



**Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
LICHEN SCLERO-ATROFICO / RL0060**

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM del 12 gennaio 2017)
vedi www.malattiarare.toscana.it)

1. Definizione

Il lichen sclero-atrofico (LSA), più di recente definito lichen sclerosus, è una dermatite infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta e patogenesi immunologica, caratterizzata da papule biancastre confluenti in placche ad evoluzione sclero-atrofica, localizzate a livello delle mucose anogenitali e meno frequentemente in corrispondenza della cute. Si associa in genere a sensazione di prurito e bruciore, disfunzione sessuale e urinaria nel sesso maschile e possibile degenerazione neoplastica in area genitale (Powell 1999).

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

CRITERIO EPIDEMIOLOGICO Il LSA è una malattia rara, con una prevalenza stimata attorno allo 0.1-1.7% della popolazione generale. Il LSA può insorgere in entrambi i sessi a qualsiasi età. E' più frequente nelle donne con un rapporto donna: uomo compreso tra 3:1 e 10:1. La prevalenza in età pediatrica è di 1: 900 mentre in età adulta varia da 1:70 a 1:1000. Uno studio epidemiologico sul LSA vulvare, la più comune tra le possibili localizzazioni, ha stimato un'incidenza pari a 14.6 casi su 100,000 donne per anno. Nell'uomo il LSA è ancora più raro. Su una popolazione (Kizer 2003) di 153,432 pazienti maschi con patologie urologiche, circa lo 0.07% aveva una diagnosi di LSA. In uno studio simile (Nelson 2011) su un totale di 42,648,923 maschi, la prevalenza del LSA è risultata di circa lo 0.0014%.

Si riscontrano due picchi di insorgenza: età pre-puberale (Fistarol Sk 2013) ed età post-menopausale nelle donne, mentre negli uomini nella quarta decade di vita risulta la più frequentemente colpita (Sherman V 2010) (Virgili 2018). Tuttavia, è ragionevole pensare che sia la prevalenza che l'incidenza della patologia siano sottostimate poiché in un terzo dei casi il LSA è asintomatico (Veira-Baptista 2015); inoltre la sottostima potrebbe essere dovuta in parte al fatto che i pazienti si rivolgono spesso a figure specialistiche non sempre confidenti con il riconoscimento della patologia, soprattutto nelle fasi iniziali e pauci sintomatiche, ma anche per il tardivo coinvolgimento del medico a causa dell'imbarazzo nel riportare sintomi inerenti le aree genitali e quindi la sfera sessuale.

CRITERIO CLINICO Le condizioni che devono sollevare il sospetto di LSA e che pertanto necessitano di ulteriori accertamenti per confermare la diagnosi, sono riconducibili alla dichiarata presenza di prurito a livello delle mucose anogenitali. Il prurito è il sintomo principale della patologia, spesso



più intenso durante la notte e tale da interferire con la qualità del sonno dei pazienti. Altri sintomi includono dolore, disestesie, disuria (legata anche al coinvolgimento dell'uretra) e secchezza fino ad arrivare alla dispareunia e apareunia. La malattia inoltre può causare dolore durante l'erezione e limitazioni nell'attività sessuale.

3. Criteri diagnostici

La diagnosi di LSA è prevalentemente clinica, e può essere confermata dall'esame istopatologico.

ELEMENTI CLINICI

La lesione elementare è rappresentata da una papula biancastra madreperlacea, piatta, poligonale. Le lesioni possono essere isolate o, più frequentemente, confluenti in placche. All'esordio si riscontrano in genere tipiche papule piane di colore bianco-porcellanaceo (aspetto a "confetti") confluenti in chiazze; talora è possibile osservare un eritema perilesionale soprattutto a livello vulvare e penieno; successivamente si rilevano lesioni atrofiche ricoperte da cute biancastra pieghettata, con aspetto a "carta geografica", talora con ipercheratosi follicolare a tipo comedone. La sclerosi è minima. E' possibile la formazione, nelle zone sottoposte a traumi, di lesioni eritemato-purpuriche, fino a lesioni bollose emorragiche o erosive, particolarmente dolorose.

L'interessamento mucoso è più frequente di quello cutaneo.

Nella donna la sede tipica è a livello vulvare, soprattutto in corrispondenza delle piccole labbra e della regione clitoridea. L'atrofia può essere marcata con conseguente fusione delle piccole labbra con perdita del cappuccio clitorideo e restringimento dell'introito vaginale; il vestibolo può diventare rigido e sclerotico e la forchetta ispessita. La sintomatologia è dominata dal prurito testimoniato da lesioni croniche da grattamento (craurosi). Si associano bruciore, dolore, secchezza e dispareunia.

Nelle bambine il LSA vulvare può insorgere in modo acuto con bruciore, leucorrea, escoriazioni e sanguinamento; talora è presente dolore che ostacola la minzione e la defecazione. Il LSA vulvare raramente interessa l'età pediatrica ed in questo caso si presenta in età prepuberale nella maggior parte dei casi. I sintomi riferiti includono prurito, dolore alla defecazione, stipsi e disuria. La cute può inoltre presentare lesioni ecchimotiche e/o purpuriche che entrano in diagnosi differenziale con l'abuso sessuale (Powell J 2000), soprattutto se insorge in età post-puberale. Sebbene con la pubertà si possa avere un miglioramento sintomatico, la malattia solitamente persiste anche in età adulta. La malattia può avere un impatto devastante sull'attività sessuale delle pazienti. Inoltre è stato visto che la disfunzione sessuale non migliora in maniera significativa a seguito del trattamento e non necessariamente correla con l'attività e la gravità della malattia (Burrows LJ 2011). Rispetto al lichen planus, il LSA non coinvolge la mucosa genitale della vagina o della cervice.

Nell'uomo il LSA ha solitamente un esordio subdolo e coinvolge principalmente il glande, il prepuzio ed il solco coronale, il meato uretrale e l'uretra peniena (Barbagli 2011). Il decorso segue un andamento cronico recidivante, con periodi anche prolungati di quiescenza, ma solitamente è invariabilmente progressivo. Le manifestazioni precoci comprendono macule eritematose o ipopigmentate o placche di colorito bianco-violaceo con margini definiti, con possibili erosioni



superficiali. Successivamente le placche assumono un colore biancastro ed una consistenza duro-sclerotica alla palpazione. A livello del glande si possono inoltre apprezzare lesioni purpuriche e teleangectasie diffuse, mentre a livello distale del prepuzio è tipica la comparsa di un anello sclerotico di colorito biancastro. Il LSA seppur raramente, può coinvolgere anche il frenulo, il meato uretrale e la fossa navicolare (Kirtschig G 2017). La progressiva infiammazione ed ispessimento del prepuzio esitano nella formazione di adesioni con il glande, fimosi o parafimosi (quest'ultima rappresenta un'emergenza urologica), mentre la progressiva retrazione conduce alla costrizione dell'asta peniena distale. I casi inveterati portano infine ad atrofia del glande. La malattia può essere del tutto asintomatica; tuttavia i pazienti di solito riferiscono sintomi quali parestesie, prurito, disuria, o sintomi associati alla ritenzione urinaria in caso di complicanza fimotica e disturbi urinari minzionali fino alla ritenzione urinaria, legati alle stenosi secondarie dell'uretra peniena. Il coinvolgimento dell'uretra peniena può portare a stenosi di un tratto o di tutta l'uretra peniena con conseguente restringimento del lume uretrale che può nelle forme gravi e complesse portare alla ritenzione acuta o cronica incompleta d'urine per il mancato svuotamento vescicale. La malattia inoltre può causare dolore durante l'erezione e limitazioni nell'attività sessuale con ovvie e potenzialmente serie conseguenze sul benessere psicofisico.

Nel bambino il LSA interessa la regione balano-prepuziale, talora con fimosi acuta.

Il LSA colpisce più frequentemente uomini non circumcisi o circumcisi tardivamente e si verifica solo di rado nei soggetti circumcisi alla nascita.

Il coinvolgimento della regione anale e perianale può comparire in entrambi i sessi ma è più frequente nel sesso femminile (Charlton OA 2018). Si riscontrano eritema, atrofia e sclerosi con erosioni, ragadi e cicatrici, raramente evolventi in stenosi. Il dolore può essere intenso, causando costipazione (Marren 2005).

Il coinvolgimento delle regioni extragenitali è più raro con localizzazioni a livello del tronco, del collo, dalle radici degli arti. Le lesioni possono essere talora localizzate sulle ascelle, sullo scroto, sulle dita, sulle cicatrici o nelle sedi di colostomia. Non sono pruriginose. Ne esistono differenti varianti quali le forme lineari, blaschko-lineari, anulari o pigmentate. Raramente è riportata una forma del cuoio capelluto con alopecia cicatrizzante.

Si ritiene che il LSA non coinvolga la mucosa orale, le unghie, la vagina; tuttavia ci sono segnalazioni di LSA in queste sedi. In particolare per quanto concerne il cavo orale ad oggi sono stati riportati in letteratura circa 41 casi di LSA orale (Kakko T 2018). Ne sono affette principalmente la mucosa labiale e malare, seguite da quella gengivale e linguale. Non sono stati riportati casi con interessamento del pavimento della bocca.

ELEMENTI ISTOPATOLOGICI

L'esame istopatologico eseguito su un campione bioptico prelevato dalla mucosa o cute lesionale può essere necessario per confermare la diagnosi clinica in caso di dubbio, dopo il fallimento di un appropriato ciclo di terapia di prima linea, o nel sospetto di insorgenza di una neoplasia. Nei casi in cui si renda necessario il prelievo bioptico dovrebbe essere mirato ed eseguito nella sede più attiva di malattia e nelle zone di transizione tra la sede lesionale e l'area indenne ([McCarthy S J 2019](#)). Il campione dovrebbe essere accompagnato da una richiesta medica in cui sia accuratamente



descritto il quadro clinico, la sede della lesione e le caratteristiche della lesione stessa oltre al sospetto clinico (Kirtschig G. 2015; Lewis 2018).

In fase precoce l'istologia del LSA, per la presenza di iperortocheratosi, ipergranulosi ed iperplasia irregolare epidermica, con ispessimento focale della membrana basale, può simulare un lichen planus o più raramente una psoriasi. Nel derma in questa fase si osserva un modico edema associato a dilatazione dei vasi superficiali situati immediatamente al di sotto della membrana basale. L'infiltrato linfocitario può essere in disposizione lichenoide o interstiziale, con esocitosi linfocitaria nell'epidermide (Kirtschig G 2017). Nelle fasi più avanzate l'epidermide diventa atrofica con marcata iperortocheratosi, compare la vacuolizzazione dello strato basale e si accentua l'edema subepidermico. L'iperortocheratosi epidermica è accentuata a livello dello sbocco dei follicoli ("follicular plugging"). La degenerazione vacuolare dei cheratinociti basali associata all'assottigliamento del piatto sovrappapillare può portare a fenomeni di distacco dermo-epidermico con formazione di bolle, prevalentemente a carattere emorragico. Nel derma superficiale e medio si osserva un'omogeneizzazione delle fibre collagene ed una perdita delle fibre elastiche, quest'ultima caratteristica peculiare che agevola nella diagnosi differenziale nei confronti della morfea (Fruchter R 2017).

Talvolta il LSA può presentare anche le caratteristiche istopatologiche di un lichen simplex, rappresentate da iperortocheratosi ed iperplasia irregolare epidermica ed annessiale con rinforzi infundibolari e acrosiringei, fibroialinosi, del derma papillare con modesti infiltrati linfocitari dermici. Nel lichen dell'uretra peniena la biopsia è diagnostica nell' 85.4% dei casi (Barbagli i 2011).

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Le diagnosi differenziali del LSA sono numerose, e comprendono le balaniti infettive, le neoplasie squamose, la balanite di Zoon, il lichen planus, la psoriasi, la balanite circinata, la dermatite da contatto e l'eritema fisso da farmaci (Charlton OA 2018). La diagnosi differenziale per le rarissime forme del cavo orale si pone nei confronti del lichen planus, la leucoplachia, la candidiasi cronica iperplastica, la fibrosi orale sottomucosa, le patologie bollose del cavo orale e la morfea (Kakko T 2018).

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Non richiesti.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Esami di secondo livello: emocromo completo, indici di funzionalità epatica, prove di funzionalità tiroidea, ricerca di autoanticorpi organo- e non organo-specifici, PCR per Borrelia. E' stata riportata una aumentata incidenza di anticorpi anti-PB180.



CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO

Oltre a determinare una notevole riduzione della qualità della vita nei pazienti per la sintomatologia e per la possibile sclero-atrofia dei tessuti interessati (tra cui restringimento dell'introito vaginale, stenosi del meato uretrale, fimosi e parafimosi), la principale complicanza è rappresentata dalla possibile comparsa di carcinoma squamo-cellulare, con un'incidenza del 3,5-5% per le lesioni dei genitali ed osservata eccezionalmente per le lesioni cutanee. Nella donna, il rischio di sviluppare una neoplasia a cellule squamose è stimato attorno al 3.5-5% (Neill SM 2010; Micheletti 2016).

Tuttavia studi retrospettivi sul carcinoma vulvare hanno dimostrato che circa il 60% dei tumori insorge su un pregresso LSA. E'possibile che il papilloma virus (HPV) contribuisca alla patogenesi del carcinoma a cellule squamose, accelerando il processo di trasformazione della cellula epiteliale infettata. L'aumentato rischio di sviluppo di neoplasie epiteliali sarebbe tuttavia da ricondurre maggiormente alla presenza di un processo cicatriziale continuo ed alla presenza di un milieu citochinico pro-infiammatorio e pertanto procarcerogeno (Lewis FM 2018).

Nell'uomo, il tasso di sviluppo di una neoplasia maligna su LSA è stimato attorno al 4-8% (Ranjan N 2008). In uno studio su 86 maschi affetti da LSA circa il 6% aveva sviluppato una lesione pre-maligna o un carcinoma a cellule squamose invasivo (Micali G 2001). Uno studio retrospettivo ha stimato invece intorno al 13% la percentuale di pazienti con LSA ed evidenza di neoplasia squamosa intraepiteliale del pene (Kravvas G 2018). In altri due studi retrospettivi su pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose del pene, il tasso di neoplasie insorgenti su preesistente LSA variava dal 28 al 33% (Velazquez EF 2003; Pietrzak P 2006). Il tempo di latenza stimato tra la diagnosi di LSA e l'insorgenza della neoplasia varia tra i 10 e i 23 anni (Nasca MR 1999).

Inoltre, il LSA può associarsi ad altre malattie autoimmuni, in particolare tiroiditi, vitiligine, alopecia areata, anemia perniziosa, malattie autoimmuni gastrointestinali, cirrosi biliare primitiva, lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla, diabete mellito, pemfigoide cicatriziale e sclerodermia, psoriasi. L'associazione con la dermatite atopica sembra essere significativa nei ragazzi, mentre nelle donne sembrano essere associate più frequentemente patologie intestinali, vescicali e patologie dolorose (fibromialgia).



4. Criteri terapeutici

La gestione del paziente con LS genitale richiede un approccio multidisciplinare per la buona gestione clinica delle lesioni e delle complicanze come lo sviluppo di carcinomi a cellule squamose, o nel maschio la fimosi e la parafimosi.

LSA genitale

Il trattamento di prima scelta per il LSA femminile comprende gli steroidi topici potenti o superpotenti; Il trattamento ha l'obiettivo di migliorare i sintomi e nei casi di diagnosi precoce di risolvere le lesioni. Le cicatrici sono permanenti.

Per il LSA dei genitali maschili il trattamento con steroidi ad alta potenza può rappresentare una alternativa alla **circoncisione**. La diagnosi precoce e il pronto intervento terapeutico sono fondamentali per ottenere la completa abolizione dei segni e sintomi e ripristinare la normale attività sessuale e urinaria riducendo allo stesso tempo il rischio di tumore. La circoncisione è risultata la migliore e risolutiva opzione terapeutica per le forme iniziali e intermedie di LSA giovanili localizzate al prepuzio e al glande. La regressione dei sintomi avviene dopo 4-8 settimane ed in 4-6 mesi avviene la completa guarigione anche se in alcuni casi è necessario attendere fino a due anni. Mancano tuttavia studi a lungo termine per la valutazione delle recidive dopo circoncisione.

Riguardo alle terapie topiche farmacologiche non ci sono regimi terapeutici standardizzati. Nella maggior parte dei casi viene applicato clobetasolo propionato 0.05% in unguento 1-2 volte al giorno per tre mesi (S.M. Neill 2010), con una riduzione della frequenza nell'applicazione dopo un mese nei casi più lievi. In trial randomizzati versus placebo, è stato osservato che l'applicazione di clobetasolo per un periodo compreso tra 1 e 3 mesi porta ad un miglioramento del quadro clinico nel 75-90% dei pazienti (Fistarol SK 2013). L'efficacia della terapia deve essere valutata non prima dei 3 mesi (Lewis FM, 2018). Altri studi hanno dimostrato che il mometasone furoato 0,1% unguento risulta ugualmente efficace e meglio tollerato del clobetasolo propionato nel trattamento del LSA vulvare sia nel trattamento in fase attiva che nel mantenimento (Cattaneo A 2003, Virgili 2014).

La terapia di mantenimento include steroidi topici al fine di ridurre il rischio di riacutizzazioni. Tra gli steroidi topici il mometasone furoato 0.1% in unguento si è dimostrato efficace, con trattamenti variabili dalle 2-3 applicazioni settimanali a 1-2 applicazioni mensili in base alla gravità del quadro clinico. Per evitare gli effetti collaterali legati all'uso protratto dei cortisonici, si raccomanda di non utilizzare un tubo da 30 gr di cortisonici potenti per più di tre mesi.

Nella donna, in caso di malattia steroide-refrattaria, gli inibitori topici della calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus) sono indicati come trattamento di seconda linea (Bunker CB. 2017). Gli inibitori della calcineurina rappresentano una valida alternativa agli steroidi topici nel trattamento del LSA genitale, soprattutto in età pediatrica. Sono associati a minori effetti collaterali quali in particolare l'atrofia. I pazienti dovrebbero inoltre utilizzare costantemente emollienti ed evitare fattori irritativi a livello genitale.

E' invece oramai obsoleto il trattamento topico a base di ormoni sessuali maschili, mentre l'impiego di progesterone all'8% sarebbe risultato efficace secondo uno studio pilota (livello di evidenza 1 grado di raccomandazione A) (Kirtschig G 2017). Nelle forme di LSA resistenti si possono



utilizzare retinoidi topici o sistemici soprattutto per il mantenimento e follow-up, steroidi intralesionali, ciclosporina, methotrexate 10-15 mg a settimana per 6 mesi, e idrossiurea ma il loro utilizzo non è stato validato nell'ambito di studi prospettici randomizzati (Bunker 2017). La fototerapia con UVA è indicata, mentre è sconsigliato l'impiego di UVB e PUVA per l'aumentato rischio di carcinoma vulvare (Lewis 2018). L'utilizzo topico di oxatomide, antistaminico di prima generazione, ha determinato una riduzione del prurito vulvare nel LSA genitale femminile (Kirtschig G 2017).

E' riportato inoltre l'utilizzo di Plasma Ricco di Piastrine autologo per via infiltrativa dermica ma ulteriori studi sono necessari per valutarne l'efficacia. E' riportato un solo caso di LSA genitale maschile trattato con adalimumab intralesionale. E' riportato un solo caso di LSA trattato con icilin, un antagonista del recettore vanilloide TRPM8 (Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8).

LSA extragenitale

Il trattamento di prima scelta è rappresentato dai cortisonici topici. In caso di inefficacia, il calcipotriolo topico, specie se in occlusiva, può rappresentare una valida alternativa. La fototerapia, soprattutto gli UVA1, si è dimostrata efficaci in numerosi pazienti e rappresenta una potenziale prima linea di trattamento nella forma extragenitale.

Trattamenti sistemici possono essere presi in considerazioni nelle forme resistenti (ciclosporina, metotrexate, sulfasalazina).

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
UVA-1	total exposures 15–65, 192–2212 J/cm ² 3–5 times a week	Estensione lesionale (sindex elevato)	Scomparsa del prurito,
Ciclosporina	3-4 mg /kg/die per tre mesi	Lesioni estensive, pruriginose in fase di rapida espansione	Diminuzione del prurito, del dolore mancata insorgenza di nuove lesioni
Metotrexate	10-15 mg a settimana per 6 mesi	Lesioni estensive, pruriginose in fase di rapida espansione	Miglioramento fino a remissione clinica
Sulfasalazina	1-2 gr al dì	Lesioni cutanee	Remissione clinica
Acitretina	20-30 mg al dì	Lesioni estese e resistenti a precedenti trattamenti	Remissione clinica



LSA genitale: Terapia Chirurgica

Il trattamento di scelta per il LSA genitale maschile, nelle forme prepuziali, è rappresentato dalla circoncisione, con risultati spesso curativi. Nelle donne la chirurgia è limitata alle complicazioni del LSA, quali alterazioni funzionali o sviluppo di carcinoma squamocellulare in situ o invasivo.

Il trattamento chirurgico è indicato in presenza di complicanze come stenosi. In caso di restringimento del meato uretrale si possono effettuare trattamenti come dilatazione del meato, meatotomia, meatoplastica. Nei casi di interessamento dell'uretra peniena si possono rendere necessari interventi di uretroplastica, in uno o due tempi, fino ad arrivare alla realizzazione nei casi gravissimi di panuretrite da lichen, a derivazioni urinarie come le uretrostomie perineali.

Tipo di intervento	Indicazioni
Circoncisione (I Livello)	LSA prepuziale, fimosi
Laser terapia chirurgica	fusione delle piccole labbra e perdita del cappuccio clitorideo, vestibolo rigido e sclerotico, forchetta ispessita
Meatotomia, meatoplastica (II livello)	restringimento del meato uretrale
Uretroplastica, uretrostomie perineali (II livello)	panuretrite

5. Aspetti assistenziali

Transizione pediatrico/adulto:

Nei casi ad insorgenza precoce, in età prepubere, il paziente potrà essere inizialmente seguito presso una struttura di dermatologia pediatrica e poi essere reindirizzato ai presidi di rete referenti per la malattia soprattutto per la terapia chirurgica, indicata nel sesso maschile e da eseguire quanto più precocemente possibile.

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

PREMESSA/INTRODUZIONE

Il follow up del LSA è clinico specialistico. Come riportato in precedenza la complicanza principale è rappresentata dallo sviluppo di un carcinoma a cellule squamose. Per questo motivo, in caso di



lesioni persistenti o di modificazione del quadro clinico con comparsa di erosioni, ulcerazioni, ipercheratosi, lesioni nodulari è indicata l'esecuzione di una biopsia cutanea.

Esame/procedura	Indicazioni
Biopsia cutanea	Comparsa di erosioni, ulcerazioni, ipercheratosi, lesioni nodulari

PREMESSA/INTRODUZIONE

Indicate le consulenze ginecologiche e/o urologiche in caso di comparsa di stenosi, lesioni cicatriziali con impedimento funzionale. Anche la consulenza chirurgica o di chirurgia plastica sono inserite nel percorso terapeutico del paziente con LSA.

Visita specialistica	Indicazioni
Visita ginecologica	Restringimento introito vaginale, dispareunia
Visita urologica	Fimosi, stenosi del meato, uretroplastica
Visita chirurgica	Meatodilatazione, meatotomia, meatoplastica Riduzione della fimosi, circoncisione

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
<i>Età di esordio, manifestazioni cliniche patognomoniche, prurito, malattie autoimmuni associate</i>
Dati legati al singolo controllo clinico
<i>Sintomatologia soggettiva, modificazioni cliniche delle lesioni</i>

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Percentuale di pazienti con miglioramento dei sintomi pari al 75-95%

Percentuale di pazienti che sviluppano un carcinoma a cellule squamose

Percentuale di pazienti che sviluppano stenosi uretrali, fimosi o restringimenti dell'introito vaginale



7. Algoritmo

