

Rane kod dermatoloških bolesti

SUZANA OŽANIĆ BULIĆ, LENA KOTRULJA i INES SJEROBABSKI-MASNEC

Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb, Hrvatska

Rane su dio kliničke slike brojnih dermatozata. Najčešće su znak kronične venske insuficijencije i vaskulopatija. Autoimune, infektivne, metaboličke, maligne, kao i pojedine psihijatrijske bolesti, te stanja uzrokovana djelovanjem vanjskih čimbenika poput radiodermatitisa, karakterizira pojava erozija ili ulceracija na koži. Bolesti poput lihena planusa, lihena sklerozusa, toksične epidermalne nekrolize, Kaposijevog sarkoma i genodermatoze poput Hailey-Haileyeva i Darierove bolesti, pripadaju različitim skupinama dermatozata, razlikuju se u etiologiji, patogenezi i kliničkoj slici, a zajednička im je pojava erozija ili ulceracija kao komplikacije neliječenih stanja ili dio kompleksnije kliničke slike. Prisutnost rana mijenja terapijski pristup bolesniku, zahtijeva analgeziju, dodatnu njegu, ali i posebne uvjete i praćenje bolesnika kako bi se izbjeglo superinfekciju, ali i fatalni ishod kao posljedicu maligne transformacije stanica u kroničnim ranama. Rane su često prisutne u oralnom i genitalnom obliku lihena planusa kod žena, ali i genitalnom obliku lihena sklerozusa na vulvi. Kroničnost rana svrstava oralni lihen planus u prekancerozu. Toksična epidermalna nekroliza je za život opasno stanje nalik na opekline gdje su ranama zahvaćene velike površine kože i sluznica, a visoka smrtnost je posljedica komplikacija kao što su sepsa, poremećaj termoregulacije, elektrolita i proteina uz razvoj šoka. U kliničkoj slici brojnih kožnih tumora, ali i drugih malignih dermatozata poput Kaposijeva sarkoma ili limfoma, dolazi do pojave rana kroničnog tijeka. Rane su sastavni dio kliničke slike i brojnih genodermatoza, od bulozne epidermolize, do pojedinih nasljednih poremećaja keratinizacije poput Darierove bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: *lichen planus*, *lichen sclerosus*, toksična epidermalna nekroliza, Kaposijev sarkom, Hailey-Haileyeva bolest, Darierova bolest

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Suzana Ožanić Bulić, dr. med.
Klinika za kožne i spolne bolesti
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Vinogradska 29
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Rane su dio kliničke slike brojnih dermatozata. Najčešće su znak kronične venske insuficijencije i vaskulopatija. Autoimune, infektivne, metaboličke, maligne, kao i pojedine psihijatrijske bolesti, te stanja uzrokovana djelovanjem vanjskih čimbenika poput radiodermatitisa, karakterizira pojava erozija ili ulceracija na koži. Bolesti poput lihena planusa, lihena sklerozusa, toksične epidermalne nekrolize, Kaposijevog sarkoma i genodermatoze poput Hailey-Haileyeva bolesti i Darierove bolesti pripadaju različitim skupinama dermatozata, razlikuju se u etiologiji, patogenezi i kliničkoj slici, no zajednička im je pojava erozija ili ulceracija kao komplikacije neliječenih stanja ili dio kompleksnije kliničke slike. Prisutnost rana mijenja

terapijski pristup bolesniku, zahtijeva analgeziju, dodatnu njegu, ali i posebne uvjete i praćenje bolesnika kako bi se izbjeglo superinfekciju, ali i fatalni ishod kao posljedicu maligne transformacije stanica u kroničnim ranama.

Lichen planus

Lichen planus (LP) je pruritičan, papulozni egzantem karakteriziran pojavom ružičastih, poligonalnih papula voštanog sjaja, površina kojih je prožeta tankim bijelim linijama koje nazivamo Wickhamove strije. Etiologija je nepoznata, premda je poznato da se radi o staničnom imunološkom odgovoru na nepoznati antigen. U oboljelih od LP povećana je incidencija drugih autoimunih bolesti poput ulceroznog kolitisa, alopecije areate, vitiliga, dermatomiozitisa, morfeje, lihena

sklerozusa i miastenije gravis. Uočena je povezanost s infekcijom hepatitisom C, kroničnim aktivnim hepatitisom i primarnom bilijarnom cirozom osobito u bolesnika s atipičnom prezentacijom i velikim brojem kožnih promjena (1-4). Najčešće se javlja u dobi od 40. do 60. godine, bez obzira na spol ili etničku pripadnost. U više od 85% bolesnika kožni oblik bolesti spontano regredira unutar 18 mjeseci, dok se kod oralnog oblika bilježi prosječno trajanje bolesti od 5 godina. Hipertrofične promjene i promjene na sluznicama često su kroničnog tijeka. Osim kože i sluznica, LP može zahvatiti nokte i vlasište. Prema izgledu promjena LP možemo podijeliti u egzantematski, hipertrofični, folikularni, erozivni, atrofični, anularni, linearni, pigmentirani, vezikulo-bulozni i aktinični oblik. Promjene na sluznicama su karakterizirane bijelo-sivim linijama retikularnog izgleda (Wickhamove strije) na ljuubičastoj pozadini, erozijama i ulceracijama. Oralni LP nastaje kao posljedica aktivacije antigen specifičnih mehanizama u obliku aktiviranih citotoksičnih T-limfocita, ali i nespecifičnih mehanizama poput degranulacije mastocita i aktivacije matriks metaloproteinaza (5). Ulcerirane oralne promjene imaju veću incidenciju maligne transformacije, osobito kod pušača i bolesnika zaraženih virusom hepatitisa C. Stoga se oralni lihen planus smatra prekanceroznom promjenom u oboljelih od hepatitisa C i zahtijeva redovito praćenje bolesnika (6). Genitalni lihen planus se kod muškaraca javlja u obliku lividnih papula na glansu penisa prekrivenih Wickhamovim strijama i erozijama. Kod žena u kliničkoj slici genitalnog LP dominiraju erozije i ulceracije, a često su praćene pečenjem i dispareunijom. LP zahvaća nokte u 10% bolesnika u obliku longitudinalnih brazda, hiperpigmentacija, subungvalne hiperkeratoze, oniholize i longitudinalne melanonihije. Diferencijalno-dijagnostički je potrebno isključiti lihenoidni medikamentni egzantem, *lichen striatus*, *lichen nitidus*, *lichen sclerosus*, *pityriasis rosea*, *erythema dyschromicum persistans*, psorijazu i sekundarni sifilis. Dijagnoza se potvrđuje biopsijom i karakterističnom histološkom slikom u vidu hiperkeratoze, fokalnog zadebljanja granularnog sloja epidermisa, nepravilne akantoze nalik na «zupce pile», likvefacijske degeneracije bazalnog sloja epidermisa i trakastog infiltrata limfocita na epidermo-dermalnoj granici. Karakteristična su i koloidna tjelešca koja su apoptotični ili diskeratotični keratinociti (Civatte tjelešca), te vakuolarna degeneracija unutar bazalnog sloja epidermisa. Uobičajeno je liječenje lokalnim, intralezionalnim i sistemskim kortikosteroidima, retinoidima i ultraljubičastim svjetlom (UVB ili PUVA) kod egzantematskih oblika (7).

Lichen sclerosus

Lichen sclerosus (LS) je autoimuna, upalna dermatoza, karakterizirana pojavom limfocitnog infiltrata u predilekcijskoj genitalnoj regiji. Etiologija i dalje nije poznata, premda je u oboljelih zabilježen porast tkivno specifičnih protutijela, kao i povećana incidencija drugih autoimunih bolesti, ali i povezanost s HLA antigenima (8-10). Prisutnost cirkulirajućih protutijela na proteine izvanstaničnog matriksa dodatno podupire autoimunu etiologiju lihena sklerozusa kod žena (11). Genitalni LS se najčešće javlja kod djevojčica prije puberteta ili kod žena u postmenopauzi, a kod muškaraca slijedi isti trend pojavnosti. Premda genitalni LS spontano regredira, u rijetkim slučajevima kod djece perzistira do odrasle dobi. Kod žena se u genitalnoj regiji vide karakteristični porculansko-bijeli plakovi često praćeni ekhimozama. Isto tako se mogu vidjeti područja hiperkeratoze. Predilekcijska područja su interlabijalni sulkus, labija minora, klitoris i perineum. Promjene se ne šire na sluznicu genitalne regije, a vagina i cerviks su uvijek pošteđeni za razliku od genitalnog lihena planusa. Premda mogu biti zahvaćene prijelazne zone poput vestibuluma vagine, što uzrokuje suženje introitusa vagine i dispareuniju. Koebnerov fenomen može biti pozitivan, a najčešće se vidi LS na epiziotomiji. LS dovodi do ožiljnih promjena s gubitkom labija minora i klitorisa, dok se veća suženja introitusa češće zapažaju kod preklapanja kliničke slike LS i LP. Svrbež je glavni simptom LS, često se pogoršava noću i može uzrokovati poremećaje spavanja. Bolnost i pečenje se javljaju u slučaju pojave erozija i ulceracija. LS može isto tako biti asimptomatski, a dijagnoza se postavlja slučajno, prilikom ginekološkog pregleda. Kod djevojčica je klinička slika nalik opisanoj kod žena, uz jače izražene ehimoze koje mogu dovesti do pogrešne dijagnoze spolnog zlostavljanja. Povremeno se javljaju milija, dok perianalni LS najčešće uzrokuje konstipaciju kod djece zbog bolnih fisura u analnoj regiji. Predilekcijska mjesta kod muškaraca su prepucij, sulkus koronarius i glans penisa. Dolazi do suženja prepucija, fimoze i bolnih erekcija, a često se muškarci žale na poremećen mlaz urina kod mokrenja. Svrbež nije karakteristika LS kod muškaraca, kao i pojava perianalnih promjena. Postinflamatorno ožiljavanje dovodi do stenoze i opstrukcije meatusa uretre, što zahtijeva multidisciplinarni pristup dermatologa i urologa (12). Klinička slika kod dječaka se ne razlikuje od opisane kod muškaraca. Ekstragenitalni LS najčešće zahvaća gornji dio trupa, aksile, glutealne regije i lateralne dijelove natkoljenica u obliku porculansko-bijelih plakova mjestimično s folikularnim udubinama i područjima prekrivenim ekhimozama, a promjene

nalikuju morfeji. Koebnerov fenomen je često pozitivan na mjestima starih ožiljaka, traume ili pritiska. Dijagnoza se potvrđuje biopsijom, a osobito je potrebno biopsirati klinički atipične promjene, kao što su perzistirajući hiperkeratotični areali, eritem, erozije, verukozne ili papulozne izrasline. Komplikacija LS je pojava planocelularnog karcinoma u genitalnim lezijama, uglavnom kod žena, a rjeđe kod muškaraca, dok se nikada ne vidi kod ekstragenitalnog LS. Ožiljci, dizestezije poput vulvodinije i psihoseksualni problemi su češće komplikacije LS. Najpotentniji lokalni kortikosteroidi su prvi izbor u liječenju, a pravodobni početak liječenja može spriječiti fimozu kod muškaraca. Preporuča se primjena jedanput dnevno tijekom 4 tjedna, zatim svaki drugi dan sljedeća 4 tjedna, potom dva puta tjedno 4 tjedna, nakon čega slijedi kontrola i evaluacija bolesti. Poslije završetka liječenja u većine bolesnika dolazi do potpune regresije LS.

Necrolysis toxica epidermalis

Toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) karakteriziraju difuzni eritem, nekroza i bule, a pucanjem njihova pokrova dolazi do pojave erozija i ulceracija na koži i sluznicama. TEN je za život opasno stanje uzrokovano sepsom, gubitkom proteina, elektrolita i vode. Posljedica zahvaćanja sluznica je krvarenje iz probavnog sustava, zatajenje dišnih organa, oštećenje sluznice oka i genito-urinarog trakta. TEN se razlikuje od Stevens-Johnsonova sindroma jer zahvaća više od 30% površine tijela. Patofiziologija TEN-a nije do kraja razjašnjena, no poznato je da se radi o imunološki posredovanoj citotoksičnoj reakciji usmjerenoj na keratinocite na površini kojih je izražen strani antigen. TEN oponaša reakciju preosjetljivosti kasnog tipa nakon prvog izlaganja antigenu, a nakon sljedećeg kontakta s antigenom dolazi do brze reakcije u obliku generalizirane epidermolize kao posljedice apoptoze keratinocita (13). TEN je najčešće uzrokovan lijekovima, infekcijom ili uzrok ostaje nepoznat (idiopatski oblik). Obično se javlja u prvih 1-3 tjedana, a rijetko nakon 8 tjedana od početka terapije. Od antibiotika najčešće su uzrok sulfonamidi, kloramfenikol, makrolidi, penicilinski antibiotici i kinoloni. Antiepileptici poput fenobarbitala, fenitoina, karbamazepina, lamotrigina i valproične kiseline, te nesteroidni antireumatici isto su tako često dio liječenja drugih bolesti i stanja u oboljelih od TEN-a. Povećanje incidencije AIDS-a povećava rizik u liječenih antiretrovirusnim lijekovima poput nevirapina i abacavira (14). Infekcije *Mycoplasma pneumoniae*, virusom herpesa i virusom hepatitisa A povećavaju rizik od TEN-a. Postotci smrtnog ishoda kreću se od 10% do 70%. Ranije započeta terapija u jedinicama intenzivne

skrbi često dovodi do povoljnog ishoda. Negativni prognostički znakovi su postotak površine kože i sluznica zahvaćenih promjenama, zatajenje dišnog sustava i bubrega, istodobna primjena više lijekova, leukopenija, trombocitopenija i sepsa. Kožne posljedice TEN su hiperpigmentacije, distrofični nokti, hipohidroza, kronične rane u slučaju zahvaćenosti dubljih slojeva dermisa kao posljedica infekcije. Od sistemskih nuspojava česte su ezofagealne strikture, vulvovaginalne sinehije, fimozu i kronične erozije sluznice usne šupljine i genitalne regije. Simblefaron uz razvoj sljepoće teška je nuspojava zahvaćenosti konjunktive. TEN prethode prodromalni simptomi nalik gripi, uz konjunktivitis, faringitis i svrbež kože. Potom se na koži javlja eritematozni, makulozni egzantem mjestimično purpuričnog središnjeg dijela koji ubrzo prelazi u bule uz odvajanje velikih površina epidermisa i pojavu erozija. Najčešće egzantem započinje simetrično na licu i toraksu uz distalno širenje na cijelo tijelo. Promjene na sluznicama obično prethode kožnim promjenama. U diferencijalnoj dijagnozi je potrebno misliti na opekline, *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS), sindrom toksičnog šoka, fototoksične reakcije, *Drug Reaction with Eosinophilia*, akutnu generaliziranu egzantematsku pustulozu i druge bulozne dermatoze poput vulgarnog pemfigusa i buloznog pemfigoida. TEN je klinička dijagnoza koju je potrebno histološki potvrditi nalazom nekrotičnih keratinocita i gubitkom pune debljine epidermisa. Osnovna laboratorijska obrada i rtg pluća su neophodni u planiranju liječenja. U liječenju bolesnika najvažniju ulogu ima prekid uzimanja suspektnog lijeka, a ostali postupci liječenja su identični kao kod bolesnika s opeklinama i provode se u jedinicama za opekline i jedinicama intenzivne skrbi aplikacijom sterilnih obloga ili kompresa na denudirane dijelove kože. Često se koriste oblozi s antibakterijskim djelovanjem koje se postiže dodatkom srebra. Štite od dehidracije, infekcije i gubitka tekućine i elektrolita, a istodobno reduciraju manipulaciju budući da se mijenjaju svakih 3-5 dana. Liječenje se sastoji u nadoknadi tekućine i elektrolita, analgeziji, sprječavanju infekcije, kao i adekvatnoj termoregulaciji. U slučaju respiratorne insuficijencije neophodna je intubacija i asistirana ventilacija bolesnika (15).

Sarcoma Kaposi

Kaposijev sarkom (KS) je uzrokovan humanim herpes virusom tip 8 (HHV-8) koji je prvi puta identificiran u oboljelih od AIDS-a. HHV-8 genom sadrži homologe staničnih gena koji stimuliraju proliferaciju, upalu (virus potiče lučenje IL-6) i angiogenezu, a inhibiraju apoptozu stanica. Izravnu ulogu u nastanku KS u

oboljelih od AIDS-a ima HIV transaktivirajući gen (tat gen), kao i brojni citokini poput onkostatina M, IL-1, IL-6, TNF-a, bFGF koji sinergistički djeluju s HIV tat genom (16). Poznato je da endotelne stanice postaju pozitivne na faktor XIIIa, a izraženošću c-Met na površini pretvaraju se u vretenaste stanice KS. Kinini su potencijalni okidač afričkog oblika KS, što objašnjava i geografsku distribuciju bolesti (17). U istraživanju patogeneze KS imunohistokemijska i ultrastrukturalna istraživanja ukazuju na endotelno podrijetlo neoplastičnih stanica, uz podjednaku zastupljenost vaskularnog (CD34+) i limfatičnog endotela (VEGFR-3, podoplanin). KS se pojavljuje u četiri oblika. Od klasičnog oblika oboljevaju stariji muškarci mediteranskog ili židovskog podrijetla. Na koži su prisutne sporo rastuće lividno-eritematozne makule na distalnim dijelovima donjih ekstremiteta koje postupno konfluiraju u plakove, noduse ili polipoidne tumorske tvorbe. Promjene su asimptomatske, polimorfnog izgleda, a mogu biti prisutne i na sluznici usne šupljine i gastrointestinalnog sustava. Afrički endemski oblik KS se dijeli na nodularni, floridni, infiltrativni i limfadenopatski oblik. Nodularni oblik najviše nalikuje klasičnom KS, dok su floridni i infiltrativni oblici agresivnog ponašanja. Od limfadenopatskog oblika, fulminantnog tijeka, najčešće oboljevaju djeca, a tumorom su osim limfnih čvorova zahvaćeni koža i sluznice. Jatrogezi oblik KS se javlja u imunosuprimiranih bolesnika najčešće nakon transplantacije organa (18). Nalik je klasičnom obliku KS, a promjene u potpunosti regrediraju nakon prestanka imunosupresivnog liječenja. Agresivnog je tijeka, a često zahvaća brojne unutarnje organe, osobito kod bolesnika na visokim dozama imunosupresiva. KS u oboljelih od AIDS-a se najčešće vidi kada broj CD4+ T-stanica padne ispod 500/mm³. Klinička slika se razlikuje od ostalih oblika KS, promjene su blago eritematozne makule, papule ili plakovi ovalnog oblika koje slijede Blaschko linije, do ljubičasto-crnihih nodusa i tumora često egzulcerirane, piodermizirane površine. Konfluiranjem promjena nastaju strukture nalik oklopu uz prateći limfedem, koje ograničavaju pokrete ekstremiteta. Na sluznici usne šupljine prevladavaju plavkasto-ljubičaste makule, plakovi i tumori. U slučaju zahvaćenosti unutarnjih organa, osobito pluća i gastrointestinalnog sustava, prognoza bolesti je izrazito loša (19). Dijagnoza se potvrđuje histološki i imunohistokemijski bojenjem stanica na HHV-8 koji omogućava razlikovanje KS od angiosarkoma. Histološki se KS dijeli na makulozni, pločasti, nodularni i tumorski stadij, a glavna karakteristika je proliferacija atipičnih, vretenastih stanica periferno od endotelnih stanica, a koje u nodularnom stadiju formiraju snopiće između

kojih se vide procjepi ispunjeni ekstravazatima eritrocita (19). Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti angiosarkom, hemangiom, hemangioendotelom, akroangiodermatitis, leiomiosarkom, fibrosarkom, venske i limfatične malformacije, te kožne metastaze leukemije i limfoma. Liječenje otežava visok stupanj recidiva, a najčešće je kirurško ekscizijom pojedinih promjena, koristi se još krioterapija, laser, a kod opsežnih promjena i zračenje (20). Agresivni oblici se liječe sistemskom ili intralezionalnom primjenom kemoterapije, inhibitorima angiogeneze poput fumagilina, talidomida, anti-HHV-8 agensima (ganciklovir), a u oboljelih od AIDS-a primjenom HAART. Kod imunosuprimiranih bolesnika s KS važno je sniženje doze imunosupresiva do najniže djelujuće doze. U prognozi bolesti važnu ulogu ima *staging*, a dobru prognozu imaju bolesnici s promjenama ograničenima na kožu i/ili limfne čvorove uz minimalne promjene na sluznici usne šupljine, te imunosuprimirani bolesnici s brojem CD4+ stanica većim od 150/μL.

Morbus Hailey-Hailey

Hailey-Haileyeva bolest, poznata i kao kronični, benigni, obiteljski pemfigus, je autosomno dominantna akantolitička dermatoza kronično-relapsirajućeg tijeka čijom kliničkom slikom dominiraju bolne, pruritične flacidne vezikule i erozije prekrivene krustama (21). Sluznice su rijetko zahvaćene promjenama, kao i nokti na kojima se mogu vidjeti uzdužne bijele linije. Simptomi bolesti se kod većine bolesnika pojavljuju u drugom i trećem desetljeću života, najčešće zahvaćajući intertriginozne dijelove poput aksila, ingvinuma i submamarne regije, te stražnji i lateralni dio vrata (22). Promjene su najčešće simetričnog izgleda, osim kod postzigotičnog gubitka funkcije gena kada je češći asimetrični (23) ili segmentni oblik bolesti (24,25). Hailey-Haileyeva bolest je posljedica mutacija ATP2C1 gena (26). ATP2C1 kodira protein odgovoran za lokalnu homeostazu kalcija u Golgijevom aparatu, koja je neophodna u posttranslacijskom procesuiranju junkcijskih proteina ključnih za adheziju epidermalnih stanica (27,28). Isto tako epidermalne stanice s mutiranim hSPCA1 proteinom sadrže manjak ATP-a koji uzrokuje nepravilnosti u remodeliranju aktina s posljedičnim poremećajem u stvaranju pričvrstnih spojeva (29). Karakteristične su ultrastrukturne promjene morfologije keratinocita poput retrahiranih tonofilamenata, elongiranih membranskih mikrovila i smanjenog broja dezmosoma. Dijagnoza se postavlja na temelju karakteristične kliničke i histološke slike kojom dominira akantoliza, a za razliku od pemfigusa, direktna imunofluorescencija kao i Tzanckov test su

negativni. Diferencijalno-dijagnostički je potrebno isključiti razne oblike pemfigusa i pemfigoid gestationis, eritrazmu, intertriginozni dermatitis i piodermu vegetans. Najčešća komplikacija Hailey-Haileyevе bolesti je kolonizacija i sekundarna bakterijska, gljivična ili virusna infekcija, uključujući *eczema herpeticatum*. Rijetko se u kronično erodiranim dijelovima pojavljuje planocelularni karcinom kože (30). Zbog učestalih recidiva i relapsa, bolest značajno utječe na kvalitetu života bolesnika, osobito onemogućavajući bavljenje sportskim aktivnostima, budući da znojenje i trenje dovode do pojave bolnih erozija i otežavaju cijeljenje. Liječenje je simptomatsko, a sastoji se u primjeni lokalnih i sistemskih antibiotika, često u kombinaciji s kortikosteroidom, dok je intralezionalna primjena kortikosteroida učinkovita, ali izrazito bolna. Nema dokaza o učinkovitosti sistemskog liječenja, no sporadično primijenjeni ciklosporin, acitretin i metotreksat su se pokazali djelotvornim u pojedinačnim slučajevima. Kirurško odstranjivanje zahvaćenih područja često završava komplikacijama, za razliku od uspješno primijenjenih površinskih ablativnih tehnika poput dermoabrazije, primjene CO₂ i Er-YAG lasera i fotodinamske terapije 5-aminolevulinском kiselinom (31,32).

Morbus Darier

Darierova bolest, poznata i kao folikularna keratoza, rijetka je autosomno dominantna akantolitičko-diskeratotična nasljedna dermatoza čijom kliničkom slikom dominiraju žučkasto-eritematozne konfluirajuće papule i plakovi u seboroičnim područjima poput vlasišta, čela, retroaurikularne regije, dekoltea i gornjeg dijela leđa. Kod bolesnika s Darierovom bolesti gotovo su uvijek zahvaćeni nokti (33). Kožne promjene su posljedica mutacija ATP2A2 gena na kromosomu 12q23-24 produkt kojeg je sarko/endoplazmatski retikulum kalcij ATPaza (SERCA 2), kalcijeva pumpa koja održava nisku razinu citoplazmatskog kalcija (34). Članovi obitelji s identičnom mutacijom ATP2A2 razlikuju se u fenotipu, kao i u težini kliničke slike, što upućuje na

utjecaj drugih gena i čimbenika okoliša u etiopatogenezi Darierove bolesti (35,36). Pojedina istraživanja ukazuju da promjene u regulaciji kalcija utječu na sintezu i nakupljanje dezmosomalnog proteina dezmo-plakina (37) i poremećenu izraženost citokeratina 10 i 14 (38,39). Akantoliza je posljedica pucanja dezmosoma. Bolest se najčešće prvi puta pojavljuje u dobi od 6. do 20. godine, kroničnog je tijeka, a egzacerbacijama pogoduje vrućina, znojenje, vlaga, trenje, izlaganje suncu i izvorima UV zraka, a kod nekih žena i menstruacija. U kliničkoj slici u početku dominiraju papule boje okolne kože koje s vremenom prelaze u žučkasto-smeđe masne, verukozne papule i plakove neugodna mirisa ograničene na seboroične dijelove tijela. Na dlanovima su prisutne sitne udubine («*palmar pits*») i keratotična punktiformna zadebljanja, a rijetko hemoragične makule, te na dorzumima šaka veruciformne ravne papule. Nokti su prekriveni bijelim i crvenim longitudinalnim linijama, uzdužnim brazdama, a pucaju na distalnom dijelu tvoreći defekte nalik slovu «V» koji su patognomonični za Darierovu bolest. Rijetko se na sluznicama vide bjelkaste papule udubljenog središnjeg dijela. Kliničke varijante Darierove bolesti su hipertrofični i vezikulobulozni oblik. Linearni ili segmentalni oblik su posljedica mozaicizma ATP2A2 gena. Diferencijalno-dijagnostički je potrebno isključiti Hailey-Haileyevu bolest, seboroični dermatitis, akrokeratozis veruciformis Hopf i tranzitornu akantolitičku dermatozu. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, histološkog nalaza akantolize i diskeratotoze (*corps ronds, grains*), te rezultata genske analize koja ukazuje na mutaciju ATP2A2 gena. U liječenju se koriste sistemski retinoidi, uz izbjegavanje provocirajućih čimbenika. Liječenje lokalnim pripravcima, kao što su retinoidi i kortikosteroidi, dovodi do poboljšanja, ali većina bolesnika zahtijeva liječenje peroralnim retinoidom. Dermoabrazija, fotodinamska terapija i primjena lasera pružaju obećavajuće rezultate u liječenju Darierove bolesti.

LITERATURA

1. Chuang TY, Stitle L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:787-9.
2. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1040-7.
3. Bigby M. The relationship between lichen planus and hepatitis C clarified. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1048-50.
4. Raslan HM, Ezzat WM, Abd El Hamid MF, Emam H, Amre KS. Skin manifestations of chronic hepatitis C virus infection in Cairo, Egypt. *East Mediterr Health J* 2009; 15: 692-700.
5. Srinivas K, Aravinda K, Ratnakar P, Nigam N, Gupta S. Oral lichen planus – Review on etiopathogenesis. *Natl J Maxillofac Surg* 2011; 2: 15-16.
6. Abbate G, Foscolo AM, Gallotti M, Lancella A, Mingo E. Neoplastic transformation of oral lichen: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 47-52.
7. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521-30.
8. Farrell AM, Marren P, Dean D, Wojnarowska F. Lichen sclerosus: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1087-92.
9. Marren P, Charnock FM, Bunce M i sur. The associations between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol* 1995; 132: 197-203.
10. Azurdia RM, Luzzi GA, Byren L i sur. Lichen sclerosus in adult men; a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol* 1999; 140: 79-83.
11. Chan I, Oyama N, Neill SM i sur. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 499-504.
12. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007; 178: 2268-76.
13. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 181-200.
14. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L i sur. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-7.
15. Cohen V, Jellinek SP, Schwartz RA i sur. Toxic epidermal necrolysis. *Medscape*, updated Sept 15 2001.
16. Chandra A, Demirhan I, Massambu C i sur. Cross-talk between human herpesvirus 8 and transactivator protein in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma in HIV-infected patients. *Anticancer Res* 2003; 23: 723-8.
17. Ruocco V, Ruocco E, Schwartz RA, Janniger CK. Kaposi sarcoma and quinine: a potentially overlooked triggering factor in millions of Africans. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64: 434-6.
18. Penn I. Cancer in the immunosuppressed organ recipient. *Transplant Proc* 1991; 23: 1771-2.
19. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, eds. *Dermatology*. 2nd completely revised edition. Berlin: Springer-Verlag, 2000.
20. Escalon MP, Hagemester FB. AIDS-Related Malignancies. U: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA. *Anderson Manual of Medical Oncology*. McGraw-Hill, 2006:903-910.
21. Hailey H, Hailey H. Familial benign chronic pemphigus. *Arch Dermatol* 1939; 39: 679-85.
22. Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 275-82.
23. Hwang LY, Lee JB, Richard G, Uitto JJ, Hsu S. Type 1 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 712-14.
24. Poblete-Gutierrez P, Wiederholt T, König A i sur. Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J Clin Invest* 2004; 114: 1467.
25. Bittar M, Happle R. 'Atypical' cases of Hailey-Hailey disease may represent typical examples of a type 2 segmental manifestation. *Dermatology* 2005; 210: 182-3.
26. Hu Z, Bonifas JM, Beech J i sur. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet* 2000; 24: 61-5.
27. Durr G, Strayle J, Pempr R i sur. The medial-Golgi ion pump Pmr1 supplies the yeast secretory pathway with Ca²⁺ and Mn²⁺ required for glycosylation, sorting, and endoplasmic reticulum-associated protein degradation. *Mol Biol Cell* 1998; 9: 1149-62.
28. Hakuno M, Shimizu H, Akiyama M i sur. Dissociation of intra- and extracellular domains of desmosomal cadherins and E-cadherin in Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *Br J Dermatol* 2000; 142: 702-11.
29. Aronchik I, Behne BJ, Leypoldt L i sur. Actin reorganization is abnormal and cellular ATP is decreased in Hailey-Hailey keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 681-7.
30. Holst VA, Fair KP, Wilson BB, Patterson JW. Squamous cell carcinoma arising in Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 368-71.
31. Ruiz-Rodriguez R, Alvarez JG, Jaen P, Acevedo A, Cordoba S. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 740-2.
32. Hunt R O'Reilly K, Ralston J, Kamino H, Shupack JL. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). *Dermatol Online J* 2010; 16: 14.
33. Cooper SM, Burge SM. Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 97-105.
34. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S i sur. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 1999; 21: 271-7.
35. Onozuka T, Sawamura D, Yokota K, Shimizu H. Mutation analysis of the ATP2A2 gene in two Darier disease families with intrafamilial variability. *Br J Dermatol* 2004; 150: 652-7.
36. Bchetnia M, Charfeddine C, Kassar S, Zribi H, Guettiti HT, Ellouze F. Clinical and mutational heterogeneity of Darier disease in Tunisian families. *Arch Dermatol* 2009; 145: 654-6.
37. Dhitavat J, Fairclough RJ, Hovnanian A, Burge SM. Calcium pumps and keratinocytes: lessons from Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 2004; 150: 821-8.
38. Dhitavat J, Cobbold C, Leslie N, Burge S, Hovnanian A. Impaired trafficking of the desmoplakins in cultured Darier's disease keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1349-55.
39. Leinonen PT, Hagg PM, Peltonen S i sur. Reevaluation of the Normal Epidermal Calcium Gradient, and Analysis of Calcium Levels and ATP Receptors in Hailey-Hailey and Darier Epidermis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1379-87.

SUMMARY

WOUNDS AND DERMATOSES

S. OZANIĆ BULIĆ, L. KOTRULJA and I. SJEROBABSKI-MASNEC

Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology, Zagreb, Croatia

Wounds are a hallmark of various skin diseases. Most patients with wounds suffer from chronic venous insufficiency or other vascular diseases. Autoimmune, infective, metabolic, malignant, some psychiatric and diseases caused by environmental factors like radiation, present with skin and mucosal erosions and ulcerations. Lichen planus, lichen sclerosus, toxic epidermal necrolysis, Kaposi sarcoma, genodermatoses like Hailey-Hailey and Darier's disease belong to different dermatological entities, they have different etiology, pathogenesis and clinical presentation, but at some stage ulcerations and erosions dominate through the disease course as a result of complications of untreated disease or as part of a complex clinical presentation. Wounds demand a different multidisciplinary therapeutic approach, sometimes even in intensive care unit, where special care is available. Most patients are followed-up to avoid fatal complications like sepsis, as well as a potential malignant transformation of cells in the environment of chronic inflammation. Wounds are found in female genital lichen planus and lichen sclerosus. Oral lichen planus has a potential for malignant transformation and is considered a pre-cancerous disease. Toxic epidermal necrolysis is a life threatening disease similar to burns. Wounds cover most of the body surface as well as mucosa. The high mortality rate is due to complications like sepsis, loss of thermoregulation, electrolyte and fluid disbalance and shock. Chronic wounds are also a hallmark of skin tumors and other skin malignancies like Kaposi sarcoma and lymphoma. The primary treatment goal in genodermatoses like epidermolysis bullosa is wound care, and to a less extent in other inherited skin diseases like Hailey-Hailey and Darier's disease wound healing is important for sustaining a good quality of life in affected individuals.

KEY WORDS: lichen planus, lichen sclerosus, toxic epidermal necrolysis, sarcoma Kaposi, Darier's disease, Hailey-Hailey disease