

Morphea a lichen sclerosus: dve odlišné, či prekrývajúce sa ochorenia?

Morphea and Lichen Sclerosus: Two Different or Overlapping Diseases?

Adamicová, K.¹, Fetisovová, Ž.², Statelová, D.³, Péc, J., Pappová, T.²

¹Ústav patologickej anatómie; Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky kožných ochorení Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

Súhrn

V práci autori uvádzajú základné informácie o dvoch idiopatických ochoreniach kože, o morfeji a lichen sclerosus (et atrophicus). Opisujú klinické obrazy a uvádzajú histopatologické charakteristiky oboch ochorení, ako aj etiopatogenetické názory na ich vznik. Zaoberajú sa aj otázkou možnej koexistencie morfeji a lichen sclerosus, ako i možnosťou, že ide o dve fenotypicky odlišné, ale svojou podstatou do jednej skupiny ochorení patriace ochorenia.

Kľúčové slová: morfea, lichen sclerosus, diferenciálna diagnostika morfeji a lichen sclerosus

Abstract

The authors provide background on the two idiopathic skin diseases, the morphea and lichen sclerosus (et atrophicus). They describe the clinical picture and histopathological characteristics of both diseases, as well as etiopathogenetic views on their origin. They also deal with the issue of possible coexistence morphea and lichen sclerosus, and the possibility that there are two phenotypically different, but by its one nature to a group of diseases.

Key words: morphea, lichen sclerosus, differential diagnostic of morphea and lichen sclerosus

Úvod

Do veľkej a niekedy neprehľadnej skupiny idiopatických ochorení spojivového tkaniva sa spravidla zaraďujú nasledujúce choroby: lupus erythematoses, systémová skleróza, lokalizovaná skleroderma (morphea), atrophoderma (sec. Pasini a Pierini) [1], eozinofilná fasciitída, dermatomyozitída (polymyozitída), zmiešaná choroba spojivového tkaniva (MCTD) a relapsujúca polychondritída [2]. Napriek tomu, že do tejto skupiny autori explicitne nezaraďujú lichen sclerosus (et atrophicus), ktorý sa v dermatologických monografiách uvádza medzi sekundárne atrofizujúce ochorenia väziva [3], histopatologické zmeny kože sú tak pri morfeji, ako aj pri lichen sclerosus niekedy na nerozoznanie podobné a bioptikom môžu spôsobiť diferenciálno-diagnostické ťažkosti s nesprávnym záverom.

V tomto príspevku sa autori pokúsili opísať vývoj charakteristických histopatologických zmien pri morfeji aj lichen sclerosus, určiť štádiá, kedy sú ochorenia najpodobnejšie, a diskutovať o úlohe patogenézy oboch ochorení vo vývoji bioptického obrazu.

Morphea

Morphea (lokalizovaná skleroderma) predstavuje skupinu ochorení charakterizovaných fibróznym zhrubnutím (sklerózou) dermy, ktoré sprevádza strata podkožného tuku, niekedy až po príahľý priečne pruhovaný sval [1].

Klinicky ide o ochorenie detí a mladých dospelých (vrchol incidencie je medzi 20. a 40. rokom života). Ženy sú postihnuté o niečo častejšie ako muži (3 : 1). Iba v ojedinelých prípadoch sa morfea vyskytuje vrodené. Približne 15 % prípadov vznikne pred 10. rokom života pacientov. Významné je, že morfea, teda lokalizovaná forma sklerodermie, nebýva spojená s vážnymi systémovými prejavmi, ako je napr. Raynaudov fenomén. V praxi sa zaznamenala jej dobrá prognóza, v niektorých prípadoch až spontánne vyličenie lézie. Existujú však formy lokálnej sklerodermie, ktoré spôsobujú vážne zmeny kože a podkožia, najmä v detských formách tzv. lineárneho variantu. Túto formu, spolu s hlbokým variantom morfeji, môže sprevádzať artralgia, synovitída, uveitída a kĺbové kontraktúry. Vo veľkých štúdiách pacientov s morfeou sa pozorovali aj interné poruchy, napr. abnormality dolného sfinktra, tlakové a peristaltické poruchy v ezofágu a chybná difúzia oxidu uhoľnatého v pľúcach. Úplne výnimočne bol u pacientov s morfeou opísaný vznik akútnej extrapulmonálnej reštrikcie. Extrakutánne zmeny sa opisujú približne v jednej štvrtine prípadov morfeji u detí, a sú to najmä kĺbové, neurologické, vaskulárne, okulárne, gastrointestinálne, respiračné, kardiálne a renálne poruchy. Lineárna forma morfeji môže spôsobiť kontraktúry a hemiatrofiu, ktoré, keď sa vyvinú najmä v detskom veku, bývajú trvalé. Známe sú anamnestické údaje pacientov pred vývojom choroby, ktorí uvádzajú v predchodí najmä trauma, laparoskopiu, rádioterapiu, tetovanie alebo silikónovú

implantáciu. Existujú aj lieky, ktoré sa uvádzajú ako spúšťači mechanizmus, a to bromokriptín, balicatib, valproová kyselina, ibuprofén, vitamín K [2, 3] a pod. Existuje práca, ktorá dáva do súvislosti expozíciu kremíkovému prachu s následným vznikom morfeje [4]. Aj keď nie je úlohou predloženého príspevku rozoberať komplikovaný vzťah morfeje k systémovej skleróze, možno konštatovať, že tak ako sa ich klinické a patologické obrazy niekedy prekrývajú,

je možné, že ide o dva prejavy reprezentujúce extrémne zakončenia určitého spektra ochorení kolagénového spojiva, podobne ako sa uvádza pri diskoidnom a systémovej lupus erythematoses [4].

Klinické formy morfeje sú rozličné. Rozdeľujú sa podľa veľkosti sklerotických stvrdnutí, ich formy a zmeny miest patologických prejavov v rôznych vrstvách kože (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Klinické formy morfeje a jej najtypickejšie prejavy (voľne podľa Braun-Falco a spol.) [5]

Typ	Prejavy
Ložisková (cirkumskriptná) sklerodermia morfea	Jedno alebo viaceré ložiská s predilekčným výskytom na trupe.
Máloškvrnitá (cirkumskriptná) sklerodermia (<i>morphae aguttata</i>)	Rozsev drobných lesklých sklerotických ložísk s okrajom ("lilac ring"), predilekcia na trupe. Treba odlišiť od lichen sclerosus.
Diseminovaná (cirkumskriptná) sklerodermia (<i>morphae ageneralisata</i>)	Väčší počet ohraničených ložísk, v ťažkých formách generalizácia. Možnosť prechodu do systémovej sklerodermie.
"Sclérodemie en coup de sabre"	Pruhovitá skleroderma s výskytom vo frontoparietálnej oblasti. Pri laterálnom výskyte treba odlišiť od <i>hemiatrophia faciei progressiva</i> .
Lineárna (cirkumskriptná) sklerodermia	Na končatinách, nad kĺbmi v pozdĺžnom smere, môže spôsobovať kontraktúru.
Erytematózna (cirkumskriptná) sklerodermia	Atrophodermiai diopathica et progressiva (Pierini et Pasini).
Nodulárna (cirkumskriptná) sklerodermia	Zriedkavá, s uzlovitými ložiskami " <i>keloidmorphaea</i> ".
Subakútna (cirkumskriptná) sklerodermia (<i>morphae profunda</i>)	Sklerotizuje predovšetkým podkožné tkanivo. Chýba "lilac ring".
Cirkumskriptná sklerodermia fascií (<i>sclerofascia</i>)	Postihnutie fascií spôsobuje dermatogénnu fixáciu kĺbov (symptomatika syndrómu karpálneho tunela).
Zmrzačujúca pansklerotická morfea u detí (<i>disabling pansclerotic morphea of children</i>)	Kombinácia lineárnej a diseminovanej sklerodermie s ťažkým obmedzením, sklerotickými kožnými zmenami, sekundárne postihnutie orgánov, s kachexiou, mutiláciami a s neovplyvniteľnou progresiou.

Patogenéza morfeje

Lokalizovaná sklerodermia je patogeneticky a etiológicky neobjasnená. Ako je uvedené vyššie, jej výskyt sa zaznamenal po traume, pri hormonálnych dysbalanciách, ako aj familiárne. Je známe, že sa častejšie vyskytuje alebo zhoršuje v gravidite. Pomerne často sa vyskytuje po infekcii kiahní a osýpok. Infekčný pôvod býva dokázaný imunohistochemicky, striebriacimi metódami alebo pomocou PCR, na dôkaz infekcie *Borrelia burgdorferi* v biopsiách lezionálnej kože a prítomnosťou vyšších hodnôt protilátok. Pacienti s diagnostikovanou morfeou majú často výraznú lymfoproliferatívnu reakciu. Aj keď existujú početné

práce dokumentujúce úzku súvislosť medzi infekciou *B. burgdorferi* a iniciáciou morfeje, na základe testov nepriamou imunofluorescenciou a ELISA sa táto etiologická súvislosť nepodarila potvrdiť. Na základe zriedkavého, ale dokázaného súčasného výskytu morfeje a systémovej sklerodermie boli vyslovené domnienky o ich spoločnom mechanizme pôvodu. Obidve ochorenia majú zvýšené koncentrácie sérového prokolagénu I. typu, karboxyterminalpropeptid. Podobne je známy výskyt morfeje s diskoidným a systémovej lupus erythematoses i s dermatomyozitídou. Zaujímavý je aj podobný obraz a histopatologické charakteristiky morfeje a neskorého štádia „graft versus host disease“ (GVHD) [1, 4, 6].

Tabuľka č. 2 • Vybrané testy u pacientov s morfeou [voľne podľa 7, 8]

Test	Pozitivita
Antinukleárne protilátky	Pacienti s morfeou 70 % (homogénny, nukleárny, škvrnitý charakter pozitivity býva ako prvý detegovaný v ložiskovej morfeu). Často detegované u detí s lokalizovanou sklerodermiou. Sú špecifické pre denaturovanú DNA a vysokú mobilitu proteínových skupín.
Reumatoidný faktor anti-dsDNA, protilátky proti centroméram a anti-Scl-70 protilátky	Sú prítomné v ložiskovej morfeu, ale pozorujú sa iba zriedka.
Anti-sDNA protilátka (najčastejšie triedy IgM)	Prítomná u 38 až 75 % pacientov s lineárnou a generalizovanou morfeou, zriedkavejšie pri ložiskovej morfeu.
Protilátky proti histónom	Viac ako 50 % prípadov. Výraznejší výskyt protilátok je u pacientov s aktívnou alebo rozsiahlou formou morfeu.
Protilátka anti-Cu/Zn superoxid dismutáza	Pozitívne v sére 89 % pacientov s morfeou a 100 % pacientov s generalizovaným variantom morfeu.
Anti-DNA topoizomeráza II α	Pozitívne u 76 % pacientov s morfeou a 85 % pacientov s generalizovaným variantom morfeu.
Zvýšenie koncentrácie ICAM-1	Detegovaná u pacientov s výrazným a rozsiahlym postihnutím kože.
Priama IF IgM a komplementu v bazálnej membráne a okolo dermálnych ciev	U 35 % pacientov s morfeou. V generalizovanom variante je pozitivita výraznejšia ako v lineárnom a ložiskovom.
Imunohistochemické štúdie FXIII a CD34	Opisuje sa zvýšenie počtu FXIII+ buniek a zníženie počtu CD34+ buniek pri morfeu.

Histologický obraz morfeu

Histopatologické zmeny pri lokalizovanej sklerodermii sú tak v derme, ako aj v podkoží. Z tohto dôvodu je potrebné, aby sa urobila reprezentatívna, dostatočná a hlboká excízia lezionálnej kože.

Pri včasných léziách sú zmeny tkanív diskkrétne a zvyčajne nie špecifické pre morfeu. Bioptická diferenciálna diagnostika býva neľahká. Začiatkové zmeny dermy sú ložiskové a superficiálne a prejavujú sa denzejším kolagénom. Epiderma býva primeraná s ohľadom na topografickú lokalizáciu, alebo iba mierne plochejšia. Depozity kyslých mukopolysacharidov v derme nie sú prítomné, resp. iba v minimálnom množstve. Len v nodulárnej forme morfeu možno mucín detegovať alcianovou modrou. Ani papilárna derma nebýva výraznejšie zmenená, neskôr začína byť denzejšia a homogenizovaná. Najvýraznejšie zmeny sú v retikulárnej derme. Kolagénové pruhy sú zhrubnuté, intenzívne eozinofilné a spravidla orientované paralelne s povrchom (Obr. 1, 2). Taktiež možno pozorovať zmeny v podkožnom tuku, a to atrofiu tukových buniek a rozšírenie kolagenizovaných sept, čo spôsobuje zhrubnutie kože (Obr. 3). Vlasové folikuly a sebaceózne žľazy atrofizujú, neskôr chýbajú v celom postihnutom ložisku (Obr. 4). Vývody potných žliaz sú akumulované a stlačené zhrubnutými kolagénovými vláknami. Zhrubnutie dermy a podkožia spôsobuje abnormálne situovanie potných žliaz, ktoré sa „posúvajú“ ako keby vyššie. Dôležitou patologickou zmenou v bioptickom obraze včasnej morfeu

je rozlične denzný chronický zápalový infiltrát pozostávajúci z lymfocytov, histiocytov a plazmatických buniek v okolí zmeneného kolagénu dermy a kožných adnexov, najmä však v okolí podkožného tuku (Obr. 5, 6). Dokonca v lineárnej a generalizovanej forme morfeu môže zápal infiltrovať aj susedné priečne pruhovalé svaly.

Staršie lézie sú sklerotické, derma sa však stáva tenšou v súvislosti s procesom atrofie. Malé kožné cievy majú zhrubnuté steny a pripomínajú tak systémovú sklerózu. Vaskulitída nie je typická pre morfeu. V niektorých prípadoch fibrotizovaná derma a podkožie môžu kalcifikovať. Taktiež sa môže prejavovať neuritída, čo môže smerovať k potrebe ďalšieho bioptického vylučovania ochorenia typu lepróz.

Morphae profunda má zápalový infiltrát oveľa výraznejší ako iné formy. Zápalové bunky sú lokalizované najmä v oblasti medzi dermou a podkožím, s infiltráciou podkožného tkaniva.

V niektorých prípadoch bola opísaná aj morfea s bulóznymi zmenami [9]. Tento morfológický úkaz býva spôsobený výrazným superficiálnym edémom a nápadnou dilatáciou lymfatických ciev kože. Ide o obraz, ktorý je takmer identický s lichen sclerosus. Na tomto mieste treba pripomenúť, že autoimunitné pľuzgierové ochorenia, ako je *epidermolysis bullosa acquisita*, sa môžu vyskytovať spoločne s morfeou a ich obraz môže byť veľmi podobný. Diferenciálno-diagnosticky môže pomôcť využitie priamej imunofluorescencie, v ktorej sa pri EBA, na rozdiel od morfeu, zaznamenáva v oblasti bazálnej membrány lineárna IgG pozitivita [10].

Sklerodermia ako heterogénna skupina ochorení charakterizovaných patologickou produkciou väziva a vznikom tuhej kože sa tradične rozdeľuje na lokalizovanú sklerodermiu, t. j. postihujúcu iba kožu, a systémovú sklerodermiu, ktorá okrem kože postihuje aj iné orgány. Sú však známe aj iné podobné choroby, ktoré

sa zaraďujú do skupiny tzv. nediferencovaných ochorení spojiva, keď príznaky nie sú dostačujúce na jednoznačnú klasifikáciu ochorenia, alebo sa kombinujú príznaky rozličných ochorení spojiva, a tzv. pseudosklerodermie, t. j. stavy napodobujúce sklerodermiu.

Tabuľka č. 3 • Diferenciálna diagnostika histopatologického obrazu morfeý

Systémová skleróza	Histologicky neodlíšiteľná, ale výraznejší zápal.
Porphyria cutanea tarda	PAS + zhrubnutie stien kožných ciev.
Graft versus host disease (GVHD)	Epidermálne lichenoidné zmeny a cytooidné telieska.
Lichen sclerosus	Prameň neprestajných kontroverzií, aj keď typický LS nemá znaky morfeý, a naopak, morfea nemá znaky LS.
Atrophia blanche	Výrazná dermálna skleróza.
Chronická radiačná dermatitída	Výrazná dermálna skleróza, vaskulárne zmeny, trombózy, purpura, bizarné fibroblasty, elastóza.
Fenylketonúria	Podobné zmeny ako morfea, klinicko-patologické korelácie zjednodušia diagnózu.
Acrodermatitis enterocolitica	Podobná morfeý, klinicko-patologická korelácia nevyhnutná.
Chronická ekzém-dermatitída rozličného pôvodu	Zápalové prejavy v horných častiach kória. Epiderma hyperplastická.
Hlbšie zápalové procesy s rozličnou etiológiou	Polymorfne infiltráty, často pozitívny dôkaz mikroorganizmov.
Akútnejšie formy lupus erythematoses	Redší zápalový infiltrát, väčší edém a často fibrinoidná nekróza väziva.
Zmeny pri dermatomyozitíde	Menší stupeň homogenizácie dermy, menšia tendencia na rozšírenie väzivového substrátu kória (ťažko rozlíšiteľné!).
Lichen ruber planus s atrofickými zmenami	Epiderma výraznejšie atrofická, zápalom zotretá hranica DEJ, hlbšie časti dermy bez zmien.
Chronické formy lupus erythematoses	Výrazné epitelové zmeny.
Poikiloderma a skupina melanosis Riehl	Významné zmnoženie melanocytov v kóriu, v pretrvávajúcej zápalovej fáze.
Extracelulárne: lipoproteinóza, amyloidóza a myxedém	Špeciálne farbenia na dôkaz charakteru zmien vo väzive.
Scleroedema adultorum	Intersticiálny edém kória, spôsobuje "fenestráciu" kolagénu.
Výsledné stavy po rozličných procesoch vedúcich k jazveniu	Kórium nebýva rozšírené a adnexy (ak sú zachované) nie sú atrofické.

Lichen sclerosus

Lichen sclerosus (LS) je lymfocytovo mediovaná dermatóza s neznámou etiológiou. Predovšetkým sa vyskytuje v ano-genitálnej oblasti u žien a na genitáliách mužov, kde často spôsobuje fimózu. Ženy sú postihnuté oveľa častejšie ako muži (10 : 1). Biela rasa je postihnutá častejšie ako iné rasy. Výskyt ochorenia sa uvádza vo dvoch vrcholoch incidencie: u žien v čase menarché a potom v menopauze.

U mužov sa LS vyskytuje v puberte a potom v strednom veku. Extragenitálne ložiská LS sa vyskytujú v 11 % pacientok s genitálnym výskytom LS. Ide o výskyt na trupe, slabínach, horných aj dolných končatinách a na krku. Známe je tiež postihnutie kapilícia. LS v ovlasených častiach tela spôsobuje alopeciu. LS sa v extragenitálnej oblasti môže vyskytovať aj bez postihnutia genitálnej oblasti. Má pozitívny Koebnerov fenomén, ako aj súvislosť s traumou, ako je napr. výskyt

v jazve, v miestach po rádioterapii, v miestach aplikácie inzulínu do kože, ako i následkom tetovania. Opísané sú aj prípady výskytu LS v transplantovanej koži. Taktiež môžu byť postihnuté prechodné typy kože, napr. na perách. LS môže koexistovať aj s lichen planusom, ako aj s morfeou. Ojedinele sú opísané prípady, keď sa z vulvárneho LS u detí vyvinie neskôr malígny melanóm. Častejšou komplikáciou LS je vznik dysplázií a skvamocelulárneho karcinómu [3, 4].

Etiológia a patogenéza lichen sclerosus

Etiológia do dnešných dní nie je celkom vyjasnená. Diskutuje sa o spolupôsobení genetických, hormonálnych a autoimunitných faktorov. Genetické súvislosti sú pomerne dobre dokumentované na štúdiách obidvoch pohlaví u jednovaječných a dvojevaječných dvojčiat. V literatúre sa uvádza genetický základ u viac ako 12 % prípadov LS. Približne 21 % pacientov s LS má zároveň alebo následne diagnostikované iné autoimunitné ochorenia, ako je napr. alopecia areata, vitiligo, hypertyreoidizmus, hypothyreoidizmus, perniciózna anémia a diabetes mellitus. Pacienti prvého stupňa príbuznosti môžu mať cirkulujúce protilátky proti antigénom štítnej žľazy, parietálnym bunkám žalúdka a proti hladkej svalovine, ako aj proti antinukleárnemu faktoru. Bola dokázaná významná asociácia medzi LS a prítomnosťou II. triedy antigénov vrátane HLA-DQ7, -DR7, -DQ8 a -DQ9 (jednotlivo, alebo v kombináciách). Tieto zistenia upozorňujú na to, že HLA-A2 môže uskutočňovať ochranu, čo podporuje jeho absencia u pacientov s rozsiahlymi extragenitálnymi prejavmi. Cirkulujúce IgG autoprotiátky proti glykoproteínu extracelulárneho matrixu proteínu 1 sa opakovane detegovali v sére 75 % pacientok s genitálnym LS. U niektorých inak zdravých detí, ktoré

mali vulvárny LS, sa dokázali IgG protilátky proti BP180 antigénu. Ďalej bolo zaujímavé aj zistenie, že pacientky s genitálnym LS mali vyššiu incidencia psoriázy v pomere k bežnej populácii žien. LS u premenopauzálnych žien sa častejšie zjavoval u pacientok užívajúcich kontraceptíva, najmä tie, ktoré obsahovali antiandrogénne látky. Z ďalších etiologických faktorov majú pri vzniku LS úlohu aj znížené koncentrácie, resp. absencia kolagenáz, spolu s poklesom elastázových aktivít. Pokles hodnoty dihydrotestosterónu sa dáva do súvislosti s následným výskytom acidorezistentných mikroorganizmov. Podobne ako pri morfeje a atrofodermii sa opisuje spojenie LS s infekciou *Borrelia burgdorferi* najmä v Európe. Tento vzťah zatiaľ nie je opísaný v USA. Napriek sporadickým informáciám o takomto vzťahu k LS u britskej mužskej populácie neexistuje jednoznačný sérologický dôkaz pri výskyte genitálneho LS o infekcii *Borrelia burgdorferi*. Tento mikroorganizmus býva iba výnimočne dokazovaný u pacientov s LS pomocou PCR reakcie [3, 4].

Naproti tomu o HPV (typ 6, 16 a 18) sa uvádzajú informácie približne v 70 % prípadov detskej formy LS na penise, ako aj v 17,4 % adultných prípadov LS (HPV typy 16, 18, 45) v porovnaní s 8,7 % u zdravej mužskej populácie a 33 % prípadov iných dospelých pacientov (HPV typy 16, 18, 33, 51). Na tomto mieste treba upozorniť, že lokálna terapia LS kortikosteroidmi môže spôsobiť reaktiváciu HPV infekcie. Na rozdiel od mužských pacientov HPV infekcia sa neopisuje pri vulvárnych LS. EBV sa opisuje u 26 % pacientov. Napriek týmto faktom sa LS nepokladá za infekčné, sexuálnym stykom prenosné ochorenie. U mužov je vyvolávacím momentom pre vznik LS najmä trauma. LS sa často vyskytuje u pacientov s hypospádiou a jej terapiou. LS sa zaznamenal aj u pacientov s akrochordónmi, pri ich oklúziách [3, 4, 5, 11].

Tabuľka č. 4 • Súhrn klinických obrazov lichen sclerosus [podľa 5]

Lokalizácia a rozdelenie	Bočné časti krku, v oblasti kľúčnej kosti, medzi prsníkmi a pod nimi, na flexorovej strane predlaktia, pleciach a na genitáliách (vulva, resp. prepucium a glans, perianálna a análna oblasť).
Kožné zmeny	Iniciálne zmeny – erytematózne papuly. Vyvinuté zmeny – malé (do 0,5 cm) porcelánové alebo modrastobiele okrúhle či oválne atrofické ložiská. Staršie ložiská – pergamenovitá zriastiteľnosť na povrchu a komedónom podobné folikulové hyperkeratózy.
Zmeny na slizniciach	Belavé ložiská na sliznici líc alebo podnebia. Sú to zriedkavé prejavy.
Zmeny na genitáliách	Belavé atrofické ložiská, nezriedka so zreteľným jazvovitým zvršťovaním (sekundárna fimóza, skleróza frenula). Tvorba hemoragických pl'uzgierov, ktoré sa hoja jazvou (<i>craurosis vulvae</i> , <i>craurosis penis</i>).
Balanitis xerotica obliterans	Samostatný obraz ochorenia s jazvovitým zvršťovaním v oblasti prepucia, frenula, glans a uretrálneho výustenia. U žien táto forma vyvoláva výrazné svrbenie v oblasti vonkajšieho genitálu.

Histopatologický obraz lichen sclerosus

Mikroskopický obraz LS je podobný bez ohľadu na miesto postihnutia sliznice. Rozdiel možno pozorovať pri genitálnych a extragenitálnych léziách. Na koži môže chýbať atrofia, spongióza a prítomnosť eozinofilov, ktoré sa pozorujú pri genitálnych formách. Extragenitálna forma LS na druhej strane môže mať súvislosť s elastofagocytózou, čo je morfológický znak, ktorý sa nevyskytuje pri sliznicovej forme LS. Porucha elastických vlákien v koži môže byť vystupňovaná do podoby pseudoxanthoma elasticum. Typicky rozvinuté lézie LS sú charakterizované tenkou, vyhladenou epidermou a zmenami v oblasti dermálno-epidermálnej hranice s typickou sklovitou hyalinizovanou hornou dermou (Obr. 7) a lymfocytovo-histiocytárnym infiltrátom pod hyalinizovanými ložiskami dermy (Obr.

8). Výrazná hyperkeratóza je často spojená s folikulovým „zátkovaním“, a to najmä na ovlasených miestach kože. Taktiež býva prítomný subepidermálny edém, ktorý môže spôsobiť subepidermálnu vezikuláciu (Obr. 9, 10). Niekedy býva diagnostikovaná aj teleangiektázia kapilár a purpura, prípadne lymfangiektázia. Na týchto miestach sa môžu vyvinúť aj lézie podobné angiokerátomu. Včasné lézie LS, najčastejšie ich periféria, môžu mať podobné histopatologické znaky ako lichen planus. Niektoré prípady sú charakterizované ložiskami výraznej a nepravidelnej akantózy (Obr. 11), často s nepravidelnou dolnou hranicou (tzv. skvamocelulárna hyperplázia). V takých prípadoch treba epitel podrobne vyšetriť a vylúčiť epiteliálnu dyspláziu, ktorá by znamenala intraepiteliálnu neopláziu alebo skvamocelulárny karcinóm [4].

Tabuľka č. 5 • Diferenciálna diagnostika histopatologického obrazu morfeje a lichen sclerosus

Morfea	Lichen sclerosus
<ul style="list-style-type: none"> Mierny až denznejší lymfocytovo-histiocytový zápalový infiltrát, niekedy aj plazmocyty a eozinofily okolo ciev superficiálneho aj hlbokého vaskulárneho plexu. Rôzny stupeň sklerózy v retikulárnej derme. 	<ul style="list-style-type: none"> Stredne intenzívny lymfocytovo-histiocytový zápalový infiltrát okolo ciev zatlačeného horného vaskulárneho plexu. Výrazný edém a zhrubnutie hornej dermy, so separáciou tenkých kolagénových vlákien. Teleangiektázy v oblasti hornej polovice dermy. Vakuolizácia dermoepidermálnej junkcie. Tenká epiderma (hrubá pri chronickom dráždení). Ortokeratóza pri folikulovom a akrosyringálnom "zátkovaní".

Treba zdôrazniť, že kým pri morfeje je dominantným patologickým znakom postihnutie retikulárnej dermy, LS postihuje iba papilárnu dermu. Z ďalších pomocných kritérií si treba pamätať, že morfea spravidla nemá hyperkeratózu vo folikuloch, zmeny vo väzive majú skôr sklerotizujúci ako edematózný charakter, elastické vlákna bývajú rozpadnuté alebo úplne chýbajú, infiltráty netvoria rovnobežný pás a potné žľazy sú atrofické. A teda naopak, pri LS majú lézie skôr charakter subepidermálneho edému, elastika zostáva dlho zachovaná, infiltráty sú väčšmi pásovité, adnexy málo zmenené a vo folikuloch býva hyperkeratóza.

Zmeny medzi týmito dvoma chorobnými léziami možno dokázať aj na úrovni elektrónovej mikroskopie. Výskumom s protilátkami proti β 4-integrínom (marker pre lamina lucida), proti kolagénu IV a N-terminálnemu zakončeniu kolagénu VII (marker pre lamina densa) a C-terminálnemu ukončeniu kolagénu VII (marker pre sublamina densa) sa umožnilo dokázať, že aj pri morfeje, aj pri LS bola zóna bazálnej membrány hladká v porovnaní s normou. Pri morfeje boli však lamina lucida, lamina densa aj sub lamina densa zachované, no pri LS boli v oblasti lamina lucida a lamina densa početné invaginácie a porušenia. Taktiež angiogenéza bola zreteľná vo včasnóm inflamatóznom štádiu morfeje, kým pri LS sa detegovali len dilatované cievy dermy, čo najskôr súvisí s floridnosťou zápalovej reakcie [10].

Diskusia

V bioptickej praxi najväčšie problémy spôsobujú prípady podobných alebo kombinovaných obrazov morfeje (M) a lichen sclerosus (LS). Existujú viaceré práce, ktoré sa zameriavajú na možnosť koexistencie týchto dvoch ochorení. Napr. Shono a spol. [11] robili výskum M a LS s použitím troch typov aglutinínov [šošovcový – lens (L), sójový – soybean (S) a Ulexeuropaeus (UE)]. Zistili, že pri použití L-aglutinínu je pozitívita pri M podobná ako v normálnej koži, a teda sa vyskytuje tak v bazálnej vrstve epidermy, ako aj v stratum spinosum, kým pri LS sa L-aglutinín vyskytuje iba v bazálnej vrstve epidermy. UE sa znázorňoval iba v prípadoch LS, kým pri M a v nelezionálnej koži sa nevyskytoval. V prípade morfológicky zmiešaných ochorení, teda M aj LS, sa v sledovaných prípadoch vyskytovali kombinácie L a UE pozitivity. Blaya a spol. [12] uviedli zaujímavý prípad sukcesívneho výskytu oboch ochorení u sedemročného pacienta. Kým prvé vyšetrenie bolo diagnostikované ako gutátna forma M s výskytom na trupe a horných končatinách, po dvanástich rokoch sa pacientovi vyvinuli lézie na pravej strane hrudníka, ktoré boli klinicky aj biopticky diagnostikované ako LS. Tremaine a spol. [13] sa zamerali na dokázanie podobného pôvodu M a LS. Obe ochorenia majú neznámy pôvod, sú teda idiopatické,

tak LS, ako aj morfea sa však pokladajú za autoimunitné ochorenie svojou príbuznosťou k systémovej skleróze, ktorá sa jednoznačne zaraďuje medzi autoimunitné ochorenia.

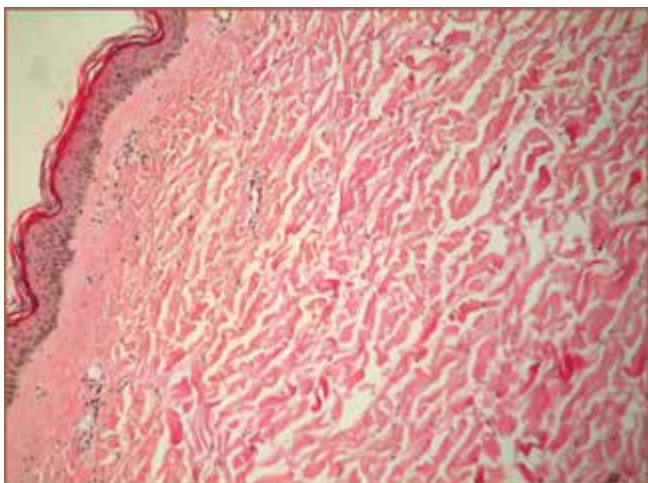
Autori uvádzajú prípad pacientky, ktorá okrem výskytu M a LS na rozličných topografických častiach kože mala aj ďalšie dve autoimunitné choroby, a to inzulín-dependentný diabetes mellitus a autoimunitnú tyreoiditídu. Túto teóriu podporuje aj práca Sirina a spol. [14], ktorí informovali o pacientovi s bulami na ložiskovo zmenenej koži, ako aj s ložiskami fibrózy a atrofie. V histopatologickom obraze išlo o zmeny, ktoré charakterizujú tak bulóznu M, ako aj LS.

Autori vyslovili názor, že ochorenie má dva rozličné obrazy, ale etiopatogeneticky patria najskôr do jednej skupiny ochorení.

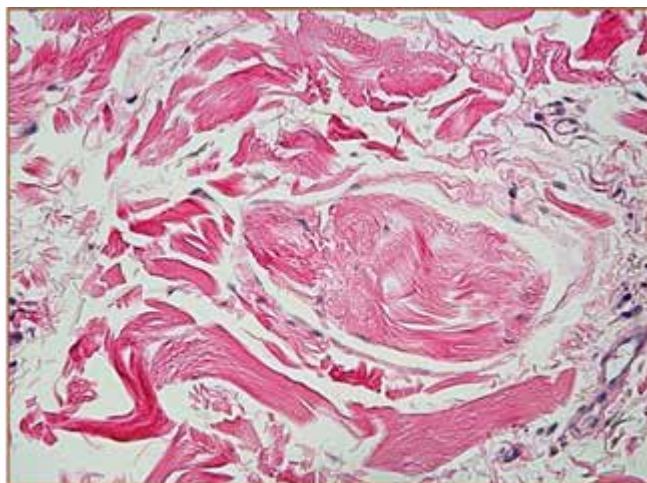
Záver

Klinický ani histopatologický obraz M a LS nemusí byť zastihnutý iba v klasickom vyvinutom a samostatnom štádiu ochorenia. Zmiešané formy (Obr. 13, 14), ktoré, ako sa uvádza v texte, existujú, upozorňujú na možný hlbší patogenetický, najskôr autoimunitný mechanizmus ich vzniku, a tým poskytujú jednoznačný argument na dôkladné celkové vyšetrenie takto postihnutých pacientov.

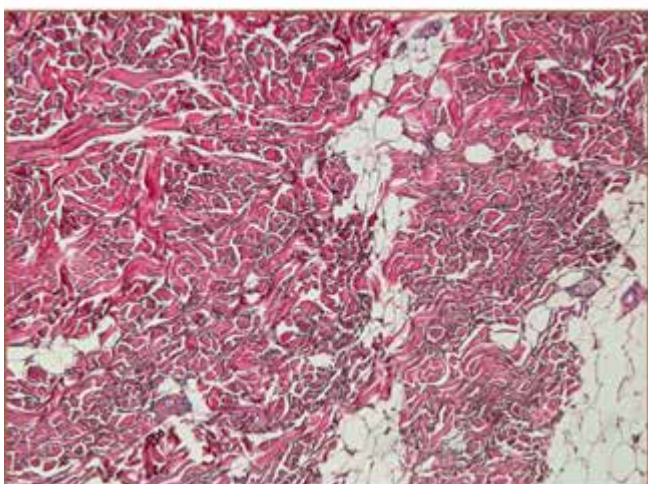
Obrázková príloha



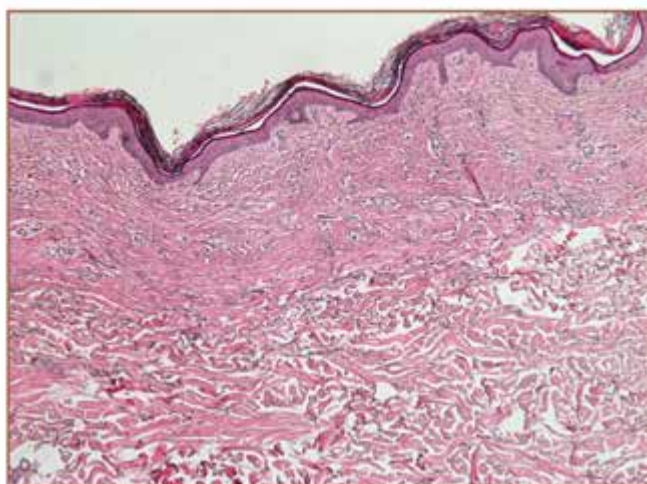
Obr. 1 • Morfea. Zmeny retikulárnej dermy. Kolagénové pruhy zhrubnuté, intenzívne eozinofilné a orientované paralelne s povrchom (HE, obj. 10x)



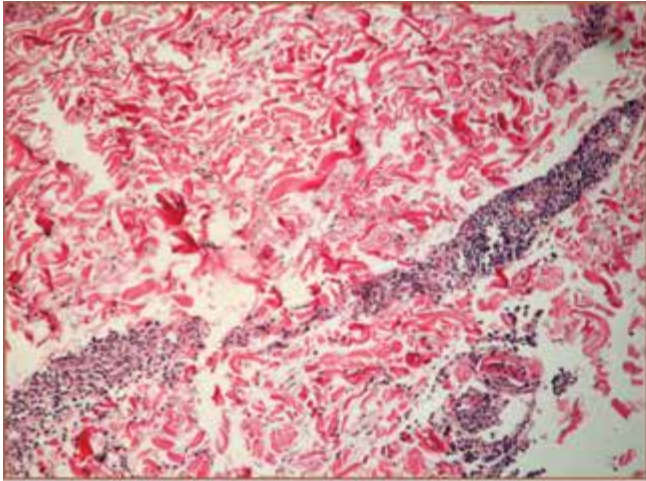
Obr. 2 • Morfea. Zhrubnuté, intenzívne eozinofilné kolagénové vlákna - detail (HE, obj. 20x)



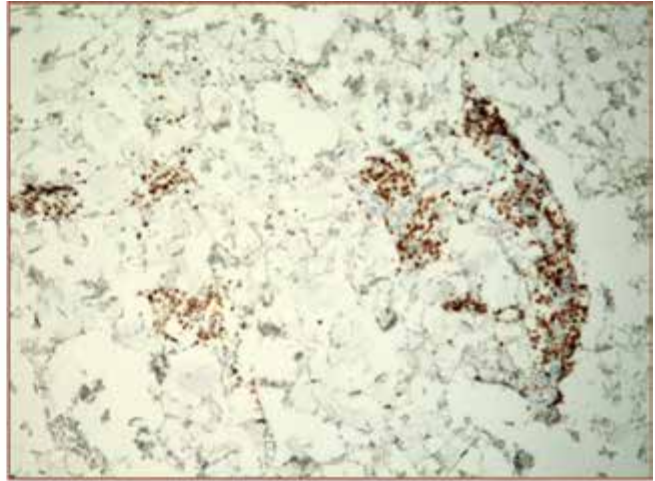
Obr. 3 • Morfea. Zmeny na hranici podkožného tuku s rozšírením kolagénových sept a s atrofiou tuku (HE, obj. 5x)



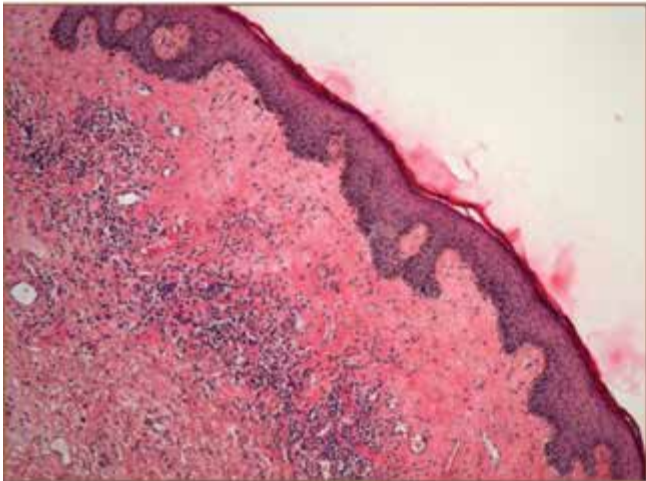
Obr. 4 • Morfea. Vlasové folikuly a sebaceózne žľazy chýbajú v celom postihnutom ložisku (HE, obj. 5x)



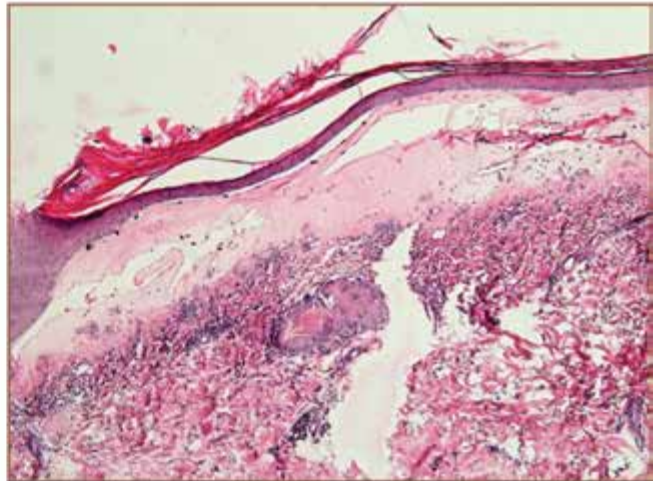
Obr. 5 • Morfea. Stredne intenzívny zápalový infiltrát pozostávajúci prevažne z malých lymfocytov v okolí zmeneného kolagénu dermy, pri hranici s podkožným tukom (HE, obj. 10)



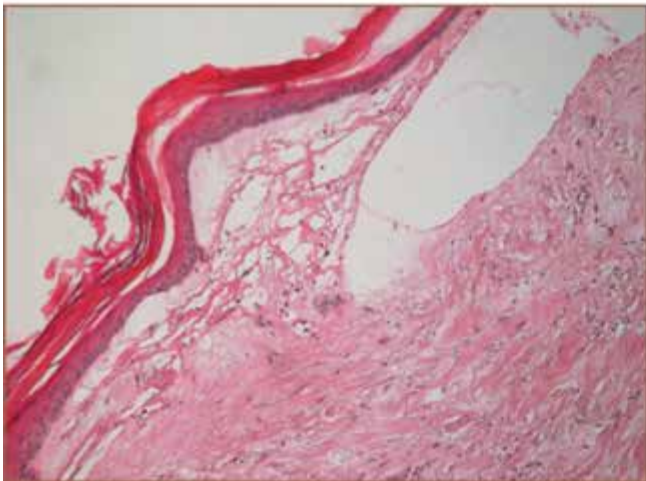
Obr. 6 • Morfea. Lymfocytový zápal zvýraznený použitím imunohistochemickej protilátky proti CD3+T-Ly (proti látka CD3, obj. 10x)



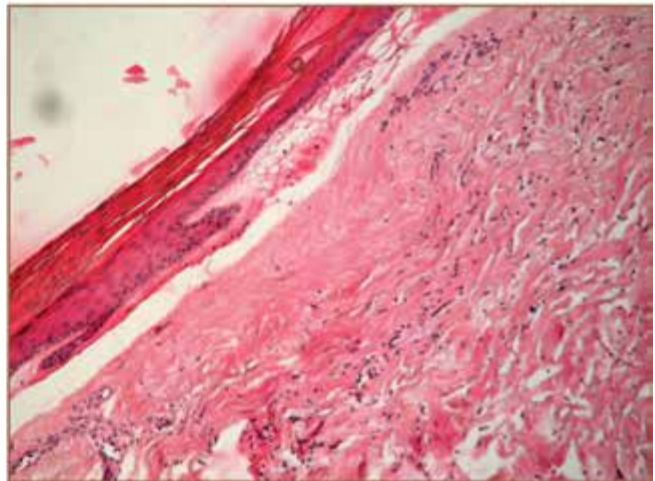
Obr. 7 • Lichen sclerosus. Aktívne štádium choroby. Horná derma so začínajúcou hyalinizáciou. Pod hyalinizovanou dermou zápalová infiltrácia (HE, obj. 10x)



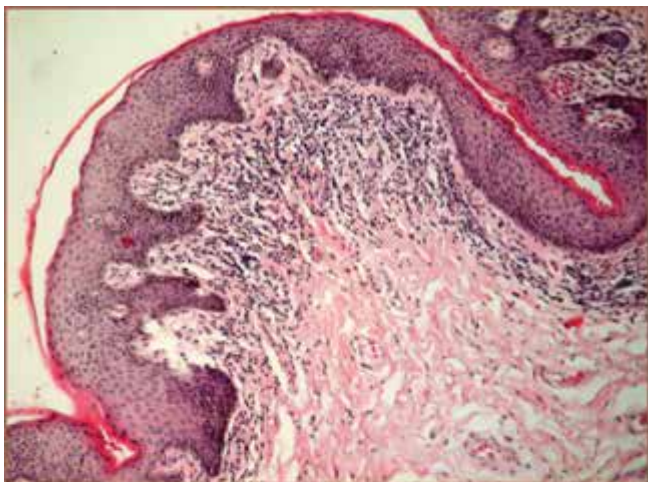
Obr. 8 • Lichen sclerosus. Typický obraz rozvinutého štádia. Tenká epiderma, vyhladená dermo-epidermová juncčia, hyperortokeratóza, naznačené folikulové "zátkovanie" (vľavo), sklovitá hyalinizácia hornej dermy a prevažne lymfocytový zápalový infiltrát pod ložiskom hyalinizácie (HE, obj. 10x)



Obr. 9 • Lichen sclerosus. Subepidermálny edém (HE, obj. 10x)



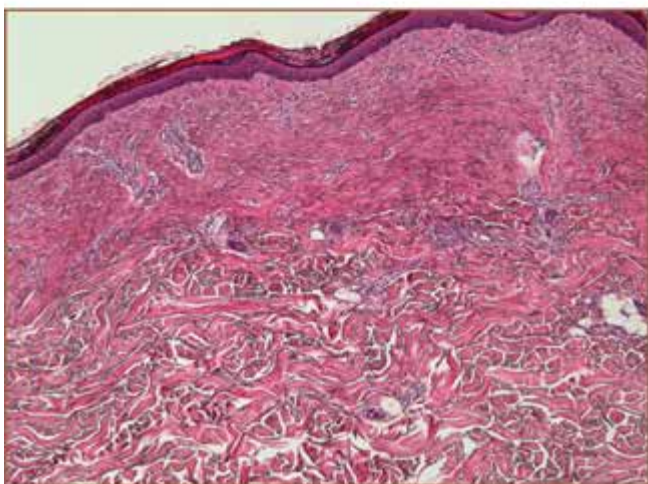
Obr. 10 • Lichen sclerosus. Vezikulácia dermy (HE, obj. 10x)



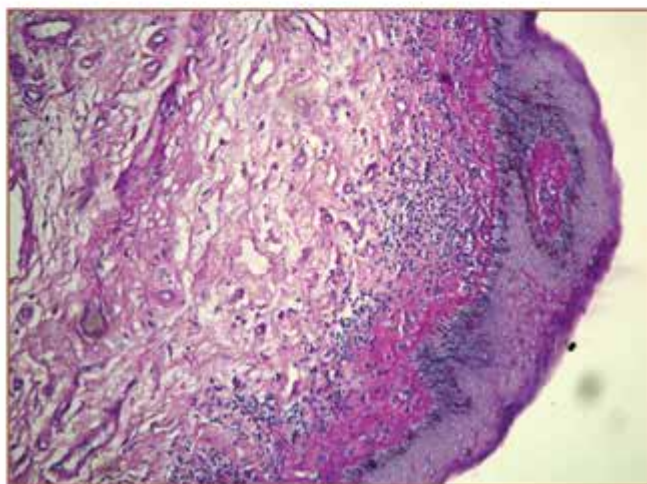
Obr. 11 • Lichen sclerosus. Vyvíjajúci sa obraz choroby s ložiskami akantózy epidermy a intenzívneho zápalu hornej dermy (HE, obj. 10x)



Obr. 12 • Lichen sclerosus. Inveterované štádium. Subepidermálny edém hyalinizovanej hornej dermy (HE, obj. 10x)



Obr. 13 • Nešpecifické inveterované sklerotické zmeny dermy. Sekundárne stenčenie epidermy s hyperkeratinizáciou a fibrotizácia hornej dermy pripomínajú lichen sclerosus. Zhrubnutie, s epidermou paralelné organizovanie kolagénových vlákien a absencia adnex pripomína morfeu (HE, obj. 10x)



Obr. 14 • Začínajúca fibrotizácia hornej dermy zvýraznená prítomnosťou akumulovaných mukopolysacharidov, so zápalovým infiltrátom, je necharakteristická zmena, ktorá sa prejavuje v rôznych kožných ochoreniach. Pre jednoznačnú diagnózu je potrebné prezrieť celú reprezentatívnu biopsiu kože (PAS, obj. 10x)

Literatúra

1. Jablonska S, Blaszczyk, M. Is Superficial Morphea Synonymous with Atrophoderma Pasini-Pierini. *J Am Acad Dermatol*, 50, 2004, 979-980.
2. Bourrat E, Moraillon I, Vignon-Pennamen MD, Fraitag S, Cavelier-Balloy B, Cordoliani F. Scleroderma – Like Patch on the Thigh in Infants after Vitamin K Injection at Birth: Six Observations. *Ann Dermatol Venereol*, 123, 1996, 634-638.
3. World Heritage Encyclopedia. Morphea – Lichen sclerosus et Atrophic us Overlap. <http://www.gutenberg.us/articles/morphea%E2%80%93lichen_sclerosus_et_atrophicus_overlap>, 23. Aug. 2013.
4. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. *McKee's Pathology of the Skin*. 4th ed. Elsevier Limited; 2012, 938-939.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatológia a venerológia*. 1. slovenské a české vydanie. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2001, 1475 N.

6. Fett N, Werth VP. Update on Morphea. Part I. Epidemiology, Clinical Presentation, and Pathogenesis, *J Am Acad Dermatol*, 64, 2011, 217-228.
7. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct Autoimmune Syndromes in Morphea: a Review of 245 Adult and Pediatric Cases. *Arch Dermatol*, 145, 2009, 545-550.
8. Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P. Localized Scleroderma in Adults and Children. *Clinical and Laboratory Investigations on 239 Cases*. *Eur J Dermatol*, 13, 2003, 171-176.
9. Rencic A, Goyal S, Mofid M, Wigley F, Nousari HC. Bullous Lesions in Scleroderma. *Int J Dermatol*, 41, 2002, 335-339.
10. Kowalewsky C, Kozlowsky A, Gorska M, Krajewski M, Blaszczyk M, Jablonska S. Alterations of Basement Membrane Zone and Cutaneous Microvasculature in Morphea and Extra Genital Lichen sclerosus. *Am J Dermatopathol*, 27, 2005, 489-496.
11. Shono S, Imura M, Ota M, Osaku A, Shinomiya S, Toda K. Lichen sclerosus et Atrophicus, Morphea, and Coexistence of Both Diseases. *Histological Studies Using Lectins*. *Arch Dermatol.*, 1991, Sept; 127(9): 1352-1356.
12. Blaya B, Gardeazabal J, Martínez de Lagrán Z, Díaz-Pérez JL. Patient with Generalized Guttate Morphea and Lichen sclerosus et Atrophicus Coexistenciade Morfea en Gotas Generalizada y Liquen Escleroatrófico: A Propósitodeun Caso. Dec. 2007. <<http://www.actasdermo.org/en/pdf/S1578219008703706/S300/>>.
13. Tremaine R, Adam JE, Orizaga M. Morphea Coexisting with Lichen sclerosus et Atrophicus. *International Journal of Dermatology*, September 1990, vol. 29, Issue 7, 486-489.
14. Sirin Y, Ceyda TM, Zehra AS, Pembegul GA. Case of Lichen sclerosus et Atrophicus Accompanying Bullous Morphea. *Ann Dermatol*, vol. 23, Suppl. 3, 201, 354-359.