



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Balanite Xerótica Obliterante/ Líquen Escleroso: epidemiologia, fatores fisiopatológicos e abordagem clínica**

**André de Sousa Machado**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

**Covilhã, maio de 2017**

## **Dedicatória**

Dedicado aos meus pais, irmã e namorada pelo apoio incondicional.

## Agradecimentos

Agradeço à minha namorada, família, colegas, amigos e irmãos que adquiri ao longo desta jornada de 6 anos, aos médicos e tutores que contribuíram para dia-a-dia me tornar melhor pessoa e melhor médico, ao meu orientador de tese - Dr. Bruno Jorge Pereira, que sempre se mostrou prestável para me apoiar.

## Resumo

A balanite xerótica obliterante trata-se de uma doença de etiologia indeterminada, apesar das fortes evidências de etiologia auto-imune e associação com doenças de cariz auto-imune como hipertireoidismo, vitiligo, hipotireoidismo e DM I.

A BXO afeta principalmente indivíduos de raça caucasiana, não sendo muito comum a incidência da mesma em doentes com idade inferior a 2 anos.

A forte associação da patologia com o carcinoma peniano aliada a um constante subdiagnóstico pode contribuir para a prevalência aumentada de complicações como fimose, estenose do meato uretral e insuficiência renal obstrutiva, o que se traduz em mais gastos com a palição e tratamento das consequências da BXO. A detecção precoce é um elemento chave na prevenção dessas mesmas complicações, sendo que a estratégia terapêutica de eleição - a circuncisão - é tecnicamente simples, acarreta poucos custos para o Sistema Nacional de Saúde e é extremamente eficaz enquanto medida terapêutica e preventiva.

## Palavras-chave

Balanite xerótica obliterante; Circuncisão; Fimose; Líquen escleroso; Carcinoma do pênis;  
Auto-imune

## Abstract

Balanitis xerotica obliterans is a disease of undetermined etiology, despite strong evidence of autoimmune etiology and association with autoimmune diseases such as hyperthyroidism, vitiligo, hypothyroidism and DM I.

BXO mainly affects individuals of Caucasian origin, and its incidence is not very common in patients younger than 2 years of age.

The strong association of this disorder with penile cancer allied to a constant underdiagnosis can contribute to the increased prevalence of complications such as phimosis, meatal stenosis and renal failure, which translates into higher costs with palliation and treatment of the consequences of BXO. Early detection is a key element in the prevention of these same complications, and the therapeutic strategy of choice - circumcision - is technically simple, entails few costs to the National Health System and is extremely effective as a therapeutic and preventive measure.

## Keywords

Balanitis xerotic obliterans; Circumcision; Phimosis; Lichen sclerosus; Penile Carcinoma;  
Autoimmune

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Palavras-chave .....	v
Abstract.....	vi
Keywords .....	vii
Lista de acrónimos.....	ix
Introdução.....	1
Métodos.....	2
Enquadramento teórico.....	3
3.1 Epidemiologia da Balanite Xerotica Obliterans .....	3
3.2 Etiologia da Balanite Xerótica Obliterante .....	5
3.3 Apresentação Clínica da Balanite Xerótica Obliterante .....	10
3.4 Apresentação Histopatológica da Balanite Xerótica Obliterante .....	12
3.5 Abordagem Terapêutica da Balanite Xerótica Obliterante .....	14
3.6 A Balanite Xerótica Obliterante como Lesão Pré-Maligna .....	16
3.7 Prognóstico da Balanite Xerótica Obliterante .....	18
Conclusão .....	19
Bibliografia.....	20



## Lista de acrónimos

BXO - Balanite Xerótica Obliterante  
PCR - Reação de polimerase em cadeia  
mRNA - Ácido Ribonucleico mensageiro  
SMAD - Smad anchor for receptor activation  
ECM - matriz extracelular  
LS - Líquen Escleroso  
TGF - Factor de crescimento tumoral  
BMP - Proteína Morfogenética do Osso  
MMP - Metaloproteinase da matriz  
TIMP - Inibidor tecidual da metaloproteinase  
CCL - ligando de quimiocina  
HLA - antígeno leucocitário humano  
LSA - Líquen Escleroso Atrófico  
IFN - Interferão  
IP - proteína induzida pelo interferão  
CXCR - recetor de quimiocina  
TIA-H - antígeno intracelular restrito à célula  
HPV - Vírus do Papiloma Humano  
ADN - Ácido Desoxirribonucleico  
IgG - Imunoglobulina G  
Cis - carcinoma *in situ*  
CEC - carcinoma espinho celular

## Introdução

A balanite xerótica obliterante é uma causa inflamatória importante de compromisso da glândula, prepúcio, meato uretral e uretra e trata-se de um potencial factor de risco para o carcinoma do pénis.

O primeiro caso de BXO foi descrito por Stuhmer em 1928, tendo havido desde então avanços no que diz respeito ao entendimento da fisiopatologia da doença, correlacionados com avanços nas técnicas de microscopia electrónica, o que permitiu o estabelecimento do carácter autoimune desta doença. Ainda que a progressão da doença esteja correlacionada com uma resposta do sistema imunitário, a etiologia ainda se encontra por estabelecer, na medida em que é também equacionado um contributo de fatores infecciosos para a génese da doença.

A sua atempada deteção e consequente ação terapêutica contribuirá para um menor gasto ao nível de saúde no que diz respeito às consequências catastróficas às quais a Balanite Xerótica Obliterante se encontra ligada. Exemplos dessas complicações são as estenoses extensas da uretra - de difícil resolução cirúrgica, a esclerose e atrofia da glândula, bem como outras menos frequentes como o carcinoma peniano que implicam tratamento com quimioterapia, cirurgia e radioterapia. Obviamente estas complicações acarretam perda de qualidade de vida, daí imperar uma ação precoce aquando da apresentação desta patologia - sintomas como a incapacidade de retração do prepúcio, edema da glândula, disúria e a existência de máculas brancas confluentes na zona da glândula devem servir de alerta ao clínico para uma possível balanite xerótica obliterante. É justamente o propósito desta tese alertar para a consideração desta patologia quando a clínica do doente assim o indicar, principalmente tendo em conta que esta tem sido subdiagnosticada.

## Métodos

Esta dissertação procura fazer uma revisão da epidemiologia, factores fisiopatológicos e abordagem clínica da Balanite Xerótica Obliterante.

Uma ampla revisão de literatura foi realizada, recorrendo principalmente à PubMed, Medline, ScienceDirect, Scielo e, em particular, às revistas International Journal of Urology, Urology e Fertility and Sterility. Esta vasta pesquisa permitiu identificar os artigos mais relevantes publicados no âmbito da Medicina e Urologia, até Janeiro de 2017.

A pesquisa foi conduzida em língua inglesa, utilizando um protocolo de texto livre e incluiu principalmente os seguintes termos: “Balanitis Xerotica Obliterans”, “Lichen Sclerosus”, “Circumcision”, “Phimosis”, “Penile Carcinoma”.

Dada a quantidade limitada de dados, estudos provenientes da mesma instituição, mas abordando diferentes questões específicas, foram igualmente incluídos.

## Enquadramento teórico

### 3.1 Epidemiologia da Balanite Xerotica Obliterans

Ainda que tenham havido alguns estudos que visassem o estabelecimento de valores minimamente definidos de prevalência e com isso facilitar o processo de suspeita, detecção e abordagem clínica, a incidência é desconhecida (1). Esses vários estudos que serão posteriormente referidos apresentam como principais limitações o facto de se tratarem de abordagens em pequena escala e em populações específicas, o que acaba por dificultar a extrapolação de dados para a população geral.

É difícil estimar a prevalência exacta, pois os pacientes podem-se apresentar em diferentes especialistas - pediatras, dermatologistas, urologistas, o que dificulta o cruzamento de dados devido à falta de articulação entre os diferentes serviços.

No artigo desenvolvido por Kizer em 2003 (2), é referida uma incidência de 0,07% num estudo de coorte envolvendo 153.432 pacientes que se apresentaram no Brookes Army Medical Centre nos Estados Unidos da América. Verificou-se que a BXO ocorre em todas as idades, começando tão precocemente como aos 6 meses de idade.

É também referido, noutro estudo em 2000 que incluiu 357 homens que se apresentaram numa clínica especializada em dermatoses penianas, que dos 52 que se apresentaram com liquen escleroso, 51 não eram circuncidados. (3)

O estudo realizado pelos serviços médicos do *Department of Defense - Armed Forces Health Longitudinal Technology Application*, em 2011, analisou 42.648.923 doentes do sexo masculino, dos quais 604 foram diagnosticados com liquen escleroso (0.0014% ou 1,4/100.000 visitas). A distribuição por idade foi semelhante nas primeiras 3 décadas de vida, contudo duplicou ao longo da 4ª e 6ª décadas com maior prevalência em idades iguais ou superiores a 61 anos (4,4/100.000 pacientes diagnosticados por 100.000 visitas). Relativamente à distribuição por raça, a caucasiana teve a maior taxa de diagnósticos com 2,1 por cada 100.000 pacientes, seguida pela raça negra com 1,7, raça asiática/oriundos das ilhas do pacífico com 0,9. (4)

Apesar de ter sido reportada em todas as idades, não é frequente em idades inferiores a 2 anos. (5)

É mais comum em indivíduos de raça caucasiana e é reportado como raro nas outras etnias. (6)

**Balanite Xerótica Obliterante/ Líquen Escleroso: epidemiologia, fatores fisiopatológicos e abordagem clínica**

S. Jakayumar em 2011 analisou 346 amostras prepuciais pediátricas e detectou alterações histológicas características de BXO em 182 delas (52,6%). Das 31 crianças com menos de 5 anos circuncisadas por patologia prepucial foi detectada BXO em 6 dessas. Foi também realizada uma análise epidemiológica da população que revelou a incidência de BXO em idades inferiores a 15 anos com uma incidência de 3,01/1.000 rapazes, e de 0,322 casos/1.000 rapazes com idades inferiores a 5 anos. (7)

Num estudo desenvolvido por Pilatz, entre 2007 e 2009, em que um total de 150 rapazes foram circuncisados e seguidos posteriormente analisando a Pré-Amplificação de Genes Alvo Específicos e PCR - mediu-se a expressão de mRNA de vários genes em doentes portadores de BXO - oito (5%) (8)

Um estudo desenvolvido por Bochove-Overgaauw em 2009, diagnosticou BXO em 37 de 135 biópsias (27%), com idade média de apresentação de 6,5 anos, sendo que 4% dos contemplados apresentava, concomitantemente, estenose do meato. (9)

### 3.2 Etiologia da Balanite Xerótica Obliterante

Ainda estão por determinar alguns factores de risco com verdadeiro impacto no desenvolvimento da doença. Até ao momento, a etiologia exata da BXO é desconhecida, contudo foram propostas algumas teorias:

#### Teoria Auto-Imune, Mecanismos Moleculares e Factores Genéticos

Uma das teorias mais aceites é a desregulação auto-imune nestes pacientes. Anticorpos específicos de órgãos foram encontrados em doentes com BXO e verifica-se uma incidência aumentada de outras doenças autoimunes nestes doentes (diabetes, vitiligo, alopecia).

Foi feito um estudo analítico, levado a cabo por Lipscombe, aos doentes que se apresentaram com BXO - glicose, hemograma, provas de função tiroideia, autoanticorpos e provas serológicas para a *Borrelia burgdorferi* e biopsia da pele. 34% destes doentes tinham um passado de atopia (asma/eczema atópico) e 51,4% tinham historia familiar de atopia positiva. 11 apresentavam as duas características (passado e historia familiar positiva). No geral, 18,75% apresentavam incidência de doença auto-imune em familiares de 1º grau (hipertiroidismo, vitiligo, hipotiroidismo e diabetes mellitus I). (11)

Relativamente aos testes laboratoriais, com base num estudo realizado por Thomas constatou-se que nos 25 pacientes considerados para o estudo, 36% apresentavam auto-anticorpos positivos, 28% tinham anticorpos anti-células do musculo liso e 8% tinham anticorpos anti-células parietais. Conclui-se, portanto, incidência de valores mais elevados neste pacientes que na população masculina padrão.

Estes doentes não apresentam maior predisposição para doenças auto-imunes da tiróide, nem anemia perniciosa, apesar de maior incidência de fenómenos auto-imunes quando comparados com a população normal. (6, 12)

Foi estabelecida uma associação entre liquen escleroso e doença auto-imune nos homens, em comparação com a população geral. (12)

A natureza imune acaba por ser um ponto crucial para se entender a patogenia desta doença.

O alelo 2 do receptor da Interleucina-1 (foi assim marcado para comparar com a população padrão, apresenta um polimorfismo com 2 repetições da sequência 86-bp) apresentou-se como um marcador para a gravidade e extensão do liquen escleroso. Este

polimorfismo apresenta associação com a extensão e gravidade de outras doenças epiteliais inflamatórias como a alopecia areata, lúpus eritematoso sistémico, psoríase e doença inflamatória intestinal. (14)

Há vários genes potencialmente candidatos a um papel etiológico na BXO, sendo que o Smad5, Id4, HOX10, MYOPODIN se encontram infra-regulados na BXO adulta e pediátrica, e CABLES1 apenas se encontra infra-regulado na BXO adulta. De acordo com a literatura disponível, apenas MYOPODIN e CABLES parecem ser relevantes para o desenvolvimento de BXO e carcinoma de células escamosas. (15)

Uma deleção no gene MYOPODIN e consequente inativação está associada com cancro da próstata (23, 24, 25, 26)

Perda de expressão de CABLES1 foi encontrada em 50 a 60% das neoplasias primárias do cólon e carcinoma de pequenas células do pescoço. (27, 28, 29)

Com base neste estudo, é apoiado o conceito de que a doença pediátrica e adulta representa a mesma entidade e que o padrão geral de expressão génica traduz uma resposta inflamatória tecidual não-específica e não propriedades cancerígenas. Contudo os padrões de expressão de CABLES1 e MYOPODIN necessitam de estudos posteriores para avaliar a sua importância na patogénia.

Foram identificados anticorpos ECM1 (no cromossoma 1q21) em doentes adultos com BXO, havendo uma reduzida expressão deste gene na população pediátrica. São necessários mais estudos para perceber a implicação deste gene na patogénia da BXO. (21, 28, 29)

Foram propostas que mutações no gene p53 desempenham um papel na patogénia da BXO, contudo não foram detectados padrões de expressão anómalos significativos. (15, 30, 31, 32, 33)

Apesar da composição de colagénio entre LS e pele normal ser diferente, a quantidade total de colagénio depositada estava inalterada - em concordância com os dados deste estudo em que não se encontraram alterações nos pró-colagénios I, III e IV bem como nos genes associados ao metabolismo do colagénio como PLOD2 e LOX. (7, 16)

O TGF- $\beta$ 1 age como mediador profibrótico e tem um papel crucial nas doenças fibróticas progressivas - contudo, este estudo demonstrou que o TGF-Beta 1 e o complexo SMAD2/3 (proteína responsável pela transdução de sinais extracelulares a partir da

transcrição do TGF-  $\beta$ 1 não foram induzidos no tecido prepucial de crianças com fimose e LS. (8, 16)

Por outro lado, verificou-se aumento da expressão de TGF- $\beta$ 2 - estava significativamente supra-regulado no LS juvenil.

Verificou-se também um aumento do BMP2 e dos receptores correspondentes (BMPR1B E BMPR2) - foi demonstrado que têm um papel central no controlo da fibrose e *turnover* tecidual.

Em espécimes prepuciais com LS, verificou-se igualmente aumento da expressão de MMP1, MMP9 e TIMP1. As MMP's têm capacidade de alterar a estrutura do colagénio - especialmente o da membrana basal. Esta interacção entre proteases e anti-proteases explica parte das alterações morfológicas distintas do LS.

Há também supra-regulação da IL-4 e CCL5. (8)

Há forte associação nos doentes com LS, com HLA-DQ7, HLA-D08, HLA-DQ9 e HLA-DRBII2 - o que sugere um *background* genético - quando comparados a população de controlo (sem doença). Há igualmente associação com incidência aumentada de doenças auto-imunes, sendo que mais de 20% dos doentes deste estudo se apresentavam com doença auto-imune concomitante como alopecia areata, vitiligo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, anemia perniciosa e diabetes mellitus. (18)

Verificou-se também significativa produção de IFN tipo I - a principal fonte são as células dendríticas plasmocitóides. Esta expressão está associada com a expressão de IP-10 e recrutamento de linfócitos T citotóxicos pela quimiocina CXCR3. A expressão de IP-10 pode estar envolvida num mecanismo de auto-perpetuação patológico. (17)

Num estudo desenvolvido por Gross *et al.*, verificou-se que os linfócitos T envolvidos no LS apresentavam antigénio intracelular restrito a célula T (TIA-H) e granzima B citotóxica (GrB) - relacionados com a actividade citotóxica - nos seus grânulos.

Foi encontrado um grande número de linfócitos T citotóxicos GrB+ associados com degeneração hidrópica da camada celular basal ao nível da derme e junção dermo-epidérmica. (19)



A alta produção de citocinas pro-inflamatórias como IFN-Gama, CXCR3, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCR5, CCL4 E CCL5 é específica de uma resposta imune Th1 mediada por IFN-gama. (17, 22)

Verificou-se igualmente um aumento da expressão do mRNA de CTGF, correlacionado com um aumento da expressão do mRNA da biglicana, versicana e fibronectina. (20) O micro-RNA-155, envolvido na regulação da resposta imune apresentava-se igualmente supra-regulado. (22)

### Infeção

A infeção por bacilos acidorresistentes e espiroquetas foi ligada ao desenvolvimento desta patologia. Neste contexto, foi verificada uma alta frequência de HPV na PCR, em doentes pediátricos com LS peniano, sendo que estes doentes têm maior probabilidade de ser portadores de subtipos de HPV que evoluam para displasia.

Também foi observada o desenvolvimento de LS em cicatrizes de Herpes zoster, mas não se provou ser devido à persistência do vírus nas lesões. Face à hipotética participação do HPV como factor etiológico, foi realizado um estudo que não demonstrou nenhuma associação do LS peniano com a infeção por HPV. (13)

A *Borrelia burgdorferi* tem sido considerada ultimamente como factor etiológico de várias patologias como Doença de Lyme e possivelmente de alguns tipos de líquen escleroso. Com base num estudo que data de 1993, a PCR demonstrou ADN de *Borrelia* em biopsias de pele de 6 pacientes com líquen escleroso considerados no estudo. Contudo a especificidade da PCR é controversa. Em estudos mais recentes, as serologias para IgG de anticorpos anti-*Borrelia* têm sido negativas, excepto num doente com valores *borderline*. (13) Deste modo, será altamente improvável que a *Borrelia burgdorferi* desempenhe um papel etiológico na BXO (34, 35)

Por outro lado, o HPV tem sido implicado na patogénese da BXO e o seu envolvimento é mais evidente na evolução para carcinoma escamoso do pénis. (36, 37)

A hepatite C tem sido investigada numa possível associação com LS. A auto-imunidade associada à hepatite C pode ser responsável pelo desenvolvimento de LS nestes pacientes.

### **Factores locais**

O fenómeno de Koebner (ocorrência de psoríase pós-trauma) também foi implicado como possível etiologia, até porque foram encontradas alterações compatíveis com LS na cicatriz de circuncisão dos doentes.

A estenose do meato uretral pode acarretar elevada pressão uretral aquando do esvaziamento vesical e gerar irritação das glândulas uretrais com consequente inflamação, fibrose e desenvolvimento de LS. (10)

Está descrito apenas um caso de BXO ocorrido entre parceiros sexuais, e mesmo neste caso, ocorreu com um intervalo de 10 anos - o princípio de que a BXO não afecta parceiros sexuais significa que qualquer processo infeccioso alegado deve ser adquirido de uma forma não transmissível sexualmente. (38)

### 3.3 Apresentação Clínica da Balanite Xerótica Obliterante

Classicamente, a BXO apresenta-se em crianças e adultos não circuncidados como um anel descolorado e esbranquiçado na glândula, fimose secundária, disúria e sensação de tumefação com a micção. O sinal mais patognomônico de BXO inclui uma área esbranquiçada perimeática por vezes com eritema. Poderá, no entanto, ser assintomática. (8, 39)

O seu início é descrito como insidioso com o surgimento de máculas brancas, placas confluentes ou hemorragias pós-coitais e lesões peri-meatais e meatais associadas a dificuldades na micção. (41)

Sintomas como a incapacidade de retrair o prepúcio, edema e disúria são os mais frequentes. Hipospádias podem estar associadas em 15 a 20% das amostras estudadas, e também foram descritas telangiectasias e hemorragias petequiais. (41, 43, 44)

Inicialmente, o paciente nota algumas áreas de descoloração da glândula ou na zona externa do prepúcio, acompanhadas ou não por prurido. Nesta fase, é frequentemente confundida com candidíase e incorretamente tratada com anti-fúngicos. (7, 40). Posteriormente o freio peniano acaba por ser acometido e contraído face ao envolvimento progressivo do prepúcio que acarreta uma fimose fibrosante progressiva. O sulco coronal torna-se abrangido por cicatriz fibrosa. A fimose pode causar dificuldade na ereção e no coito, retenção urinária e, em casos mais extremos, insuficiência renal por dano retrógrado. (1)

Com a evolução da doença, a superfície da glândula e o prepúcio interno podem ulcerar produzindo descargas purulentas. O envolvimento ulcerante da glândula é inespecífico aquando do diagnóstico histológico, mas está associado com progressão para carcinoma de células escamosas. A fibrose resultante pode dificultar uma circuncisão terapêutica.

O envolvimento uretral começa no meato uretral externo com a tendência para formar aderências superficiais com as estruturas adjacentes, sendo que, em casos crónicos a BXO pode progressivamente envolver a mucosa e a espongioprose pode estender-se proximalmente até à uretra prostática. Normalmente a doença progride continuamente, contudo se houver extensão para a uretra bulbar podem-se verificar pequenas *skip lesions* nessa zona. Clinicamente a uretra peniana pode mostrar-se com maiores dimensões à palpação e à uretroscopia - de difícil realização face à oclusão do lúmen uretral. A mucosa envolvente tem um aspecto pálido com focos de fissuras e ulceração. (41) Embora raro, a BXO pode cursar com atrofia glanular enquanto o envolvimento perianal é menos frequente. (1, 42)

## Balanite Xerótica Obliterante/ Líquen Escleroso: epidemiologia, fatores fisiopatológicos e abordagem clínica

O diagnóstico diferencial desta patologia abrange: balanite bacteriana, balanite fúngica, carcinoma *in situ*, carcinoma de células escamosas em fase inicial, balanite de células plasmocíticas (balanite de Zoon), líquen plano, leucoplaquia, psoríase, balanite circinada (síndrome de Reiter), dermatite de contacto, penfigóide cicatricial, reação alérgica e esclerodermia.

O diagnóstico baseia-se história clínica e correlação com o estudo anatomopatológico. O aspecto histológico da BXO é distinto e específico pelo que a biopsia desempenha um papel fundamental na correta identificação desta patologia. (1, 9)

Esta doença, pela sua singularidade, acarreta *stress* e ansiedade ao seu portador. As dificuldades sexuais e a dispareunia motivam embaraço e angústia que agravam a condição psicopatológica do indivíduo. Grupos de suporte em centros especializados no tratamento da patologia são recomendados para a superação destas dificuldades. (5)

### 3.4 Apresentação Histopatológica da Balanite Xerótica Obliterante

O estadio inicial do desenvolvimento de BXO consiste num infiltrado linfocítico marcado na epiderme e derme basais associado a alterações nos vacúolos celulares. Nos casos em que se verificam alterações vacuolares marcadas, a epiderme pode destacar-se da derme e formar *bullae* hemorrágicas. Com a progressão da lesão, a epiderme torna-se atrófica e com hiperqueratose superficial.

O infiltrado celular inclui linfócitos T CD4+ e T CD8+ em proporções iguais, macrófagos e mastócitos sendo que a presença destes últimos explica a inflamação, alteração da matriz extracelular e o prurido. (5, 46)

Durante o desenvolvimento da lesão verifica-se perda de fibras elásticas na derme papilar e o infiltrado inflamatório da derme é substituído por edema subepitelial, progressivamente substituído por processo fibrótico.

A Inflamação da derme acarreta deposição de muco polissacarídeos ácidos, (5) havendo igualmente hialinização da lâmina própria. (42) A lesão avançada da BXO não apresenta substâncias positivas para o anti-amilóide P. (45)

A lesão clássica associada à BXO consiste numa atrofia da epiderme, hiperqueratose superficial, espessamento da membrana basal com uma zona subepidérmica de edema. A homogenização do colagénio que se torna esclerótico com o avançar do tempo ocorre tardiamente, dificultando um processo diagnóstico, pois esta esclerose é uma alteração pouco específica da BXO até porque é constatada em variadas patologias que se consideram como diagnóstico diferencial com o penfigoide cicatricial, psoríase, esclerodermia localizada, líquen simplex e líquen plano (1, 42)

O colágeno dérmico forma uma banda homogénea na junção dermo-epitelial em conjunto com fibras de elastina, para produzir uma substância híbrida amorfa.

As alterações inflamatórias podem envolver todas as camadas da pele, bem como as artérias e arteríolas da derme intermédia e superior culminando em endarterite obliterante. (6)

A microscopia eletrónica mostra a presença de fibrilhas de colagénio na sua forma imatura, e o recurso a técnicas imunohistoquímicas mostra diminuição na quantidade de

**Balanite Xerótica Obliterante/ Líquen Escleroso: epidemiologia, fatores fisiopatológicos e abordagem clínica**

elastina e fibrilina (glicoproteínas estruturais) da derme superior e aumento da quantidade de tenascina (molécula anti-adesiva).

A expressão de fibronectina é baixa na derme papilar e aumentada na derme profunda - estas características são comuns à esclerodermia localizada, o que dificulta o processo diagnóstico. Verifica-se igualmente com recurso à imunohistoquímica a presença de numerosas substâncias alfa-elastina positivas anti-aórticas. (45)

Ocasionalmente há o desenvolvimento de acantose psoriatiforme e hipergranulose das estruturas anexas. (42)

### 3.5 Abordagem Terapêutica da Balanite Xerótica Obliterante

Os doentes atingidos pela BXO devem efetuar análises sanguíneas com estudo hematológico, glicemia, dosagem de anticorpos e função tiroidea por forma a estabelecer correlações com doenças sistêmicas que apresentam maior incidência de BXO.

Uma história clínica cuidada juntamente com exame físico atento e exames complementares de diagnóstico tais como a urofluxometria, uretrocistografia retrógrada e miccional e uretrocistoscopia, não esquecendo a biopsia, estão indicados nos casos de suspeita de BXO.

No caso da biopsia não ser compatível com BXO, deve excluir-se uma etiologia infecciosa para as lesões verificadas e considerar a colaboração da Dermatologia. Por outro lado, se a biopsia ostentar características compatíveis com BXO, deve considerar-se como uma doença autoimune e solicitar a cooperação com a Imunologia. Se o paciente se apresentar com estenose do meato uretral ou da uretra bem como com o prepúcio intacto, deve optar-se por abordagem cirúrgica. Contudo, se não se verificarem estenoses uretrais e o doente já tiver sido circuncisado, deve dar-se primazia à terapêutica tópica com propionato de clobetasol 0.05% ou dipropionato de betametasona a aplicar 2 vezes por dia durante 2 a 3 meses. Durante o tratamento deve evitar-se a aplicação local de irritantes e enfatizar a importância da lavagem das mãos para higiene genital. A corticoterapia reverte algumas das alterações histológicas. Caso se verifique uma infecção concomitante e confirmada em cultura, deve utilizar-se um antibiótico tópico combinado com o corticoide.

Se a cirurgia não for considerada pelo paciente, e este se apresentar sintomático, os corticóides tópicos apresentam-se como uma boa opção terapêutica na medida em que fornecem alívio sintomático. Os efeitos secundários desta terapêutica incluem atrofia cutânea ou supressão adrenal, minimizados com seguimento adequado. (47)

Os corticóides tópicos podem ser úteis adjuvantes para resolução de lesões que não desaparecem completamente após circuncisão. Contudo, aos corticóides reserva-se um papel paliativo ao invés de curativo. As dosagens do corticoide devem ser progressivamente reduzidas após o estabelecimento de melhoria considerável das lesões, de forma a evitar dependência fisiológica. Não obstante, a utilização de um corticoide menos potente pode ser considerado - aceptonato de mometasona 0,1%. A fraca resposta à corticoterapia deve-se, com frequência, à relutância dos pacientes na sua correta aplicação bem como o receio associado a esta classe farmacológica. Já os corticoides orais não têm lugar no tratamento da BXO.

Uma publicação do grupo de Depascuale, refletindo a experiência na sua unidade que se encarregou de tratar mais de 500 pacientes com BXO durante um período de 14 anos, sugeriu um protocolo de tratamento que consiste nas seguintes directrizes:

- Se a patologia estiver limitada ao prepúcio, a circuncisão é curativa e fornece material histológico para a confirmação da doença;
- Se existir descoloração glanular associada, mas sem cicatrização, ulceração ou fusão prepucial, a circuncisão simples também se apresenta como opção terapêutica de 1ª linha, sendo curativa;
- Se o sulco coronal se encontrar obliterado por adesões e a glândula se encontrar em plenas condições, recomenda-se excisão do sulco após cuidadosa dissecação do mesmo. A re-epitelização dessa zona encarregar-se-á do processo curativo;
- Se a glândula se encontrar profundamente desfigurada, a reestruturação completa da glândula com enxertos de pele é recomendada. Este procedimento melhora a aparência estética e tem como vantagem o facto de evitar a progressão para carcinoma escamoso;
- A BXO localizada ao meato responde melhor a esteróides tópicos e cirurgia *minor*, contudo a estenose provavelmente recidivará se existir envolvimento confirmado da uretra distal.
- O tratamento da BXO uretral consiste na excisão das porções uretrais envolvidas e subsequente substituição por mucosa bucal e/ou mucosa vesical em casos de envolvimento mais extenso. (40)

O recurso a tratamentos sistémicos é por vezes tentado, mas os efeitos a longo-prazo precisam de ser ponderados numa razão custo-benefício. Os retinóides provaram ser fármacos efectivos num estudo controlado com placebo (5), contudo os efeitos secundários levam à sua descontinuação frequente. (47)

A amitriptilina ou gabapentina podem ser úteis caso a dor ou disestesia peniana sejam sintomas dominantes e caso estas persistam mesmo após a resolução da restante sintomatologia.

Nos doentes assintomáticos existe alguma controvérsia no que diz respeito à instituição de terapêutica. É que se por um lado o tratamento previne a progressão da doença e o potencial desenvolvimento de malignidade, por outro pode ter efeitos secundários sexuais a longo prazo. Nessa medida, a extensão e aparência da doença devem influenciar a opção a tomar, sendo que todos os pacientes têm necessidade de ser informados acerca desta dicotomia e serem regularmente seguidos em centros especializados.

Os inibidores da calcineurina tópicos como o pimecrolimus e o tacrolimus têm sido usados com sucesso, contudo não devem ainda ser considerados como terapêutica de primeira linha uma vez que a sua segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecida. (1)



### 3.6 A Balanite Xerótica Obliterante como Lesão Pré-Maligna

A BXO é frequentemente associada a diversas neoplasias do aparelho genitourinário. Um estudo levado a cabo por Edmonds e colegas (2011) referiu associação da infecção por HPV e respectiva patogénese da BXO e subsequente desenvolvimento de CEC (carcinoma espinho-celular) em 50% dos infectados. (15, 48, 49, 50)

O CEC peniano tem sido associado com as seguintes lesões pré-malignas: eritroplasia de Queyrat e doença de Bowen (carcinomas *in situ* (CIS) indiferenciados) e BXO (CIS diferenciado). (15)

Foi relatado num estudo realizado por Renaud em 2010 que o subtipo do CEC está directamente relacionado com a natureza das lesões pré-malignas (51). Contudo, estudos mais recentes mostraram-se incapazes de demonstrar qualquer tipo de sobre ou sub-expressão de genes associados com a infecção por HPV.(15)

O CEC é a complicação oncológica mais séria da BXO. Embora a carcinogénese possa ser independente do HPV, tal ainda não foi estabelecido. (15)

Meffet *et al.*, em 1995, concluíram que a BXO não se trata, por si só, de uma lesão pré-maligna. Não obstante, se se associar a outros factores como fimose, má higiene genital e infecção por HPV a predisposição é maior. (51)

Estudos ulteriormente desenvolvidos continuam sem dissipar a dúvida em relação ao facto do CEC ser um atributo implícito à patogénese da BXO ou se a evolução neoplásica é devida a fenómenos de inflamação, fibrose e ulceração venosa crónica que se vão desenvolvendo em cursos mais prolongados da doença. (52)

A base genética e a infecção por HPV parecem assumir o papel em algumas situações, sendo que outros factores de risco como a inflamação crónica já referida, a imunossupressão e a exposição a radiação ionizante e ultravioleta exponenciam a probabilidade de desenvolvimento de malignidade local. (52, 53, 54)

A *European Association of Urology* (EAU) identifica a BXO, nas suas *guidelines* sobre cancro do pénis, como um factor de risco relevante para o desenvolvimento de carcinoma do pénis. Os doentes portadores de BXO têm uma taxa de malignidade estimada entre 2,3 e 8,4%, enquanto que em pacientes com CEC se identifica histologia compatível com BXO em 28 a 44% dos casos. (55)

Um estudo de Wallace analisou uma série de 44 pacientes com BXO em que 2 desenvolveram CEC. (56) Noutro estudo desenvolvido por Nasca foram reportados 5 casos de CEC histologicamente confirmados num total de 86 doentes avaliados com BXO, sendo que, em média, a evolução para neoplasia decorria passados 17 anos. Neste estudo verificou-se evidência de progressão histológica de BXO para neoplasia. (59)

O maior estudo realizado no âmbito da associação da BXO com CEC foi levado a cabo por Depasquale. Nesta observação em que 522 doentes foram diagnosticados com BXO, 12 desenvolveram CEC - 7 haviam sido circuncidados previamente ao diagnóstico de cancro e 5 desenvolveram neoplasia antes de serem circuncidados. (40)

Destaca-se também o estudo conduzido por Powell que analisou amostras de doentes com CEC do pénis e verificou a presença de balanite xerótica obliterante em cerca de metade dos pacientes. (5)

Pietrzak delineou um estudo por forma a perceber se a relação entre a carcinogénese peniana e a BXO se tratava de uma coincidência ou se de facto existia uma relação efetiva entre as duas entidades. Nesta publicação, a BXO foi encontrada em 28% dos pacientes que se apresentavam com carcinoma peniano. Pietrzak chegou à conclusão que o modo de apresentação mais comum é o aparecimento síncrono de BXO e CEC peniano, isto é, o mais comum é serem ambos diagnosticados ao mesmo tempo. Também não é raro o diagnóstico de carcinoma na evolução da BXO, sendo que a apresentação metacrónica do tumor, após a cura da balanite xerótica obliterante, é a forma menos frequente de manifestação. (57)

Clouston verificou que a associação entre BXO e cancro pode ser subestimada e que essa postura pode acarretar negligência no seguimento dos doentes. (1)

Embora a relação causa-efeito do binómio BXO-CEC seja robusta, a balanite não representa, surpreendentemente, um factor de risco independente preditor de recorrência local. (58)

### 3.7 Prognóstico da Balanite Xerótica Obliterante

O prognóstico da BXO está intimamente relacionado com a detecção e intervenção precoce da mesma. Caso a BXO seja detectada num estadio inicial, o prognóstico é por norma favorável. É importante referir que a remissão espontânea pode ocorrer. (6)

O stress, a disfunção sexual associada e a própria ansiedade acarretada pela doença são fatores que contribuem para um efeito deletério intrínseco à doença. É recomendado o acompanhamento regular e a educação do paciente face ao carácter crónico da doença.

A adoção de medidas como a evicção de contacto peniano com sabão e urina, bem como a hidratação e higiene da zona afectada permitem uma maior taxa de sucesso terapêutico a longo prazo pelo que devem ser prontamente transmitidas ao doente. (60)

## Conclusão

Relativamente à pesquisa realizada, conclui-se que a BXO se pode apresentar em todas as idades, apesar de ser rara antes dos 2 anos, podendo começar tão precocemente como aos 6 meses de idade. É mais comum em indivíduos de raça caucasiana, tendo-se constatado um aumento de prevalência na quarta e sexta décadas.

É possível retirar algumas conclusões relativas à sua etiologia, tendo sido estabelecida uma associação entre doenças autoimunes como diabetes, vitiligo e eczema atópico e a balanite xerótica obliterante. Este carácter autoimune reflete-se na forte associação de vários polimorfismos HLA, produção de citocinas pró-inflamatórias de resposta Th1 mediada por interferão gama com a balanite xerótica obliterante. Além do contributo da autoimunidade, fatores locais de distorção anatómica como a estenose do meato urinário podem ter um papel etiológico no desenvolvimento da patologia em questão, pela lesão das glândulas de uretrais e consequente extensão do processo inflamatório com fibrose. Quanto à componente infecciosa e um possível papel na patogénese da balanite, apenas o HPV foi diretamente implicado, verificando-se que o seu envolvimento é mais evidente na evolução para carcinoma do pénis.

Clinicamente, conclui-se que sintomas como a incapacidade de retração prepucial, fimose, edema e disúria são os mais frequentes, podendo existir hipospadias associadas. O sinal patognomónico da balanite xerótica obliterante inclui uma área esbranquiçada que circunda o meato uretral externo que pode cursar com eritema. A existência de aderências superficiais no meato uretral externo também é um achado comum, podendo-se verificar espongiofibrose com extensão proximal até à uretra prostática. A uretra peniana apresenta-se aumentada e a uretroscopia é de difícil execução pela fibrose do lúmen.

Aliado à clínica, o diagnóstico histológico revela-se de forte importância no que diz respeito à identificação da patologia. A identificação de atrofia epidérmica, hiperqueratose superficial aliado a um espessamento da membrana basal com uma zona subepidérmica são elementos que apoiam fortemente o diagnóstico desta patologia.

A sua complicação mais séria acaba por ser o carcinoma das células escamosas, sendo esse achado reforçado por vários estudos anteriormente referidos.

No caso de patologia limitada ao prepúcio, a circuncisão é curativa e fornece material histológico para a confirmação da doença.

Quando existe uma deteção e intervenção atempadas, o prognóstico é, em geral, favorável.

## Bibliografia

1. Clouston D, Hall A, Lawrentschuk N. Penile lichen sclerosis (balanitis xerotica obliterans). BJU International. 2011;108:14-19.
2. Kizer WS , Prarie T , Morey AF . Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system . South Med J 2003 ; 96 : 9-11.
3. Mallon E, Hawkins D, Dinneen M, Francis N, Fearfield L, Newson R et al. Circumcision and Genital Dermatoses. Archives of Dermatology. 2000;136(3).
4. Nelson DPeterson A. Lichen Sclerosus: Epidemiological Distribution in an Equal Access Health Care System. The Journal of Urology. 2011;185(2):522-525.
5. Powell J, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. Lancet 1999; 353 : 1777-83.
6. Pugliese J, Morey A, Peterson A. Lichen Sclerosus: Review of the Literature and Current Recommendations for Management. The Journal of Urology. 2007;178(6):2268-2276.
7. Jayakumar, S., Antao, B., Bevington, O., Furness, P., Ninan, G. K., & Le, L. (2012). Balanitis xerotica obliterans in children and its incidence under the age of 5 years. *Journal of Pediatric Urology*, 8(3), 272-275.
8. Pilatz, A., Altinkilic, B., Schormann, E., Maegel, L., Izykowski, N., Becker, J., ... Jonigk, D. (2013). Congenital Phimosis in Patients With and Without Lichen Sclerosus : Distinct Expression Patterns of Tissue Remodeling Associated Genes. *JURO*, 189(1), 268-274.
9. Bochove-Overgaauw, D. M., Gelders, W., & De Vylder, A. M. A. (2009). Routine biopsies in pediatric circumcision: (Non) sense? *Journal of Pediatric Urology*, 5(3), 178-180.
10. Pugliese J, Morey A, Peterson A. Lichen Sclerosus: Review of the Literature and Current Recommendations for Management. The Journal of Urology. 2007;178(6):2268-2276.

11. Lipscombe T, Wayte J, Wojnarowska F, Marren P, Luzzi G. A study of clinical and aetiological factors and possible associations of lichen sclerosis in males. *Australasian Journal of Dermatology*. 1997;38(3):132-136.
12. THOMAS R, RIDLEY C, BLACK M. The association of lichen sclerosis et atrophicus and autoimmune-related disease in males. *Br J Dermatol*. 1983;109(6):661-664.
13. Schempp C, Bocklage H, Lange R, Kölmel H, Orfanos C, Gollnick H. Further Evidence for *Borrelia burgdorferi* Infection in Morphea and Lichen Sclerosis et Atrophicus Confirmed by DNA Amplification. *Journal of Investigative Dermatology*. 1993;100(5):717-720.
14. Clay F, Cork M, Tarlow J, Blakemore A, Harrington C, Lewis F et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosis. *Human Genetics*. 1994;94(4).
15. Edmonds, E., Barton, G., Buisson, S., Francis, N., Gotch, F., Game, L. Bunker, C. (2011). Gene expression profiling in male genital lichen sclerosis. *International Journal of Experimental Pathology*, 92(5), 320-325.
16. Oikarinen A, Sandberg M, Hurskainen T et al: Collagen biosynthesis in lichen sclerosis et atrophicus studied by biochemical and in situ hybridization techniques. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1991; 162: 3
17. Wenzel J, Wiechert A, Merkel C et al: IP10/ CXCL10-CXCR3 interaction: a potential self-recruiting mechanism for cytotoxic lymphocytes in lichen sclerosis et atrophicus. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 112.
18. Marren P, Yell J. Charnock FM. Bunce M, Welsh K, Wojnatouska F. The assoeialion between lichen selerosus and antiuensofthe HLA system. *BrJ Dermatol* 1995; 132: 197-203.
19. Gross T. Wagner A, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Identification oi TIA-H and granzyme B+ cytotoxic T cells in lichen sclerosis et atrophicus

20. Gambichler T, Skrygan M, Czempiel V et al: Differential expression of connective tissue growth factor and extracellular matrix proteins in lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 207.
21. Oyama N, Chan I, Neill SM et al: Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003; 362: 118.
22. Terlouw A, Santegoets LA, van der Meijden WI et al: An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 658.
23. Lin F., Yu Y.P., Woods J. et al. (2001) Myopodin, a synaptopodin homologue, is frequently deleted in invasive prostate cancers. *Am. J. Pathol.* 159, 1603-1612.
24. Jing L., Liu L., Yu Y.P. et al. (2004) Expression of myopodin induces suppression of tumor growth and metastasis. *Am. J. Pathol.* 164, 1799-1806.
25. Yu Y.P., Tseng G.C., Luo J.H. (2006) Inactivation of myopodin expression associated with prostate cancer relapse. *Urology* 68, 578-582.
26. De Ganck A., De Corte V., Bruyneel E., Bracke M., Vandekerckhove J., Gettemans J. (2009) Down-regulation of myopodin expression reduces invasion and motility of PC-3 prostate cancer cells. *Int. J. Oncol.* 34, 1403-1409.
27. Wu C.L., Kirley S.D., Xiao H., Chuang Y., Chung D.C., Zukerberg L.R. (2001) Cables enhances cdk2 tyrosine 15 phosphorylation by Wee1, inhibits cell growth, and is lost in many human colon and squamous cancers. *Cancer Res.* 61, 7325-7332.
28. Dong Q., Kirley S., Rueda B., Zhao C., Zukerberg L., Oliva E. (2003) Loss of cables, a novel gene on chromosome 18q, in ovarian cancer. *Mod. Pathol.* 16, 863-868.

29. Zhang H., Duan H.O., Kirley S.D., Zukerberg L.R., Wu C.L. (2005) Aberrant splicing of cables gene, a CDK regulator, in human cancers. *Cancer Biol. Ther.* 4, 1211-1215.
30. Gambichler T., Skrygan M., Tigges C., Kobus S., Glaser R., Kreuter A. (2009) Significant upregulation of antimicrobial peptides and proteins in lichen sclerosus. *Br. J. Dermatol.* 16, 1136-1142.
31. Gambichler T., Hoxtermann S., Skrygan M. et al. (2010) Comment on: occurrence of circulating anti-bullous pemphigoid antibodies in patients with lichen sclerosus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 24, 186-190. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 369-370.
32. Gambichler T., Kammann S., Tigges C. et al. (2011) Cell cycle regulation and proliferation in lichen sclerosus. *Regul. Pept.* 167, 209-214
33. Tapp R.A., Feng J., Jones J.W., Carlson J.A., Wilson V.L. (2007) Single base instability is promoted
34. Bunker C.B. & Neill S.A. (2010) The umbilicus, perianal and genital regions. In: *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th edn, Vol 4, pp. 71.0-71.102 (eds T Burns, S Breathnach, N Cox, C Griffiths), Oxford: Wiley-Blackwell.
35. Edmonds E., Mavin S., Francis N., Ho-Yen D., Bvunker C. (2009) *Borrelia burgdorferi* is not associated with genital lichen sclerosus in men. *Br. J. Dermatol.* 160, 459-460.
36. Drut R.M., Gomez M.A., Drut R., Lojo M.M. (1998) Human Papillomavirus is present in some cases of childhood penile lichen sclerosus: an in situ hybridization and SP-PCR study. *Pediatr. Dermatol.* 15, 85-90.
37. Nasca M.R., Innocenzi D., Micali G. (2006) Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papillomavirus infection. *Int. J. Dermatol.* 45, 681-683.



38. Zapolski-Downar A., Nowak A., Bieleka-Grzela S. (1987) Lichen sclerosus et atrophicus in a married couple. *Dermatol. Monatsschr.* 173, 141-145.
39. Celis, S., Reed, F., Murphy, F., Adams, S., Gillick, J., Abdelhafeez, A. H., & Lopez, P. (2014). Balanitis xerotica obliterans in children and adolescents : A literature review and clinical series. *Journal of Pediatric Urology*, 10(1), 34-39.
40. Depasquale I, Park A, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU International*. 2000;86(4):459-465.
41. Das, S., & Tunuguntla, H. S. (2000). Balanitis xerotica obliterans--a review. *World Journal of Urology*, 18(6), 382-7.
42. Fistarol, S. K., & Itin, P. H. (2013). Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: An update. *American Journal of Clinical Dermatology*, 14(1), 27-47.
43. Mattioli G, Repetto P, Carlini C, Granata C, Gambini C, Jasonni V. Lichen sclerosus et atrophicus in children with phimosis and hypospadias. *Pediatric Surgery International*. 2002;18(4):273-275.
44. Ebert A, Rösch W, Vogt T. Safety and Tolerability of Adjuvant Topical Tacrolimus Treatment in Boys with Lichen Sclerosus: A Prospective Phase 2 Study. *European Urology*. 2008;54(4):932-937.
45. Mihara, Y., Mihara, M., Hagari, Y., & Shimao, S. (1994). Lichen sclerosus et atrophicus. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study. *Archives of Dermatological Research*, 286(8), 434-442.
46. Aynaud, O., Piron, D., & Casanova, J. M. (1999). Incidence of preputial lichen sclerosus in adults: histologic study of circumcision specimens. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41(6), 923-6. [https://doi.org/S0190-9622\(99\)70247-1](https://doi.org/S0190-9622(99)70247-1)

47. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva; a double blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 : 225 - 31
48. Campus, G., Alia, F. and Bosincu, L. (1992). Squamous Cell Carcinoma and Lichen Sclerosus et Atrophicus of the Prepuce. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 89(5), pp.962-964.
49. Perceau G, Derancourt C, Clavel C, et al. Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *Br. J. Dermatol.* 2003;148:934-938.
50. Prowse DM, Ktori EN, Chandrasekaran D, Prapa A, Baithun S. Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 2008;158:261-265
51. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Verola O, et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;62:284-290
52. Quinn AG, Perkins W. Non-melanoma skin cancer and other epidermal skin tumours. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th edn. Vol. 3. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. pp. 52.1-52.48.
53. Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J. Cutan. Pathol.* 2005;32:191-205
54. Yoshinaga S, Hauptmann M, Sigurdson AJ. Nonmelanoma skin cancer in relation to ionizing radiation exposure among U.S. radiologic technologists. *Int. J. Cancer.* 2005;115:828-834

55. Solsona Narbón, E. (2002). Penile cancer. *Actas Urologicas Espanolas*.
56. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc*. 1971;57:9-30
57. Pietrzak, P., Hadway, P., Corbishley, C. M., & Watkin, N. A. (2006). Is the association between balanitis xerotica obliterans and penile carcinoma underestimated? *BJU International*, 98(1), 74-76.
58. Philippou P, Shabbir M, Ralph D, Malone P, Nigam R, Freeman A et al. Genital lichen sclerosus/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis. *BJU International*. 2013;111(6):970-976.
59. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41:911-914
60. Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D, et al. Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Epub 2011 Jun 27