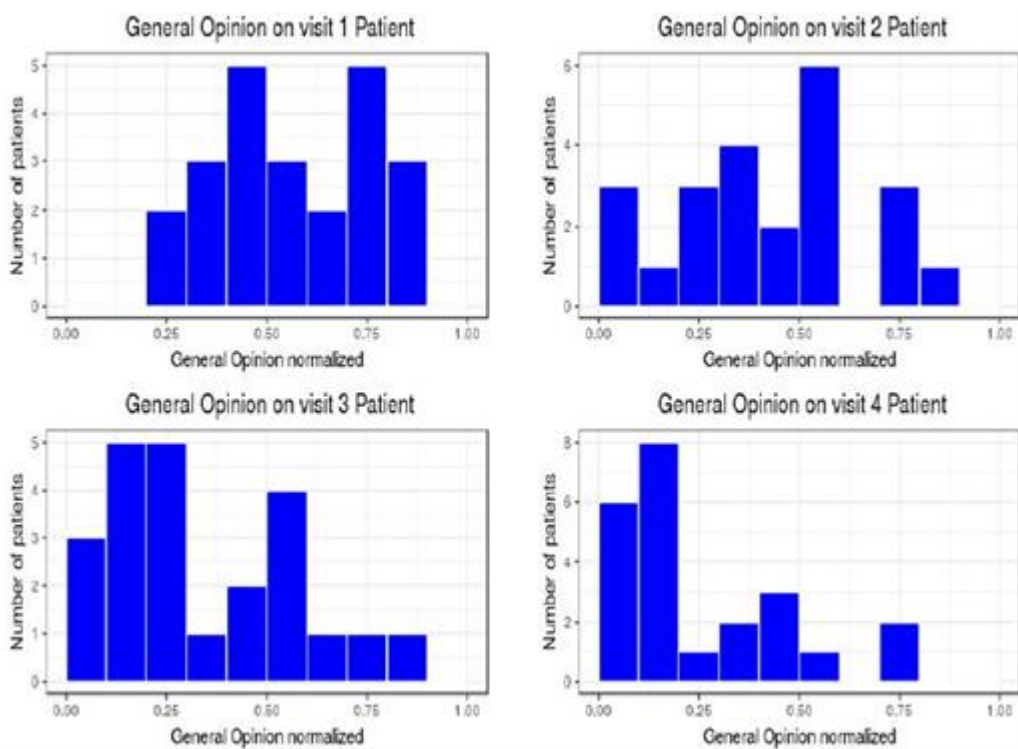
Interessante notare come l'andamento dello score di FSFI LESS sia differente rispetto a quello del gruppo GREATER e di FSFI stesso: sia l'andamento durante il corso delle sedute, sia i valori medi sono nettamente più elevati nelle pazienti con tempo di malattia inferiore. Non è possibile, a causa del numero ridotto del campione, trarre delle conclusioni certe, sebbene tali risultati consentano di ipotizzare che il trattamento LASER possa essere più efficace per quanto riguarda la funzionalità sessuale nelle pazienti affette dal lichen scleroso da minor tempo.

Abbiamo analizzato successivamente i questionari LicLas Patient Scale ed il LicLas Observer Scale.

Si è deciso di concentrare l'attenzione, fra le numerose domande, sull'opinione generale della paziente riguardo il decorso della patologia durante il trattamento. L'opinione generale è stata valutata con uno score, che va da 1 (miglior condizione possibile) fino a 10 (peggiore condizione possibile).

Qui di seguito i grafici che mostrano l'andamento dello score normalizzato dell'opinione generale (Fig 21), la media e la varianza (Fig. 22).

Fig. 21



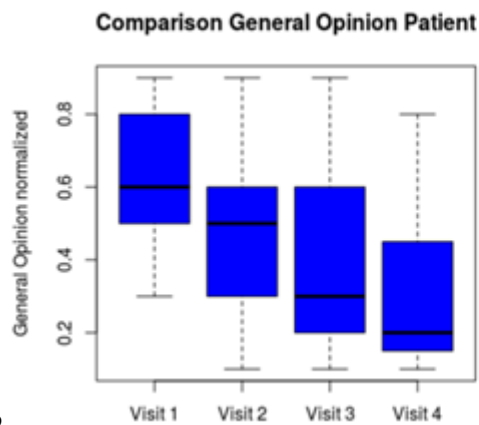


Tabella 4: Media e Varianza OGPS

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Media	0.6174	0.4739	0.3913	0.3043
Varianza	0.03787	0.05474	0.05447	0.04771

Fig. 22

Come si evince dai grafici, si può notare una marcata riduzione dei valori medi: il quadro clinico della patologia migliora significativamente e progressivamente man mano che si procede con le sedute LASER.

Un altro parametro del LicLas Patient Scale che abbiamo deciso di valutare riguarda il subset dolore.

Di seguito sono riportati i grafici che mostrano la distribuzione dello score normalizzato (Fig. 23), l'andamento del valore medio (Fig. 24) e la tabella con la media e la varianza (Fig. 25).

Fig. 23

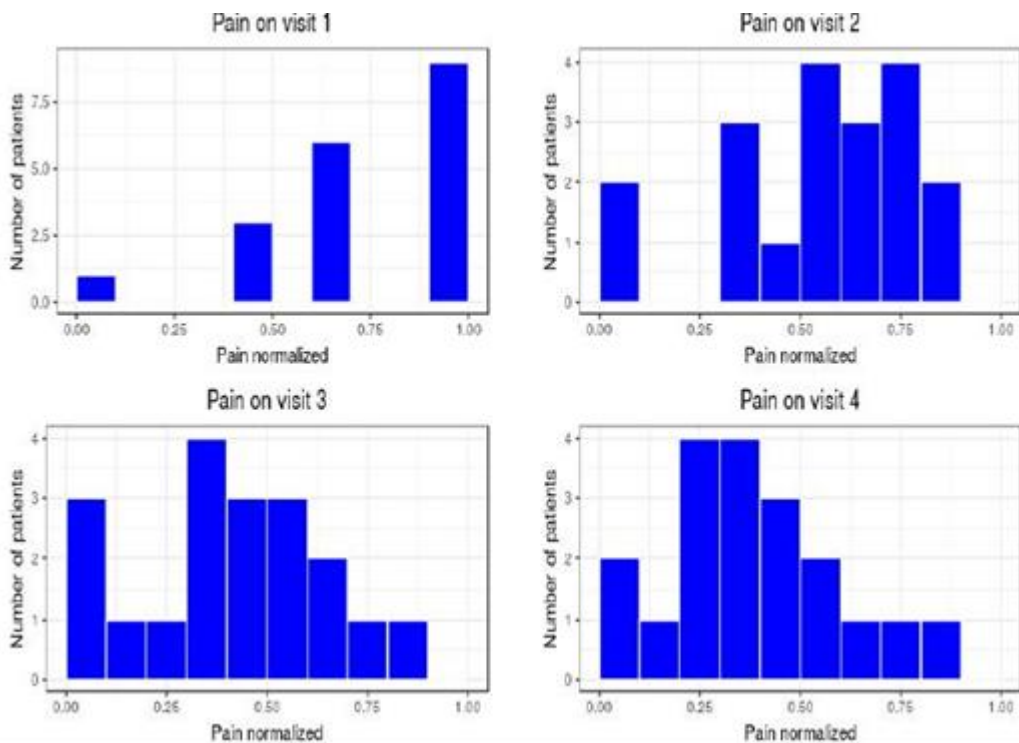


Fig. 24

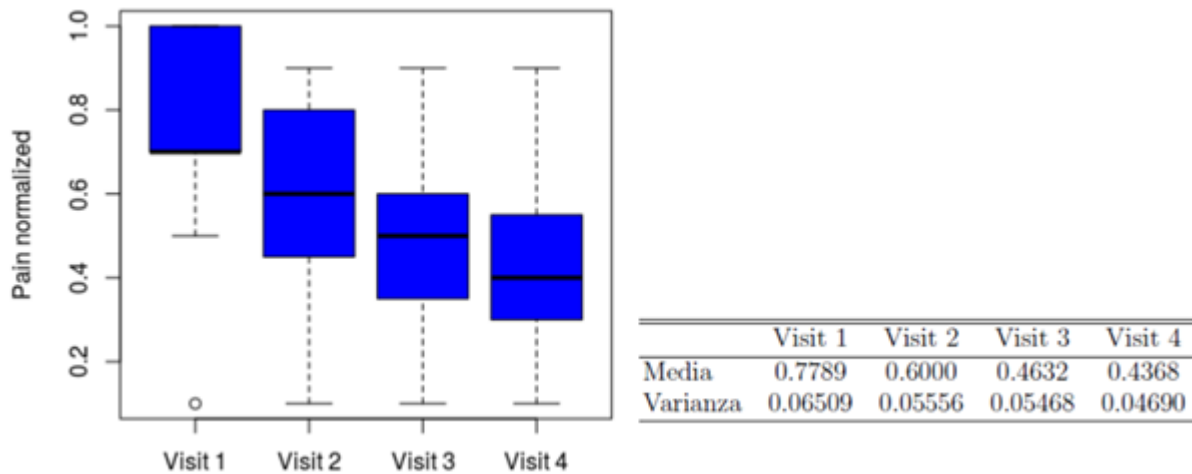


Fig. 25

Come si può osservare, vi è un netto calo dello score nel corso delle visite, ad indicare come, analogamente a quanto visto nel FSFI, si riduca significativamente la sintomatologia algica delle pazienti arruolate nello studio.

Anche per il LicLas Patient Scale, analogamente a quanto fatto in precedenza, i risultati sono stati rianalizzati nei due sottogruppi GREATER e LESS, senza però il riscontro di differenze significative.

Per valutare il LicLas Observer Scale, abbiamo deciso di prendere in considerazione il parametro opinione generale della paziente, esattamente come sopra. Si ricorda che il punteggio minimo è 1 (condizione migliore possibile), mentre 10 corrisponde al valore massimo ottenibile (peggiore condizione possibile). Di seguito i grafici che mostrano l'andamento dello score normalizzato (Fig. 26) e la tabella con media e varianza (Fig. 27).

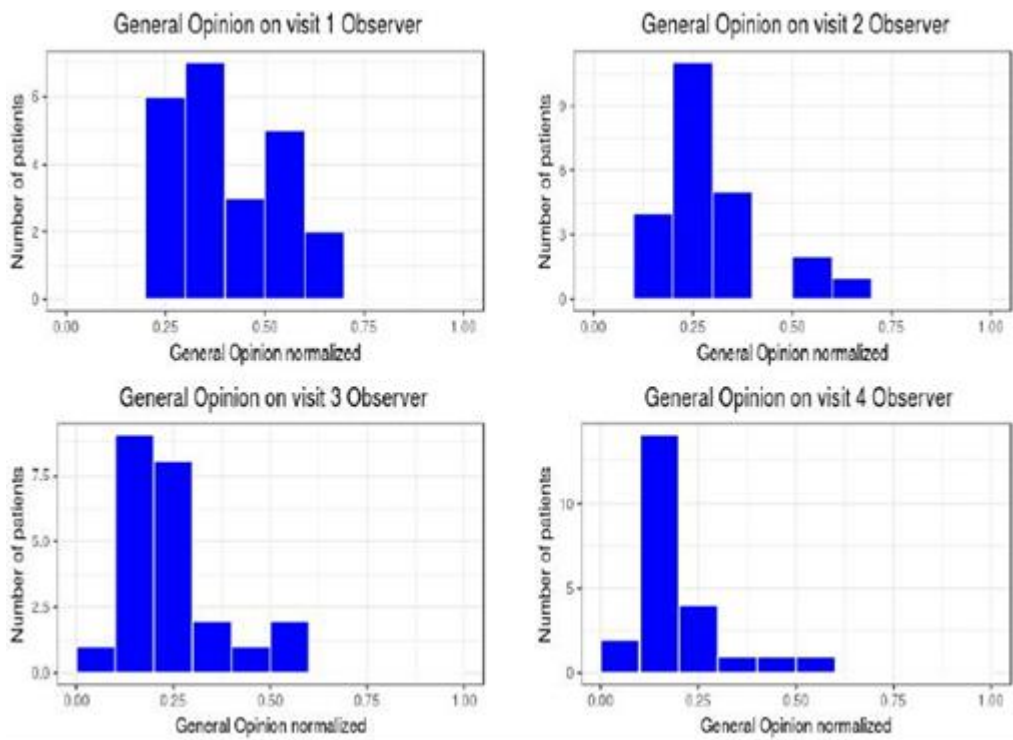


Fig. 26

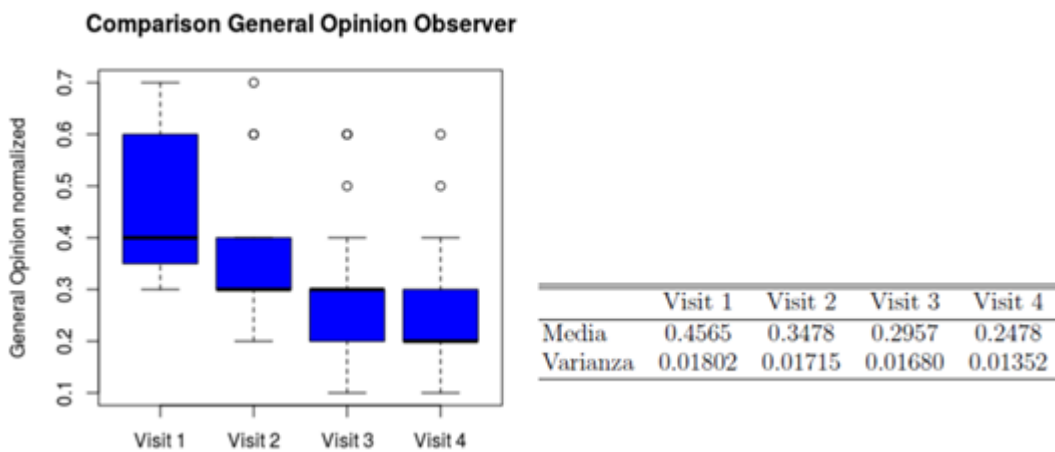


Fig. 27

Come si può osservare dai grafici sopra, si inizia con un punteggio medio di 4,56 alla prima seduta V1, 3,48 a V2 fino a 2,87 a V3. Durante il follow-up tale valore scende ulteriormente e raggiunge il punteggio medio di 2,29 a Vf1. Tali risultati mostrano come vi sia un netto miglioramento del quadro clinico, come già osservato per la funzionalità sessuale, man mano che si avanza con il trattamento LASER.

A seguire un ultimo grafico ci evidenzia come le pazienti siano indubbiamente migliorate da un punto di vista clinico, sebbene in misura lievemente ridotta rispetto alla funzionalità

sessuale: esso mostra la comparazione dello score dell'opinione generale delle pazienti tra LicLas Patient e LicLas Observer (Fig. 28).

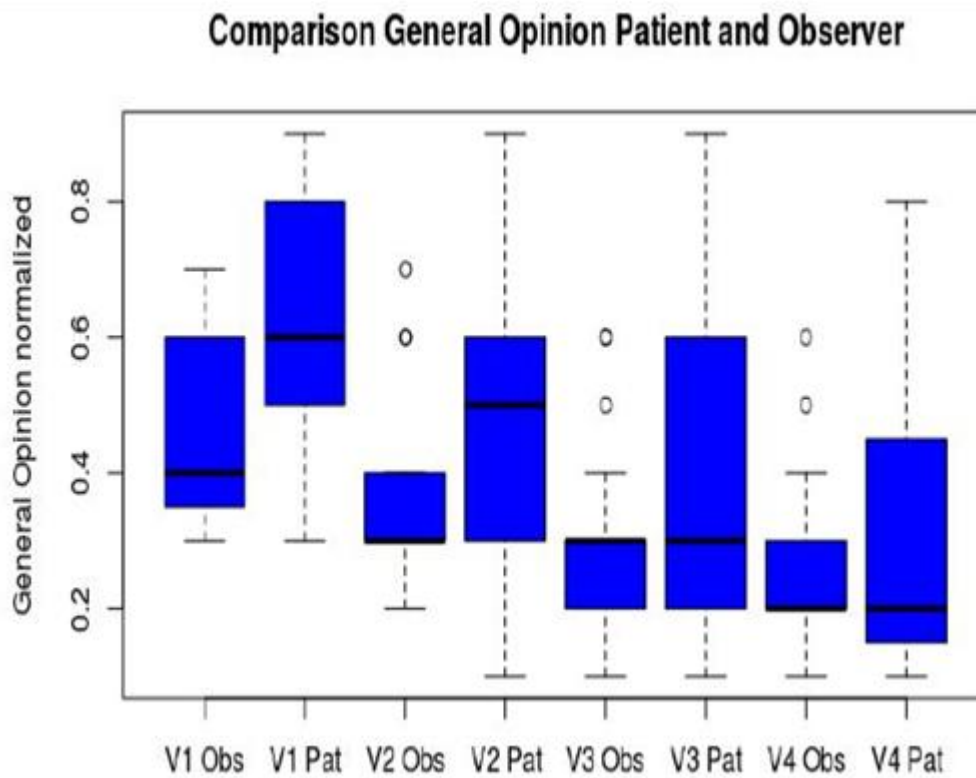


Fig. 28

PAZIENTI DI SESSO MASCHILE

Analisi statistica

Le variabili continue sono state sintetizzate come $\text{media} \pm \text{Deviazione Standard}$, mediana e *range*.

Avendo misure ripetute per lo stesso pazienti ed una bassa numerosità, è stato utilizzato il test di Friedman per campioni correlati per valutare le variazioni del punteggio delle scale in ogni momento di rilevazione.

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software IBM SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Il livello di significatività per tutti i test è stato posto a $p < 0,05$.

Risultati

Sono stati arruolati 10 uomini (età media: $51,5 \pm 11,7$; range: 35-73 anni), con una durata media della malattia di $5,4 \pm 3,5$ anni (mediana: 5 anni; range: 2-12 anni).

A causa delle dimensioni ridotte del campione viene utilizzato un approccio non parametrico. Il trattamento laser CO2 frazionale ha migliorato i punteggi di tutte le scale dal *baseline* a Vf1 (tabella 1; figure 1-2-3-4).

I punteggi della scala *DLQI* sono diminuiti significativamente da T1 a T3 ($11,2 \pm 5,5$ contro $4,9 \pm 3,6$; $p=0,015$), da V1 a Vf1 ($11,2 \pm 5,5$ contro $4,3 \pm 3,6$; $p<0,001$). C'è anche una significativa riduzione dei punteggi DLQI tra T2-T4 ($p=0,047$) e tra T2-T5 ($p=0,001$).

I punteggi della scala *MSHQ* sono migliorati significativamente da V1 a Vf1 ($94,3 \pm 20,1$ contro $107,3 \pm 15,9$; $p=0,047$). C'è stato anche un aumento significativo dei punteggi tra V2 e Vf1 ($p<0,001$) e tra V3 e Vf1 ($p=0,019$).

Per quanto riguarda la scala del paziente *MenLas*, i punteggi sono diminuiti significativamente tra il *baseline* e Vf1 ($29,5 \pm 6,4$ contro $15 \pm 4,9$; $p=0,019$) e tra V2 e Vf1 ($27,7 \pm 12,2$ contro $13,1 \pm 1,9$; $p=0,001$).

I punteggi della scala dell'osservatore *MenLas* hanno mostrato una tendenza significativamente decrescente da V1 a V3 ($13,6 \pm 4,5$ contro $8,3 \pm 2,6$; $p = 0,030$), e a Vf1 ($13,6 \pm 4,5$ vs. $6 \pm 2,7$; $p = 0,001$). C'è stata anche una riduzione significativa da V2 a Vf1 ($10,7 \pm 4,1$ contro $4,4 \pm 1,4$; $p = 0,001$).

Nella tabella 1 sono inoltre sintetizzati i punteggi (media \pm DS, mediana e range) delle scale del paziente e dell'osservatore *MenLas* per ciascun *item*.

Table 1 – Mean \pm SD, median and range of scales scores over time for the entire sample (n=10).

Scale scores	V1 (baseline)		V 2		V 3		Vf1	
	<i>Media</i>		<i>Media</i>		<i>Media</i>		<i>Media</i>	
	<i>Mean</i> \pm <i>SD</i>	<i>n</i> [<i>range</i>]	<i>Mean</i> \pm <i>SD</i>	<i>n</i> [<i>range</i>]	<i>Mean</i> \pm <i>SD</i>	<i>n</i> [<i>range</i>]	<i>Mean</i> \pm <i>SD</i>	<i>n</i> [<i>range</i>]
DLQI	11.2 \pm 5.5	12 [2;20]	7.4 \pm 4.1	7 [1;16]	4.9 \pm 3.6	4 [0;13]	4.3 \pm 3.6	28 [0;13]
MSHQ	94.3 \pm 20.1	101 [43-112]	97 \pm 18.2	103 [62-116]	102.2 \pm 15.7	105 [76-121]	107.3 \pm 15.9	110 [80-124]
MenLas Patient	29.5 \pm 6.4	28 [22-40]	27.7 \pm 1.2	30 [8-50]	20.1 \pm 6.3	20 [13-34]	15 \pm 4.9	15 [6-26]
<i>Burning</i>	5.2 \pm 1.6	5 [3-8]	4.5 \pm 2.5	5 [1-8]	2.9 \pm 1.4	3 [1-6]	2.3 \pm 1.1	3 [1-4]
<i>Itching</i>	5.3 \pm 2.4	6 [1-8]	4.3 \pm 2.6	4 [1-8]	3.3 \pm 1.3	4 [1-5]	2.2 \pm 0.8	2 [1-3]
<i>Soreness</i>	5.4 \pm 2.4	6 [1-9]	4.1 \pm 2.8	3 [1-9]	2 \pm 1.2	2 [1-5]	1.8 \pm 1	2 [1-4]
<i>Uncomfortable</i>	6 \pm 2.2	7 [2-9]	4.5 \pm 2.9	5 [1-9]	2.7 \pm 1.6	3 [1-6]	2.3 \pm 1.2	2 [1-4]
<i>Alteration of skin/mucosa</i>	2.3 \pm 1.9	2 [1-7]	6.3 \pm 2.6	8 [1-9]	6.4 \pm 2.8	7 [1-10]	4.4 \pm 2.2	4 [1-8]
<i>General</i>	5.3 \pm 1.5	5 [3-8]	4 \pm 2.6	4 [1-6]	2.8 \pm 1.3	3 [1-7]	2 \pm 0.9	2 [1-4]

<i>opinion</i>	4		10]	8			
MenLas	13.6±4	14 [6-	10.7±4	12 [4-	8.3±2.	9 [3-	6 [3-
Observer	.5	20]	.1	16]	6	12]	6±2.7
<i>Degree of</i>							
<i>reduced</i>	5.6±1.	6 [3-8]	4.4±1.	5 [1-7]	3.4±1.	3 [1-6]	2.4±1.
<i>tissue</i>	8		9		4		5
<i>elasticity</i>							2 [1-6]
<i>Atrophy</i>	4.5±1.	5 [2-6]	4±1.2	5 [2-5]	3.1±1.	3 [1-5]	2.2±1.
	2				2		2 [1-5]
<i>Fissures</i>	3.5±2.	3 [1-8]	2.3±1.	2 [1-5]	1.8±1	2 [1-4]	1.4±0.
	1		4				7
							1 [1-3]

Fig. 29 – Mean (SD) DLQI scores over time overall.

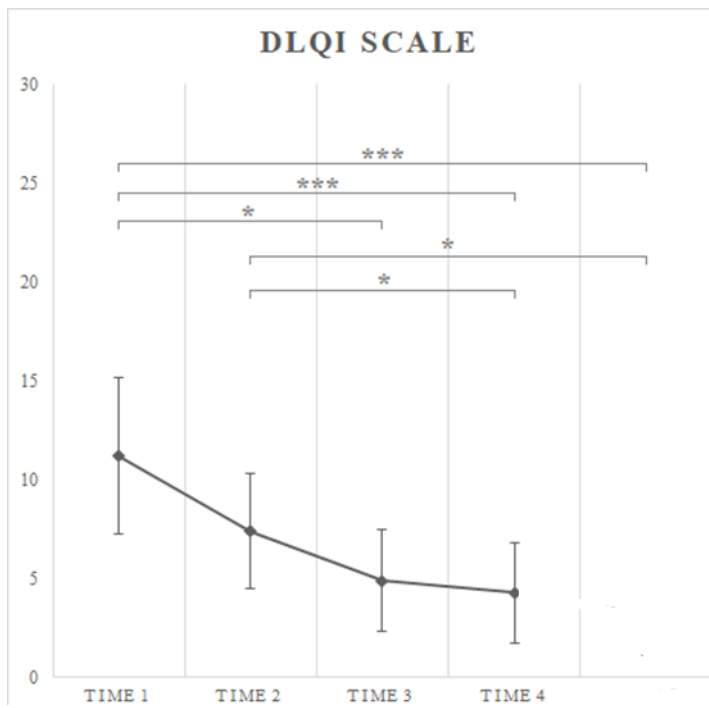


Fig. 30 – Mean (SD) MSHQ scores over time overall.

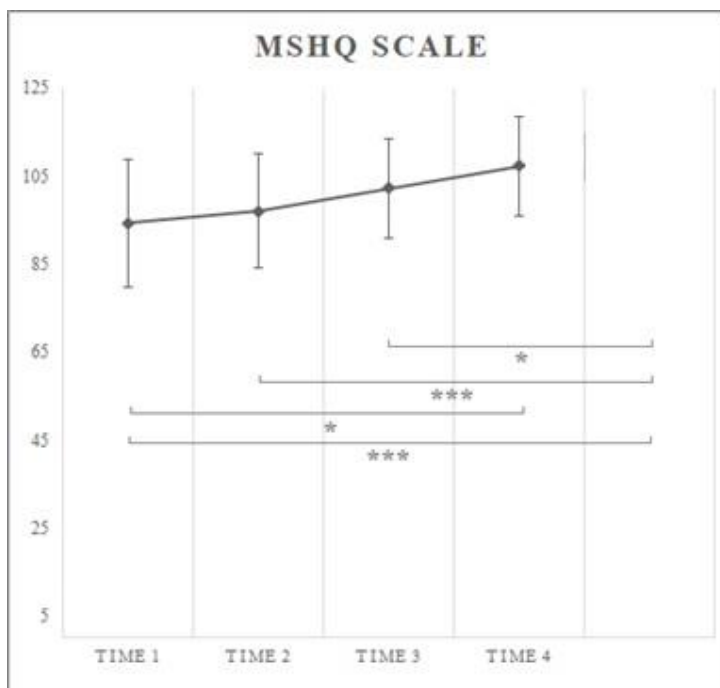


Fig. 31 – Mean (SD) MenLas Patient scores over time overall.

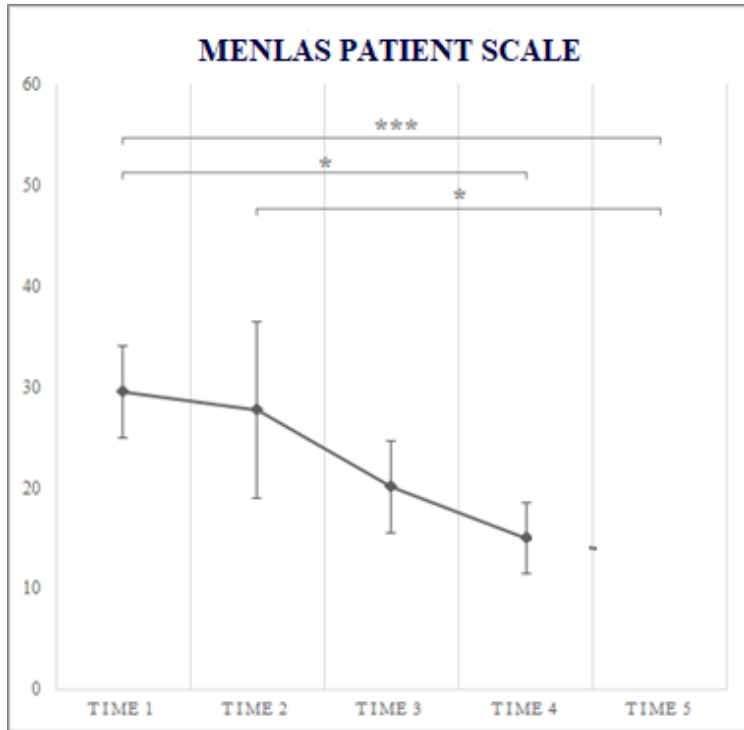
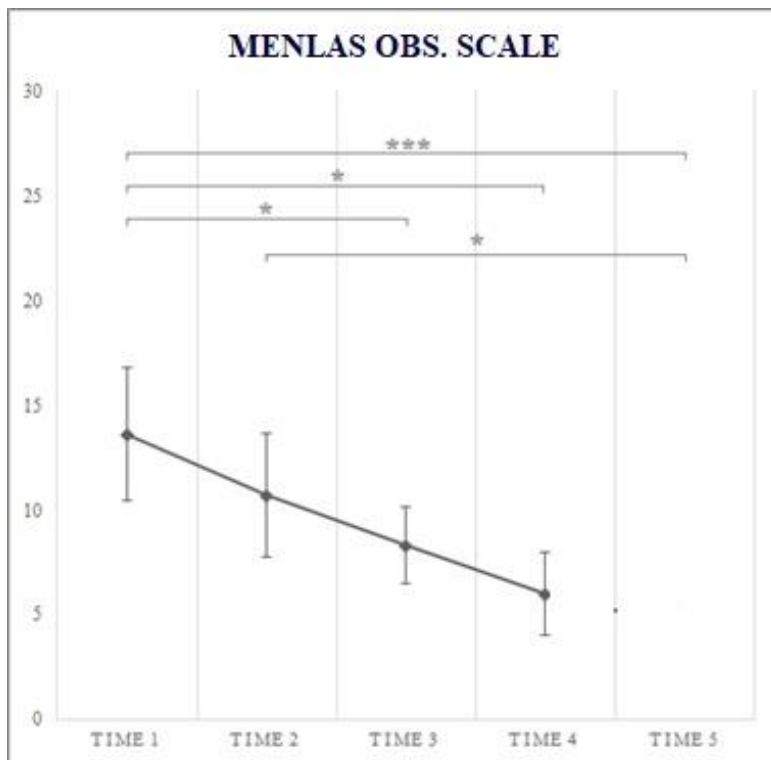


Fig. 32 Mean (SD) MenLas Observer scores over time overall.



15. ESAME ISTOLOGICO

Sono stati confrontati i campioni bioptici prelevati alla visita di screening ed alla visita di follow-up.

I risultati sono variabili: in circa la metà dei casi si è osservata una riduzione dei segni tipici del LSA, con ispessimento mucosale ed una riduzione dell'infiltrato linfocitario, mentre nei rimanenti si è osservato un aumento dello stesso. Da rilevare che non abbiamo trovato correlazioni tra variazioni della clinica e dell'istologia, spesso una clinica ed una sintomatologia in netto miglioramento mostravano un quadro istologico poco variato. Di seguito documentazione fotografica dell'esame istologico della paziente 6 alla visita di screening (Fig. 33, Fig. 34) ed al primo follow-up (Fig.35, Fig.36).

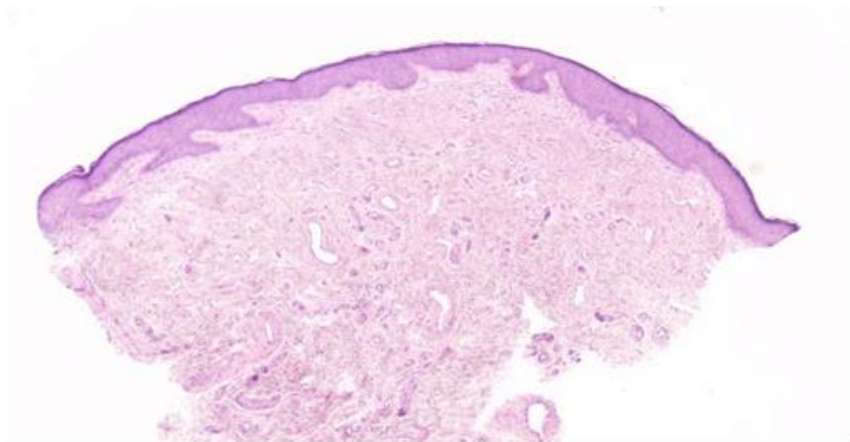


Fig. 33

Fig. 34

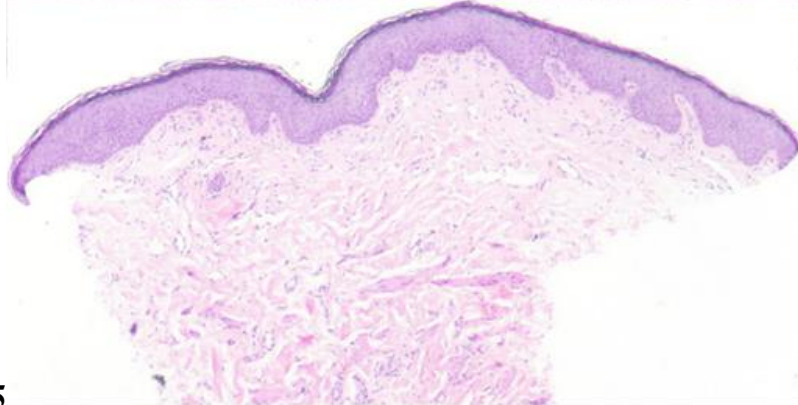
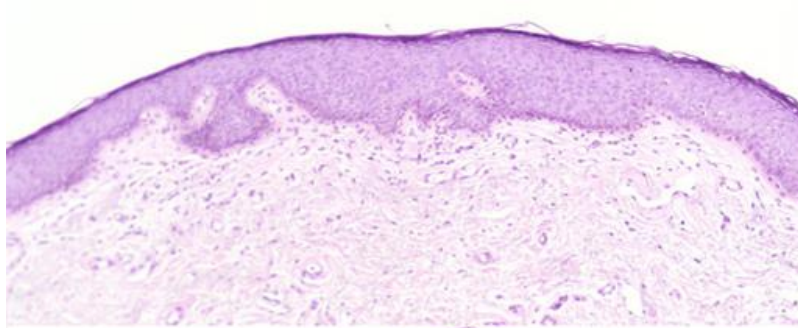


Fig. 35

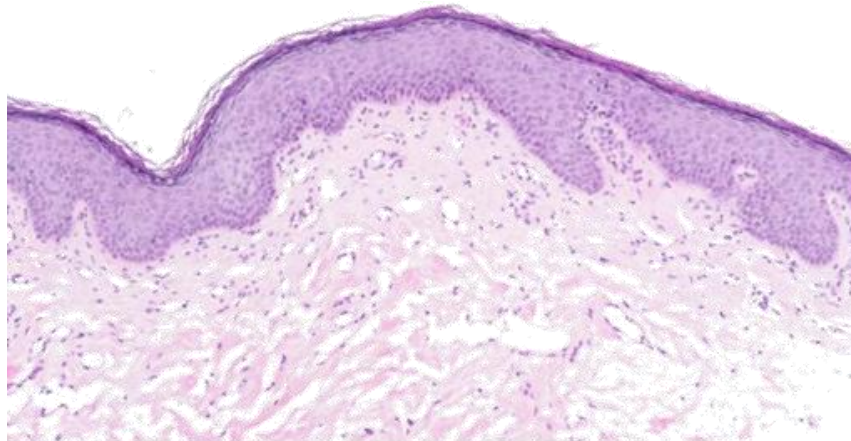


Fig. 36

16. DOCUMENTAZIONE FOTOGRAFICA

Le foto scattate prima di ogni trattamento mostrano nella maggior parte dei casi un lievissimo miglioramento del quadro clinico. Da rilevare come non si evidenzino riattivazioni della patologia di base o effetti avversi secondari al trattamento

effettuato. E' necessario puntualizzare tuttavia che la sola immagine fotografica non permette di valutare appieno la clinica: minimi miglioramenti fotografici spesso corrispondono ad un netto aumento dell'elasticità dei tessuti, obiettivabile esclusivamente mediante visita.

Di seguito la documentazione fotografica della paziente 1 dalla prima visita al follow-up (Fig. 37), e del paziente 3 prima (Fig 38), durante (Fig 39) e dopo (Fig 40) la prima seduta.

Fig. 37





Fig. 38



Fig. 39



Fig. 40

17. DISCUSSIONE

Sebbene il campione, da noi analizzato, non sia numericamente così ampio da rappresentare l'intera popolazione affetta da LSA, possiamo trarre alcune considerazioni dai risultati ottenuti.

Anche in questo caso abbiamo deciso di iniziare dalle pazienti di sesso femminile.

Innanzitutto, il campione, seppur ridotto, sembra rappresentare verosimilmente la popolazione affetta dalla dermatosi, in particolare per l'età media (circa 55 anni) e per la prevalenza di comorbidità autoimmuni. Si ricorda che quasi la metà delle pazienti arruolate nello studio presenta almeno una patologia autoimmune associata, inoltre nella maggioranza dei casi si tratta di disfunzioni tiroidee. Tali evidenze corrispondono infatti a quanto già presente in letteratura.

E' importante sottolineare che nessuna delle pazienti sottoposte al trattamento ha riferito la comparsa di eventi avversi significativi, sia nel breve che nel lungo termine. Il trattamento LASER è stato tollerato dalle pazienti in misura ottimale, con un minimo discomfort nei giorni successivi le sedute, in genere ben gestito a domicilio con la terapia topica prescritta. Non sono stati osservati episodi di riacutizzazioni da Herpes Simplex Genitale, così come nessuna paziente ha riferito la comparsa di esiti cicatriziali post trattamento.

Non sono stati registrati inoltre casi di recidiva di malattia nelle pazienti durante il corso del trattamento, né la necessità di iniziare o riprendere la terapia steroidea tradizionale per eventuali esacerbazioni. Tutte le pazienti durante lo studio hanno applicato soltanto terapie emollienti nelle aree trattate.

I risultati più incoraggianti sono stati raggiunti con il questionario DLQI: si è osservato infatti un marcato e progressivo calo dello score nel corso delle sedute, segno di un significativo ed importante miglioramento della qualità di vita delle pazienti. Sebbene il lichen scleroso sia una patologia quasi esclusivamente a carico degli organi genitali (possibile ma rara è la forma extragenitale, non presente nel nostro campione), determina una compromissione della qualità della vita notevole e non trascurabile. Tutte le pazienti hanno riferito un netto miglioramento, indipendentemente dall'età e dalla durata di malattia, eccezion fatta per tre soli casi in cui la condizione è rimasta sostanzialmente immutata.

Per quanta riguarda invece la funzionalità sessuale delle pazienti, i punteggi del FSFI mostrano un miglioramento che, seppur presente, risulta meno marcato rispetto al DLQI. Tutto ciò è spiegabile e comprensibile se si tiene conto del campione estremamente eterogeneo che abbiamo riguardo la sessualità: ci sono pazienti infatti non più sessualmente attive da diverso tempo per cause estranee al lichen scleroso e che, pertanto, ottengono punteggi molto bassi al questionario (e che non migliorano con l'avanzare del trattamento).

Se tuttavia ci soffermiamo sull'analisi degli score ottenuti dalle pazienti sessualmente attive, si può notare come vi sia un netto miglioramento dello stesso. Due pazienti nel corso delle sedute hanno peraltro riferito di aver ripreso l'attività sessuale dopo diverso tempo, a causa della persistente sintomatologia dolorosa a livello genitale. Sicuramente il fattore dolore (dispareunia), indagato dal test è quello che ha risentito maggiormente, ed in positivo, del trattamento: la maggior parte delle pazienti mostra infatti un deciso calo della sintomatologia algica durante il rapporto, che va a favorire l'attività sessuale della stessa. In realtà, il test FSFI ci ha permesso di osservare un miglioramento globale della sessualità della donna, in quanto anche gli altri aspetti indagati, quali eccitazione, desiderio, lubrificazione e soddisfazione sessuale sono decisamente migliorati. Non è difficile dunque comprendere come tutto ciò abbia portato ad un aumento e frequenza dell'attività sessuale di tali donne: se diminuiscono il disagio e la preoccupazione durante il rapporto, ciò consente alla donna di vivere la propria sessualità appieno e più serenamente.

Anche il quadro clinico del LSA mostra miglioramenti significativi: sia il LicLas Patient sia il LicLas Observer hanno riscontrato infatti risultati incoraggianti.

Se nel LicLas Patient le pazienti presentavano score iniziali piuttosto elevati, ma eterogenei, (indice di una sintomatologia presente e poco tollerata), man mano che si procede con il trattamento, tali punteggi si riducono progressivamente, segno di un miglioramento della sintomatologia. Soltanto un numero ridotto di pazienti non ha riscontrato cambiamenti significativi o addirittura alcun miglioramento: sono per lo

più pazienti che partivano con punteggi molto elevati e per cui il trattamento LASER in monoterapia potrebbe non essere sufficiente a controllare il quadro clinico.

Il LicLas Observer ha mostrato un andamento simile, con score che diminuiscono progressivamente, ad indicare dunque il miglioramento oggettivo anche dei segni clinici osservabili del lichen scleroso. Malgrado ciò, tali questionari ci hanno permesso di constatare che, talvolta, non vi è corrispondenza fra quadro clinico osservato e sintomatologia riferita dalla paziente: non di rado quadri clinici molto simili hanno determinato nelle pazienti quadri sintomatologici molto differenti, e dunque compromissioni della qualità di vita altrettanto differenti. Tutto ciò va a ribadire l'importanza del rapporto medico-paziente, del dialogo e dell'ascolto alla base di tale rapporto: soltanto il paziente può riferire qual è la gravità del quadro, l'ascolto e la comprensione saranno fondamentali per impostare poi il corretto iter terapeutico, specie in patologie che, come il lichen scleroso, presentano una componente psicologica non trascurabile.

Inoltre, dai risultati dei test è emerso che, mentre nel LicLas Patient gli score tendono a migliorare progressivamente, nel LicLas Observer invece si osserva un arresto dopo la terza seduta di LASER. L'ipotesi più probabile suggerisce che, una volta terminate le tre sedute, i segni clinici osservabili tendono a stabilizzarsi senza migliorare ulteriormente, al contrario per la paziente continuare il percorso delle visite di follow-up con lo specialista determina un miglioramento del quadro sintomatologico (effetto placebo).

Particolarmente interessante è il confronto fra i due campioni istologici: nella maggior parte dei casi non si è riscontrata una correlazione tra istologia e quadro clinico. Se dal punto di vista clinico la paziente mostrava miglioramenti significativi, all'istologia non vi sono stati altrettanti modificazioni. In qualche caso si è osservato per altro un aumento dell'infiltrato linfocitario, segno di un peggioramento all'istologia. Per quanto il secondo prelievo sia stato eseguito adiacente al primo, non sarà mai sovrapponibile per evitare di alterare i processi cicatriziali del precedente, pertanto le

due biopsie potrebbero aver analizzato due zone mucose con attività diverse fin dal principio. Tutto ciò potrebbe spiegare la discordanza di tali risultati. Per quanto riguarda invece i casi di aumento istologico dell'infiltrato linfocitario, abbiamo ipotizzato che ciò possa essere dovuto al trattamento LASER e al possibile effetto antinfiammatorio dello stesso. Essendo soltanto nostre ipotesi, tali evidenze necessitano indubbiamente di ulteriori studi ed approfondimenti.

Per quanto riguarda la controparte maschile, la numerosità del campione è ancora più ridotta e, pertanto, meno rappresentativa della popolazione maschile affetta da LSA. I risultati ottenuti nei questionari ricalcano in genere quelli descritti in precedenza sulle pazienti donne.

Analogamente a quanto osservato nelle donne, nessun paziente ha mostrato una recidiva di malattia, né la necessità di ricorrere nuovamente alla terapia steroidea topica. Non sono stati riscontrati inoltre effetti avversi significativi, sia a breve che a lungo termine. Anche i pazienti di sesso maschile hanno tollerato in buona misura il trattamento, senza mostrare particolare discomfort o disagio nei giorni successivi, in ogni caso se presenti si sono rivelati facilmente gestibili dalla terapia topica. Non si sono verificate inoltre limitazioni sulla vita quotidiana.

Il miglioramento del DLQI appare evidente e deciso, in particolar modo dall'ultima seduta LASER V3: la riduzione degli score corrisponde ad un netto miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Inoltre, anche gli uomini affetti da lichen scleroso ritengono la dermatosi una patologia particolarmente impattante la quotidianità, sebbene in misura lievemente minore rispetto alla controparte femminile. Infatti, nella quasi totalità dei casi, in V1 si sono registrati valori di partenza più bassi rispetto alle pazienti donne. Nessun paziente ha mostrato un peggioramento dello score né la permanenza di una condizione immutata: tutti i pazienti sono migliorati, seppur in modo variabile.

Risultati ancora più positivi sono stati riscontrati nel MSHQ, mostrando un significativo ed incoraggiante miglioramento della funzionalità sessuale dei pazienti arruolati. Tralasciando i pazienti sessualmente inattivi, in tutti gli altri si è registrato un miglioramento in tutte le aree della sessualità maschile: desiderio, erezione, eiaculazione, orgasmo e soddisfazione sessuale, con punteggi nettamente più elevati a partire dalla seconda seduta di trattamento. Soltanto due pazienti non hanno mostrato outcome così evidenti, in contrasto con la clinica che invece è migliorata anche per questi ultimi.

Anche il miglioramento del MenLas Patient appare significativo: pur partendo con score elevati in diversi casi, tutti i pazienti progressivamente mostrano valori in diminuzione, segno di una progressiva ed importante riduzione della sintomatologia. Sono soltanto due i pazienti che hanno riscontrato un peggioramento del quadro, in particolare fra la seconda e la terza di seduta di laser (in concomitanza peraltro di punteggi nettamente più bassi del MSHQ rispetto alla media del campione). Malgrado ciò, entrambi i pazienti sono migliorati nettamente e con una importante risoluzione della sintomatologia nel corso delle visite successive.

Il questionario MenLas Observer mostra un andamento sovrapponibile al MenLas Patient, con valori inizialmente elevati (ma eterogenei), che decrescono progressivamente nel corso delle sedute e delle visite di follow-up. Da sottolineare che i miglioramenti più significativi si osservano a partire dalla terza seduta LASER nella quasi totalità dei casi. Tali risultati si presentano in netto contrasto con quelli osservati nelle pazienti di sesso femminile: se nelle donne si registrava un appiattimento del LicLas Observer a partire dalla visita V3, al contrario gli uomini tendono a migliorare durante tutto il corso dello studio e, in particolare, a partire da V3.

Miglioramenti costanti ed oggettivabili, in entrambi i sessi, sono mostrati dalla documentazione fotografica: il limite importante di tale strumentazione risiede nel fatto che alcuni aspetti fondamentali della patologia non sono così facilmente visibili, come l'acquisto di elasticità e riduzione della stenosi. Si ribadisce pertanto ed ancora

una volta l'importanza e l'imprescindibilità dell'esame obiettivo in corso di visita, che consente di valutare in toto i segni (e relativi miglioramenti) della patologia. In ogni caso il confronto fotografico ci ha permesso di avere un metro di paragone quanto più oggettivo possibile.

E' necessario, infine, ribadire la presenza di alcuni "punti deboli" dello studio, quali la mancanza di un gruppo di controllo, la scarsa numerosità del campione e l'arruolamento di pazienti con un quadro clinico poco attivo. Sono necessari senza dubbio ulteriori studi ed approfondimenti per meglio comprendere il ruolo terapeutico della laserterapia nel LSA.

18. CONCLUSIONI

Al termine del nostro studio, possiamo affermare che il trattamento con laser CO2 frazionato del LSA si è dimostrato efficace nel controllo della sintomatologia e nel miglioramento del quadro clinico osservato, sia per i pazienti di sesso maschile che femminile.

Innanzitutto, da ribadire che, in entrambi i sessi, non si sono verificate riesacerbazioni significative della dermatosi e pertanto, non è stato necessario da parte di alcun (o alcuna) paziente ricorrere alla terapia tradizionale steroidea durante l'intero svolgimento dello studio.

I trattamenti LASER sono stati in genere ben tollerati, con un minimo disagio nei giorni successivi, in ogni caso facilmente gestibile dalla terapia topica prescritta dal clinico. Non sono stati segnalati significativi eventi avversi sia a breve che a lungo termine, né esiti cicatriziali post trattamento.

In particolare, nelle pazienti di sesso femminile il risultato più incoraggiante riguarda il miglioramento sensibile della qualità di vita, raggiunto nella quasi totalità dei casi. La maggior parte delle pazienti ha inoltre riscontrato una netta diminuzione della sintomatologia (soprattutto dolorosa), così come del quadro clinico: tali miglioramenti hanno permesso alle pazienti di riprendere e vivere più serenamente le proprie vite affettive e relazionali, nonché sessuali; queste ultime non di rado sospese da tempo a causa della patologia.

Anche nei pazienti di sesso maschile l'andamento è pressoché sovrapponibile: il trattamento LASER frazionato ha portato non solo ad un miglioramento della qualità di vita, ma anche (ed in particolare) della funzionalità sessuale, ed in generale della vita relazionale e sessuale di tali pazienti. Riduzione della sintomatologia e miglioramento del quadro clinico sono stati ottenuti nella quasi totalità dei casi.

E' interessante notare come gli stessi benefici siano stati raggiunti da pazienti con durata di malattia differente: la laser terapia si è dimostrata efficace indipendentemente da variabili come la durata di malattia e l'età.

Malgrado tutto ciò, sono necessari ulteriori studi ed approfondimenti sul ruolo e sulle potenzialità della laser terapia nel trattamento del lichen scleroso: interessante sarà valutare l'eventuale associazione terapeutica con terapia steroidea topica, o seguire nel tempo con più lunghi follow-up i pazienti sottoposti al trattamento. Si tratta di spunti che ci auguriamo possano diventare la base da cui partire in un prossimo futuro.

19. BIBLIOGRAFIA

1. Tran, D. A., Tan, X., Macri, C. J., Goldstein, A. T. & Fu, S. W. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci* **15**, 1429–1439 (2019).
2. Smith, Y. R. & Haefner, H. K. Vulvar lichen sclerosus : pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol* **5**, 105–125 (2004).
3. Kirtschig, G. Lichen Sclerosus-Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Arztebl Int* **113**, 337–343 (2016).
4. Berkeley, C. & Bonney, V. LEUCOPLAKIC VULVITIS AND ITS RELATION TO KRAUROSIS VULVAE AND CARCINOMA VULVAE. *Br Med J* **2**, 1739–1744 (1909).
5. Leibovitz, null, Kaplun, null, Saposhnicov, null & Habet, null. Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. *Arch Gerontol Geriatr* **31**, 1–4 (2000).
6. Kizer, W. S., Prarie, T. & Morey, A. F. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South. Med. J.* **96**, 9–11 (2003).
7. Powell, J. J. & Wojnarowska, F. Lichen sclerosus. *Lancet* **353**, 1777–1783 (1999).
8. Kreuter, A. *et al.* Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm. Venereol.* **93**, 238–241 (2013).
9. Kyriakis, K. P. *et al.* Gender and age prevalence distributions of morphea en plaque and anogenital lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **21**, 825–826 (2007).

10. Chi, C.-C. *et al.* Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev* CD008240 (2011). doi:10.1002/14651858.CD008240.pub2
11. Shankar, K. R. & Rickwood, A. M. The incidence of phimosis in boys. *BJU Int.* **84**, 101–102 (1999).
12. Powell, J. & Wojnarowska, F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J. Am. Acad. Dermatol.* **44**, 803–806 (2001).
13. Edmonds, E. V. J. *et al.* Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **26**, 730–737 (2012).
14. Wallace, H. J. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* **57**, 9–30 (1971).
15. Bleeker, M. C. G., Visser, P. J., Overbeek, L. I. H., van Beurden, M. & Berkhof, J. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **25**, 1224–1230 (2016).
16. Cooper, S. M., Gao, X.-H., Powell, J. J. & Wojnarowska, F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol* **140**, 702–706 (2004).
17. Fistarol, S. K. & Itin, P. H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol* **14**, 27–47 (2013).
18. Sherman, V. *et al.* The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **24**, 1031–1034 (2010).

19. Powell, J., Wojnarowska, F., Winsey, S., Marren, P. & Welsh, K. Lichen sclerosis premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br. J. Dermatol.* **142**, 481–484 (2000).
20. Marren, P. *et al.* The association between lichen sclerosis and antigens of the HLA system. *Br. J. Dermatol.* **132**, 197–203 (1995).
21. Lipscombe, T. K., Wayte, J., Wojnarowska, F., Marren, P. & Luzzi, G. A study of clinical and aetiological factors and possible associations of lichen sclerosis in males. *Australas. J. Dermatol.* **38**, 132–136 (1997).
22. Sentürk, N. *et al.* Coexistence of HLA-B*08 and HLA-B*18 in four siblings with Lichen sclerosis. *Dermatology (Basel)* **208**, 64–66 (2004).
23. Aslanian, F. M. N. P. *et al.* HLA markers in familial Lichen sclerosis. *J Dtsch Dermatol Ges* **4**, 842–847 (2006).
24. Gao, X.-H. *et al.* The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosis in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosis, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosis. *J. Invest. Dermatol.* **125**, 895–899 (2005).
25. Goolamali, S. K., Barnes, E. W., Irvine, W. J. & Shuster, S. Organ-specific antibodies in patients with lichen sclerosis. *Br Med J* **4**, 78–79 (1974).
26. Guarneri, F., Giuffrida, R., Di Bari, F., Cannavò, S. P. & Benvenga, S. Thyroid Autoimmunity and Lichen. *Front Endocrinol (Lausanne)* **8**, 146 (2017).

27. Kantere, D., Alvergren, G., Gillstedt, M., Pujol-Calderon, F. & Tunbäck, P. Clinical Features, Complications and Autoimmunity in Male Lichen Sclerosus. *Acta Derm. Venereol.* **97**, 365–369 (2017).
28. Harrington, C. I. & Dunsmore, I. R. An investigation into the incidence of autoimmune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br. J. Dermatol.* **104**, 563–566 (1981).
29. Cooper, S. M., 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* **144**, 1432–1435 (2008).
30. Azurdia, R. M. *et al.* Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br. J. Dermatol.* **140**, 79–83 (1999).
31. Kirtschig, G. *et al.* Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **29**, e1-43 (2015).
32. Bjekić, M., Šipetić, S. & Marinković, J. Risk factors for genital lichen sclerosus in men. *Br. J. Dermatol.* **164**, 325–329 (2011).
33. Oyama, N. *et al.* Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* **362**, 118–123 (2003).
34. Baldo, M. *et al.* T cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **24**, 186–190 (2010).

35. Gambichler, T. *et al.* Occurrence of circulating anti-bullous pemphigoid antibodies in patients with lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **25**, 369–370 (2011).
36. Howard, A., Dean, D., Cooper, S., Kirtshig, G. & Wojnarowska, F. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Australas. J. Dermatol.* **45**, 12–15 (2004).
37. Haidopoulos, D., Bakolas, G. & Michala, L. Turner syndrome: don't forget the vulva. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* **2016**, (2016).
38. Friedrich, E. G. & Kalra, P. S. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus, and the effect of topical testosterone. *N. Engl. J. Med.* **310**, 488–491 (1984).
39. Carlson, J. A. & Murphy, M. Androgen receptors and lichen sclerosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* **43**, 559–560 (2000).
40. Clifton, M. M., Garner, I. B., Kohler, S. & Smoller, B. R. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosus: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **41**, 43–46 (1999).
41. Baldo, M., Ali, I. & Wojnarowska, F. The contribution of drugs to lichen sclerosus. *Clin. Exp. Dermatol.* **39**, 234 (2014).
42. Vieira-Baptista, P., Lima-Silva, J., Cavaco-Gomes, J., Beires, J. & Martinez-de-Oliveira, J. What differentiates symptomatic from asymptomatic women with lichen sclerosus? *Gynecol. Obstet. Invest.* **79**, 263–268 (2015).

43. Bunker, C. B. Male genital lichen sclerosus and tacrolimus. *Br. J. Dermatol.* **157**, 1079–1080 (2007).
44. Higgins, C. A. & Cruickshank, M. E. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus. *J Obstet Gynaecol* **32**, 271–275 (2012).
45. Todd, P., Halpern, S., Kirby, J. & Pembroke, A. Lichen sclerosus and the Köbner phenomenon. *Clin. Exp. Dermatol.* **19**, 262–263 (1994).
46. Warrington, S. A. & de San Lazaro, C. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. *Arch. Dis. Child.* **75**, 512–516 (1996).
47. Neill, S. M., Tatnall, F. M., Cox, N. H. & British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br. J. Dermatol.* **147**, 640–649 (2002).
48. Lee, A., Bradford, J. & Fischer, G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol* **151**, 1061–1067 (2015).
49. Pérez-López, F. R. & Vieira-Baptista, P. Lichen sclerosus in women: a review. *Climacteric* **20**, 339–347 (2017).
50. Goldstein, A. T. & Burrows, L. J. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **196**, 126.e1–4 (2007).
51. Thorstensen, K. A. & Birenbaum, D. L. Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus, and lichen simplex chronicus. *J Midwifery Womens Health* **57**, 260–275 (2012).

52. Nerantzoulis, I., Grigoriadis, T. & Michala, L. Genital lichen sclerosis in childhood and adolescence—a retrospective case series of 15 patients: early diagnosis is crucial to avoid long-term sequelae. *Eur. J. Pediatr.* **176**, 1429–1432 (2017).
53. Jensen, L. S. & Bygum, A. Childhood lichen sclerosis is a rare but important diagnosis. *Dan Med J* **59**, A4424 (2012).
54. Lewis, F. M. *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018. *Br. J. Dermatol.* **178**, 839–853 (2018).
55. Virgili, A. *et al.* Gender differences in genital lichen sclerosis. *G Ital Dermatol Venereol* (2018). doi:10.23736/S0392-0488.17.05819-9
56. Depasquale, I., Park, A. J. & Bracka, A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int.* **86**, 459–465 (2000).
57. Aynaud, O., Piron, D. & Casanova, J. M. Incidence of preputial lichen sclerosis in adults: histologic study of circumcision specimens. *J. Am. Acad. Dermatol.* **41**, 923–926 (1999).
58. Uemura, S., Hutson, J. M., Woodward, A. A., Kelly, J. H. & Chow, C. W. Balanitis xerotica obliterans with urethral stricture after hypospadias repair. *Pediatr. Surg. Int.* **16**, 144–145 (2000).
59. Yardley, I. E., Cosgrove, C. & Lambert, A. W. Paediatric preputial pathology: are we circumcising enough? *Ann R Coll Surg Engl* **89**, 62–65 (2007).
60. Chalmers, R. J., Burton, P. A., Bennett, R. F., Goring, C. C. & Smith, P. J. Lichen sclerosis et atrophicus. A common and distinctive cause of phimosis in boys. *Arch Dermatol* **120**, 1025–1027 (1984).

61. Murphy, R. Lichen sclerosus. *Dermatol Clin* **28**, 707–715 (2010).
62. Funaro, D. Lichen sclerosus: a review and practical approach. *Dermatol Ther* **17**, 28–37 (2004).
63. Errichetti, E. & Stinco, G. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatol Ther (Heidelb)* **6**, 471–507 (2016).
64. Errichetti, E., Lallas, A., Apalla, Z., Di Stefani, A. & Stinco, G. Dermoscopy of Morphea and Cutaneous Lichen Sclerosus: Clinicopathological Correlation Study and Comparative Analysis. *Dermatology (Basel)* **233**, 462–470 (2017).
65. Borghi, A., Corazza, M., Minghetti, S., Bianchini, E. & Virgili, A. Dermoscopic Features of Vulvar Lichen Sclerosus in the Setting of a Prospective Cohort of Patients: New Observations. *Dermatology (Basel)* **232**, 71–77 (2016).
66. Lacarrubba, F., Pellacani, G., Verzì, A. E., Pippione, M. & Micali, G. Extragenital lichen sclerosus: clinical, dermoscopic, confocal microscopy and histologic correlations. *J. Am. Acad. Dermatol.* **72**, S50-52 (2015).
67. Regauer, S., Liegl, B. & Reich, O. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathology* **47**, 340–347 (2005).
68. Regauer, S., Liegl, B., Reich, O., Pickel, H. & Beham-Schmid, C. [Vulvar lichen sclerosus. The importance of early clinical and histological diagnosis]. *Hautarzt* **55**, 158–164 (2004).
69. Carlson, J. A., Lamb, P., Malfetano, J., Ambros, R. A. & Mihm, M. C. Clinicopathologic comparison of vulvar and extragenital lichen sclerosus: histologic

- variants, evolving lesions, and etiology of 141 cases. *Mod. Pathol.* **11**, 844–854 (1998).
70. Slater, D. N. & Wagner, B. E. Early vulvar lichen sclerosis: a histopathological challenge. *Histopathology* **50**, 388–389; author reply 389-391 (2007).
71. Ball, S. B. & Wojnarowska, F. Vulvar dermatoses: lichen sclerosis, lichen planus, and vulval dermatitis/lichen simplex chronicus. *Semin Cutan Med Surg* **17**, 182–188 (1998).
72. Moyal-Barracco, M. & Wendling, J. Vulvar dermatosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **28**, 946–958 (2014).
73. Dennin, M. H., Stein, S. L. & Rosenblatt, A. E. Vitiligoid variant of lichen sclerosis in young girls with darker skin types. *Pediatr Dermatol* **35**, 198–201 (2018).
74. Attili, V. R. & Attili, S. K. Acral Vitiligo and Lichen Sclerosis - Association or a Distinct Pattern?: A Clinical and Histopathological Review of 15 Cases. *Indian J Dermatol* **60**, 519 (2015).
75. Khosravi, H., Siegel, M. P., Van Voorhees, A. S. & Merola, J. F. Treatment of Inverse/Intertriginous Psoriasis: Updated Guidelines from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Drugs Dermatol* **16**, 760–766 (2017).
76. van der Linden, M. *et al.* Paget disease of the vulva. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **101**, 60–74 (2016).
77. Ito, T., Kaku-Ito, Y. & Furue, M. The diagnosis and management of extramammary Paget's disease. *Expert Rev Anticancer Ther* **18**, 543–553 (2018).

78. Murrell, D. F. *et al.* Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. *J. Am. Acad. Dermatol.* **72**, 168–174 (2015).
79. Chan, L. S. *et al.* The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* **138**, 370–379 (2002).
80. Bacon, J. L. The Menopausal Transition. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* **44**, 285–296 (2017).
81. Dayal, S. & Sahu, P. Zoon balanitis: A comprehensive review. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* **37**, 129–138 (2016).
82. Andreassi, L. & Bilenchi, R. Non-infectious inflammatory genital lesions. *Clin. Dermatol.* **32**, 307–314 (2014).
83. Bradford, J. & Fischer, G. Long-term management of vulval lichen sclerosus in adult women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **50**, 148–152 (2010).
84. Osterberg, E. C. *et al.* Current Practice Patterns Among Members of the American Urological Association for Male Genitourinary Lichen Sclerosus. *Urology* **92**, 127–131 (2016).
85. Mangera, A., Osman, N. & Chapple, C. Evaluation and management of anterior urethral stricture disease. *F1000Res* **5**, (2016).
86. Jones, R. W. *et al.* Clinically identifying women with vulvar lichen sclerosus at increased risk of squamous cell carcinoma: a case-control study. *J Reprod Med* **49**, 808–811 (2004).

87. Hagedorn, M., Golüke, T. & Mall, G. [Lichen sclerosus and squamous cell carcinoma of the vulva]. *J Dtsch Dermatol Ges* **1**, 864–868 (2003).
88. Chiesa-Vottero, A., Dvoretzky, P. M. & Hart, W. R. Histopathologic study of thin vulvar squamous cell carcinomas and associated cutaneous lesions: a correlative study of 48 tumors in 44 patients with analysis of adjacent vulvar intraepithelial neoplasia types and lichen sclerosus. *Am. J. Surg. Pathol.* **30**, 310–318 (2006).
89. Halonen, P. *et al.* Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int. J. Cancer* **140**, 1998–2002 (2017).
90. Micali, G., Nasca, M. R. & Innocenzi, D. Lichen sclerosus of the glans is significantly associated with penile carcinoma. *Sex Transm Infect* **77**, 226 (2001).
91. Powell, J., Robson, A., Cranston, D., Wojnarowska, F. & Turner, R. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br. J. Dermatol.* **145**, 85–89 (2001).
92. Perceau, G. *et al.* Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *Br. J. Dermatol.* **148**, 934–938 (2003).
93. LeFevre, C., Hoffstetter, S., Meyer, S. & Gavard, J. Management of lichen sclerosus with triamcinolone ointment: effectiveness in reduction of patient symptom scores. *J Low Genit Tract Dis* **15**, 205–209 (2011).
94. 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.* **171**, 388–396 (2014).
95. Bracco, G. L. *et al.* Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval lichen sclerosus. A critical evaluation. *J Reprod Med* **38**, 37–40 (1993).
96. Virgili, A., Borghi, A., Minghetti, S. & Corazza, M. Mometasone fuoroate 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* **28**, 943–948 (2014).
97. Simonart, T., Lahaye, M. & Simonart, J.-M. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. *Menopause* **15**, 74–77 (2008).
98. 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 (Basel)* **205**, 245–248 (2002).
99. Hillemanns, P. *et al.* Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. *Obstet Gynecol* **93**, 71–74 (1999).
100. Sotiriou, E., Panagiotidou, D. & Ioannidis, D. An open trial of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **141**, 187–188 (2008).
101. Olejek, A. *et al.* Efficacy of photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosus treatment based on immunohistochemical analysis of CD34, CD44, myelin basic protein, and Ki67 antibodies. *Int. J. Gynecol. Cancer* **20**, 879–887 (2010).

102. Burger, M. P. M. & Obdeijn, M. C. Complications after surgery for the relief of dyspareunia in women with lichen sclerosus: a case series. *Acta Obstet Gynecol Scand* **95**, 467–472 (2016).
103. Kulkarni, S., Barbagli, G., Kirpekar, D., Mirri, F. & Lazzeri, M. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. *Eur. Urol.* **55**, 945–954 (2009).
104. Doiron, P. R. & Bunker, C. B. Obesity-related male genital lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **31**, 876–879 (2017).
105. Pugliese, J. M., Morey, A. F. & Peterson, A. C. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J. Urol.* **178**, 2268–2276 (2007).
106. Angulo, J. C. *et al.* Treatment of long anterior urethral stricture associated to lichen sclerosus. *Actas Urol Esp* **41**, 123–131 (2017).
107. Stuart, G. C., Nation, J. G., Malliah, V. S. & Robertson, D. I. Laser therapy of vulvar lichen sclerosus et atrophicus. *Can J Surg* **34**, 469–470 (1991).
108. Sedlacek, T. V., Riva, J. M., Magen, A. B., Mangan, C. E. & Cunnane, M. F. Vaginal and vulvar adenosis. An unsuspected side effect of CO2 laser vaporization. *J Reprod Med* **35**, 995–1001 (1990).
109. Origoni, M. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulvar lichen sclerosus. *Australas. J. Dermatol.* **58**, e157–e158 (2017).

110. Mendieta-Eckert, M., Ocerin-Guerra, I. & Landa-Gundin, N. Lichen sclerosus et atrophicus in a surgical scar treated with fractional laser. *J Cosmet Laser Ther* **19**, 106–108 (2017).
111. Salvatore, S. *et al.* Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause* **22**, 845–849 (2015).
112. Lekskulchai, O., Mairaing, K. & Vinayanuvattikhun, N. Fractional CO2 Laser for Vulvovaginal Atrophy. *J Med Assoc Thai* **99 Suppl 4**, S54-58 (2016).
113. Qu, Y., Ma, W.-Y. & Sun, Q. The comparison of the rejuvenation effects on the skin of Wistar rats between 10600 nm CO2 fractional laser and retinoic acid. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **21**, 1952–1958 (2017).
114. Ibrahim, S. M., Elsaie, M. L., Kamel, M. I. & Mohammed, E.-E. Successful treatment of traumatic scars with combined nonablative fractional laser and pinpoint technique of standard CO2 laser. *Dermatol Ther* **29**, 52–57 (2016).
115. Blome-Eberwein, S., Gogal, C., Weiss, M. J., Boorse, D. & Pagella, P. Prospective Evaluation of Fractional CO2 Laser Treatment of Mature Burn Scars. *J Burn Care Res* **37**, 379–387 (2016).
116. Peterson, C. M., Lane, J. E. & Ratz, J. L. Successful carbon dioxide laser therapy for refractory anogenital lichen sclerosus. *Dermatol Surg* **30**, 1148–1151 (2004).
117. Lee, A., Lim, A. & Fischer, G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus. *Australas. J. Dermatol.* **57**, 39–43 (2016).

118. Windahl, T. Is carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus effective in the long run? *Scand. J. Urol. Nephrol.* **40**, 208–211 (2006).

20. ALLEGATI

Allegato n.1

QUESTIONARIO DERMATOLOGICO SULLA QUALITÀ DELLA VITA (DLQI)

N° codice paziente:

Data:

Iniziali della 'paziente:

Diagnosi:

Data di nascita:

Punteggio:

Lo scopo del questionario è di misurare quanto i suoi problemi alla pelle hanno influito sulla sua vita NEGLI ULTIMI 7 GIORNI. La preghiamo di fare una crocetta su una sola casella per ogni domanda.

1) Negli ultimi 7 giorni, ha avuto prurito, indolenzimento, dolore o sensazioni di bruciore alla pelle?

Moltissimo

Molto

Un po'

Per niente

2) Negli ultimi 7 giorni, si è sentito/a imbarazzato/a o a disagio a causa dei suoi problemi alla pelle?

Moltissimo

Molto

Un po'

Per niente

3) Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato fastidi per fare la spesa, occuparsi della casa o del giardino)?

Moltissimo

Molto

Un po'

Per niente Non riguarda il mio caso

4) Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influenzato la scelta dei vestiti da indossare?

Moltissimo

Molto

Un po'

Per niente Non riguarda il mio caso

5) Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influito sulle sue **attività con altre persone o di tempo libero**?

Moltissimo

Molto

Un po'

Per niente Non riguarda il mio caso

6) Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno reso difficile praticare **sport**?

Moltissimo

Molto

Un po'

Per niente Non riguarda il mio caso

7) Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno impedito di **lavorare** o di **studiare**?

Sì

No Non riguarda il mio caso

Se ha risposto "No": negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà nel **lavoro** o nello **studio**?

Molto

Un po'

Per niente

8) Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà con il/la suo/a **compagno/a**, con gli **amici intimi** o con i **parenti**?

Moltissimo

Molto

Un po'

Per niente Non riguarda il mio caso

9) Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato **difficoltà di carattere sessuale**?

Moltissimo

Molto

Un po'

Per niente Non riguarda il mio caso

10) Negli ultimi 7 giorni, la **cura** per la pelle le ha dato problemi, per esempio portandole via del tempo o creando disordine in casa?

Moltissimo

Molto
Un po'
Per niente

Non riguarda il mio caso

Allegato n.2

LICLAS Patient scale

Data dell'esame:	Iniziali della paziente:
Osservatore:	Data di nascita:
Luogo:	Num. <u>identificazione</u> :
Ricerca/studio:	

Gravidanza in atto: si no

|

1 = no, per niente. sì, molto = 10

LA <u>PATOLOGIA</u> HA CAUSATO BRUCIORE NELLE ULTIME SETTIMANE?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LA PATOLOGIA HA CAUSATO PRURITO NELLE ULTIME SETTIMANE?										
LA PATOLOGIA HA CAUSATO DOLORE DURANTE I RAPPORTI SESSUALI NELLE ULTIME SETT?										
LA LESIONE HA CAUSATO INDOLENZIMENTO/FA STIDIO NELLE ULTIME SETTIMANE?										
HA NOTATO CAMBIAMENTI DELLA PELLE E MUCOSA PELLE NELLE ULTIME SETTIMANE?										
HA UTILIZZATO TOPICI EMOLLIENTI NELLE ULTIME SETTIMANE?										

LICLAS Observer scale

Data dell'esame: _____
Osservatore: _____
Luogo: _____
Ricerca / Studio: _____

Iniziali della
paziente: _____
Data di nascita: _____
N. identificazione: _____

PARAMETRO	NESSUN PROBLEMA=1					PEGGIOR PROBLEMA IMMAGINABILE = 10				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PERDITA ELASTICITA'	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
IPERCHERATOSI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
FUSIONE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
STENOSI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
RAGADI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ATROFIA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
OPINIONE GENERALE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Allegato n. 3

MENLAS Patient scale

Data dell'esame: _____

Osservatore: _____

Luogo: _____

Ricerca/studio: _____

Iniziali del paziente: _____

Data di nascita: _____

N. identificazione: _____

	1 = no, per niente	2	3	4	5	6	7	8	9	10 = si, molto
LA PATOLOGIA HA CAUSATO BRUCIORE NELLE ULTIME SETTIMANE?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LA PATOLOGIA HA CAUSATO PRURITO NELLE ULTIME SETTIMANE?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LA PATOLOGIA HA CAUSATO DOLORE DURANTE I RAPPORTI SESSUALI NELLE ULTIME SETT?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LA LESIONE HA CAUSATO INDOLENZIMENTO/FASTIDIO NELLE ULTIME SETTIMANE?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
HA NOTATO CAMBIAMENTI DELLA PELLE E MUCOSA NELLE ULTIME SETTIMANE?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
HA UTILIZZATO TOPICI EMOLLIENTI NELLE ULTIME SETTIMANE?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	1 = sopportabile	2	3	4	5	6	7	8	9	10 = Assolutamente insopportabile
QUAL E' L'OPINIONE GENERALE SULLA LESIONE?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

MENLAS Observer scale

Codice paziente:

Iniziali del paziente:

Data dell'esame:

Osservatore:

Data di nascita:

Luogo:

N. identificazione:

Ricerca / Studio:

	NESSUN PROBLEMA=1					PEGGIOR PROBLEMA IMMAGINABILE = 10				
PARAMETRO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PERDITA ELASTICITA'	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
IPERCHERATOSI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
FUSIONE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SCLEROSI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
RAGADI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ATROFIA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
OPINIONE GENERALE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Allegato n. 4

Valutazione Funzione Sessuale nella Donna (questionario FSFI)

ID paziente _____

Iniziali _____

Il Female Sexual Function Index (FSFI) è un questionario che valuta la funzione sessuale nella donna.

Le domande che seguono intendono determinare gli effetti della Sua psoriasi sulla Sua sessualità. La preghiamo di barrare con una X, la risposta che la rispecchia di più.

1. Nelle ultime 4 settimane, con quale frequenza hai provato desiderio/interesse sessuale?

Quasi sempre o sempre

Spesso (per più della metà delle volte)

A volte (circa la metà delle volte)

Raramente (meno della metà delle volte)

Quasi mai o mai

2. Nelle ultime 4 settimane, come valuteresti il tuo livello (grado) di desiderio/interesse sessuale?

1. Molto alto

2. Alto

3. Medio

4. Basso

5. Molto basso o assente

3. Nelle ultime 4 settimane, con quale frequenza ti sei eccitata durante l'attività/rapporto sessuale?

Attività sessuale assente

Quasi sempre o sempre

Spesso (per più della metà delle volte)

A volte (circa la metà delle volte)

Raramente (meno della metà delle volte)

Quasi mai o mai

4. Nelle ultime 4 settimane come valuteresti il tuo livello di eccitazione durante l'attività/rapporto sessuale?

1. Attività sessuale assente

2. Molto alto

3. Alto
 4. Medio
 5. Basso
 6. Molto basso o assente
5. Nelle ultime 4 settimane in quale misura ti sei sentita sicura di eccitarti durante l'attività/rapporto sessuale?
- Attività sessuale assente
 - Molto sicura
 - Sicura
 - Moderatamente sicura
 - Poco sicura
 - Molto poco o per nulla sicura
6. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza sei stata soddisfatta della tua eccitazione durante l'attività/rapporto sessuale?
- Attività sessuale assente
 - Quasi sempre o sempre
 - Spesso (per più della metà delle volte)
 - A volte (circa la metà delle volte)
 - Raramente (meno della metà delle volte)
 - Quasi mai o mai
7. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza ti sei lubrificata durante l'attività/rapporto sessuale?
3. Attività sessuale assente
 4. Quasi sempre o sempre
 5. Spesso (per più della metà delle volte)
 6. A volte (circa la metà delle volte)
 7. Raramente (meno della metà delle volte)
 8. Quasi mai o mai
8. Nelle ultime 4 settimane quanto è stato difficile lubrificarsi durante l'attività/rapporto sessuale?
- Attività sessuale assente
 - Estremamente difficile o impossibile
 - Molto difficile
 - Difficile
 - Non particolarmente difficile
 - Non difficile

9. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza hai mantenuto la lubrificazione fino alla fine dell'attività/rapporto sessuale?
- Attività sessuale assente
 - Quasi sempre o sempre
 - Spesso (per più della metà delle volte)
 - A volte (circa la metà delle volte)
 - Raramente (meno della metà delle volte)
 - Quasi mai o mai
10. Nelle ultime 4 settimane quanto è stato difficile mantenere la lubrificazione fino alla fine dell'attività/rapporto sessuale?
- Attività sessuale assente
 - Estremamente difficile o impossibile
 - Molto difficile
 - Difficile
 - Non particolarmente difficile
 - Non difficile
11. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza hai raggiunto l'orgasmo in occasione di stimoli/rapporti sessuali?
- Attività sessuale assente
 - Quasi sempre o sempre
 - Spesso (per più della metà delle volte)
 - A volte (circa la metà delle volte)
 - Raramente (meno della metà delle volte)
 - Quasi mai o mai
12. Nelle ultime 4 settimane quanto è stato difficile raggiungere l'orgasmo in occasione di stimoli/rapporti sessuali?
- Attività sessuale assente
 - Estremamente difficile o impossibile
 - Molto difficile
 - Difficile
 - Non particolarmente difficile
 - Non difficile
13. Nelle ultime 4 settimane quanto ti sei ritenuta soddisfatta della tua capacità di raggiungere l'orgasmo durante l'attività/rapporto sessuale?
- Attività sessuale assente
 - Molto soddisfatta

- Mediamente soddisfatta
 - Nè soddisfatta nè insoddisfatta
 - Mediamente insoddisfatta
 - Molto insoddisfatta
14. Nelle ultime 4 settimane quanto ti ritieni soddisfatta dell'intimità emotiva con il tuo partner durante l'attività sessuale?
- Attività sessuale assente
 - Molto soddisfatta
 - Mediamente soddisfatta
 - Nè soddisfatta nè insoddisfatta
 - Mediamente insoddisfatta
 - Molto insoddisfatta
15. Nelle ultime 4 settimane quanto ti ritieni soddisfatta del rapporto sessuale con il tuo partner?
- Molto soddisfatta
 - Mediamente soddisfatta
 - Nè soddisfatta nè insoddisfatta
 - Mediamente insoddisfatta
 - Molto insoddisfatta
16. Nelle ultime 4 settimane quanto ti ritieni soddisfatta della tua vita sessuale nel suo complesso?
- Molto soddisfatta
 - Mediamente soddisfatta
 - Nè soddisfatta nè insoddisfatta
 - Mediamente insoddisfatta
 - Molto insoddisfatta
17. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza hai provato disagio o dolore durante la penetrazione vaginale?
- Nessun tentativo di rapporto
 - Quasi sempre o sempre
 - Spesso (per più della metà delle volte)
 - A volte (circa la metà delle volte)
 - Raramente (meno della metà delle volte)
 - Quasi mai o mai
18. Nelle ultime 4 settimane con quale frequenza hai provato disagio o dolore in seguito alla penetrazione vaginale?

- Nessun tentativo di rapporto
- Quasi sempre o sempre
- Spesso (per più della metà delle volte)
- A volte (circa la metà delle volte)
- Raramente (meno della metà delle volte)
- Quasi mai o mai

19. Nelle ultime 4 settimane come valuteresti il tuo livello (grado) di disagio o dolore durante o dopo la penetrazione vaginale?

- Nessun tentativo di rapporto
- Molto alto
- Alto
- Medio
- Basso
- Molto basso o assente

Allegato n. 5

Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)

Le domande seguenti riguardano vari aspetti della sua capacità di fare sesso. Con queste domande siamo interessati

ad ottenere informazioni su tutta l'attività sessuale che ha fatto: con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso, con altre/i partner o masturbandosi. Per attività sessuale si intende qualsiasi tipo di pratica

sessuale, inclusi il rapporto completo, il sesso orale o qualsiasi altra attività sessuale che possa portare all'ejaculazione.

Potrebbe risaltarle difficile rispondere ad alcune di queste domande. Ci auguriamo che riesca a rispondere al

maggior numero possibile di domande nel modo più sincero possibile. Si ricordi che tutte le sue risposte saranno

considerate strettamente riservate.

Innanzitutto vorremmo farle alcune domande sulle sue erezioni.

Nell'ultimo mese ha preso dei farmaci per i suoi problemi di erezione?

- No
 Sì

1) Nell'ultimo mese, senza fare uso di questo tipo di farmaci, quanto spesso è riuscito ad avere un'erezione

quando lo voleva? (Faccia una crocetta su una sola casella)

- Sempre
- La maggior parte delle volte
- Qualche volta
- Raramente
- Mai
- Ho usato dei farmaci per l'erezione in ogni incontro sessuale

2) Nell'ultimo mese, se è riuscito ad avere un'erezione senza fare uso di questo tipo di farmaci, quanto

spesso è riuscito a mantenerla per il tempo desiderato?

- Sempre
- La maggior parte delle volte
- Qualche volta
- Raramente
- Mai
- Ho usato dei farmaci per l'erezione in ogni incontro sessuale

3) Nell'ultimo mese, se è riuscito ad avere un'erezione senza fare uso di questo tipo di farmaci, secondo lei

quanto duro era il suo pene durante le erezioni?

- Completamente duro
- Quasi completamente duro
- Piuttosto duro, anche se si poteva piegare leggermente
- Un po' duro, ma si poteva piegare facilmente
- Per niente duro
- Ho usato dei farmaci per l'erezione in ogni incontro sessuale

4) Nell'ultimo mese, se ha avuto difficoltà a raggiungere o mantenere l'erezione senza far uso di questo tipo

di farmaci, le ha dato fastidio questo problema?

- Per niente fastidio/Non ho avuto problemi di erezione
- Un po' fastidio
- Parecchio fastidio
- Molto fastidio
- Estremo fastidio

Le prossime domande riguardano le sue esperienze di eiaculazione e il piacere che ne ha tratto. L'eiaculazione

è la fuoriuscita di liquido seminale o sperma durante l'orgasmo. Con queste domande siamo interessati ad

ottenere informazioni su tutte le eiaculazioni che ha avuto quando ha fatto attività sessuale.

Si potrebbe trattare di eiaculazioni che ha avuto con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso, così come con altre/i partner o masturbandosi.

5) Nell'ultimo mese, quanto spesso è riuscito ad eiaculare quando ha fatto attività sessuale?

- Sempre
- La maggior parte delle volte
- Circa la metà delle volte
- Meno della metà delle volte
- Mai

6) Nell'ultimo mese, durante l'attività sessuale, quanto spesso ha avuto la sensazione di impiegare troppo

tempo ad eiaculare?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- Circa la metà delle volte
- La maggior parte delle volte
- Sempre

q Non sono riuscito ad eiaculare

7) Nell'ultimo mese, durante l'attività sessuale, quanto spesso ha avuto la sensazione di star eiaculando, ma

senza che uscisse del liquido?

- Mai
- Meno della metà delle volte
- Circa la metà delle volte
- La maggior parte delle volte
- Sempre
- Non sono riuscito ad eiaculare

8) Nell'ultimo mese, come valuterebbe l'intensità o la forza della sua eiaculazione?

- Forte come al solito
- Un po' meno forte del solito
- Abbastanza meno forte del solito
- Molto meno forte del solito
- Estremamente meno forte del solito

Non sono riuscito ad eiaculare

9) Nell'ultimo mese, come valterebbe la quantità o il volume di sperma al momento dell'eiaculazione?

Come al solito

Un po' meno del solito

Abbastanza meno del solito

Molto meno del solito

Estremamente meno del solito

Non sono riuscito ad eiaculare

10) Rispetto a un mese fa, direbbe che il piacere fisico provato durante l'eiaculazione è ...?

Molto aumentato

Moderatamente aumentato

Né aumentato né diminuito

Moderatamente diminuito

Molto diminuito

Non sono riuscito ad eiaculare

11) Nell'ultimo mese, ha provato dolore fisico o fastidio durante l'eiaculazione?

Nessun dolore

Un leggero dolore o fastidio

Un moderato dolore o fastidio

Un forte dolore o fastidio

Un fortissimo dolore o fastidio

Non sono riuscito ad eiaculare

12) Nell'ultimo mese, se ha avuto difficoltà di eiaculazione o non è riuscito ad eiaculare, questo le ha dato

fastidio?

Per niente fastidio/Non ho avuto alcun problema di eiaculazione

Un po' fastidio

Abbastanza fastidio

Molto fastidio

Estremo fastidio

Le prossime domande riguardano il rapporto tra lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso nell'ultimo

mese. Alcune di queste domande riguardano solamente il rapporto tra lei e sua moglie o compagna

fissa/compagno fisso a livello sessuale, mentre altre si riferiscono al rapporto in generale e non solamente a

livello sessuale

13) In generale, quanto è soddisfatto del rapporto a livello sessuale che ha con sua moglie o compagna

fissa/compagno fisso?

- Estremamente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

14) In generale, quanto è soddisfatto della qualità della vita sessuale che ha con sua moglie o compagna

fissa/compagno fisso?

- Estremamente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

15) In generale, quanto è soddisfatto del numero di volte che fa sesso con sua moglie o compagna

fissa/compagno fisso?

- Estremamente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

16) In generale, quanto è soddisfatto del modo in cui lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso vi

scambiate delle tenerezze mentre fate sesso?

- Estremamente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

17) In generale, quanto è soddisfatto del modo in cui lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso

comunicano riguardo al sesso?

- Estremamente soddisfatto

- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

18) In generale, senza tener conto del rapporto a livello sessuale, quanto è soddisfatto di tutti gli altri aspetti

del rapporto tra lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?

- Estremamente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Né soddisfatto né insoddisfatto
- Abbastanza insoddisfatto
- Estremamente insoddisfatto

La prossima serie di domande riguarda l'attività sessuale che ha fatto nell'ultimo mese. Con queste domande

siamo interessati ad ottenere informazioni su tutta l'attività sessuale che ha fatto: con sua moglie o compagna

fissa/compagno fisso, con altre/i partner o masturbandosi. Per attività sessuale si intende qualsiasi tipo di pratica

sessuale, inclusi il rapporto completo, il sesso orale o qualsiasi altra attività sessuale che possa portare all'iaculazione.

19) Nell'ultimo mese, quanto spesso ha fatto attività sessuale, compresi il masturbarsi, il rapporto completo,

il sesso orale o qualsiasi altra pratica sessuale?

- Tutti i giorni o quasi tutti i giorni
- Più di 6 volte al mese
- 4-6 volte al mese
- 1-3 volte al mese
- 0 volte

Se ha risposto "0 volte" alla domanda 19, risponda alle seguenti domande:

A. Quando è stata l'ultima volta che ha fatto sesso? (Faccia una crocetta su una sola casella)

- 1-3 mesi fa
- 4-6 mesi fa
- 7-12 mesi fa
- Da più di 1 anno fino a 2 anni fa
- Più di 2 anni fa

B. Quali sono i motivi per cui non ha fatto sesso?

- Non ho potuto fare sesso perché non riesco ad avere un'erezione

Non ho potuto fare sesso perché non riuscivo ad eiaculare

Non avevo un/una partner

Altro (specificare):

20) Rispetto a un mese fa, il numero di volte in cui ha fatto attività sessuale è aumentato o diminuito?

Molto aumentato

Abbastanza aumentato

Né aumentato né diminuito

Abbastanza diminuito

Molto diminuito

21) Nell'ultimo mese, le hanno dato fastidio questi cambiamenti riguardo al numero di volte in cui ha fatto

attività sessuale?

Per niente fastidio

Un po' fastidio

Abbastanza fastidio

Molto fastidio

Estremo fastidio

Le seguenti domande riguardano il suo desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna fissa/compagno

fisso. Alcuni definiscono questa sensazione come "sentirsi eccitato". Con queste domande siamo interessati

ad ottenere informazioni sui desideri sessuali che ha provato nei confronti di sua moglie o della sua compagna

fissa/del suo compagno fisso e non a sapere se ha fatto effettivamente sesso.

È sposato o ha una "compagna fissa"/un "compagno fisso"?

No

Sì

Se non è sposato o non ha una "compagna fissa"/un "compagno fisso", la preghiamo di rispondere comunque

a tutte le domande.

22) Nell'ultimo mese, quanto spesso ha sentito il desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna

fissa/compagno fisso?

Sempre

Molte volte

Qualche volta

Raramente

Mai

23) Nell'ultimo mese, come descriverebbe il suo desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna

fissa/compagno fisso?

Molto forte

Forte

Moderato

Debole

Molto debole o assente

24) Nell'ultimo mese, le ha dato fastidio il suo livello di desiderio sessuale?

Per niente

Un po'

Abbastanza

Molto

Moltissimo

25) Rispetto a un mese fa, il suo desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna
fissa/compagno fisso è

aumentato o diminuito

Molto aumentato

Moderatamente aumentato

Né aumentato né diminuito

Moderatamente diminuito

Molto diminuito

Grazie per aver compilato questo questionario.

ABSTRACT

INTRODUZIONE: Il Lichen Sclerosus è una malattia autoimmune, cronico-recidivante che coinvolge tipicamente i genitali. Questa patologia può avere un forte impatto sulla qualità della vita e sull'attività sessuale dei pazienti: molti di questi hanno sintomatologia pruriginosa, bruciore, dispareunia, disturbi della sfera sessuale, spesso persistenti anche dopo le terapie. Ad oggi, la terapia steroidea è la più efficace opzione terapeutica, sebbene non sia scevra da effetti collaterali, soprattutto nelle applicazioni a lungo termine.

OBIETTIVI: Indagare l'efficacia e gli effetti a lungo termine della terapia con laser Co2 frazionato nel controllo della sintomatologia del lichen scleroso femminile e maschile, in pazienti che applichino lo steroide 1-2 volte alla settimana, per valutare se questo trattamento possa essere una valida alternativa alla terapia steroidea. Questo, ad oggi, sembra essere il primo studio ad analizzare in maniera prospettica l'efficacia di questo trattamento in un considerevole numero di pazienti.

METODI: Sono stati arruolati nello studio prospettico pazienti di entrambi i sessi che avessero una diagnosi clinica ed istologica di lichen scleroso, da febbraio 2017 a gennaio 2018. I pazienti sono stati trattati con laser CO2 frazionato ogni 2 mesi, per un totale di 3 sessioni. Prima di ogni trattamento e al follow up (9 mesi dopo l'ultima seduta) sono stati somministrati ai pazienti dei questionari: il Dermatology Quality of Life Index (DLQI), il Female Sexual Functional Index (FSFI) per le donne e il Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ) per gli uomini, e infine 2 questionari specifici creati per valutare la severità di segni e sintomi della patologia, basati sullo score proposto da Günthert nel 2012, chiamati per le donne LicLas Observer e Patient Scale e per gli uomini MenLas Observer e Patient Scale.

RISULTATI: 23 donne e 10 uomini, tutti maggiorenni, hanno autorizzato la laser terapia e sono stati arruolati nello studio. Nessuno dei pazienti ha abbandonato lo studio durante la durata dello stesso. La terapia con laser Co2 frazionato ha migliorato in maniera significativa i punteggi di tutti i questionari, dalla baseline fino al follow up. Nessuno ha mostrato effetti collaterali importanti.

CONCLUSIONI: I nostri risultati suggeriscono che il laser Co2 frazionato sia un trattamento efficace e sicuro ed una valida alternativa alla terapia steroidea nei pazienti affetti da lichen scleroso genitale. Ad ogni modo, maggiori studi sono necessari per confermare questi risultati.