

RANE U GENITALNOJ I ORALNOJ REGIJI

VEDRANA BULAT, MIRNA ŠITUM, IVANA LJUBIČIĆ I DORA MADIRACA

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

Prema definiciji, rana je prekid kontinuiteta tkiva. Ulceracije označavaju duboki defekt tkiva i sežu duboko u dermis. Erozijske su oštećenja epidermisa i sežu do epidermodermalne granice. Erozijske i ulceracijske su česte pojave u orogenitalnoj regiji. Iako većina rana u orogenitalnoj regiji ima sličnu kliničku sliku, uzroci nastanka mogu biti vrlo raznoliki poput različitih vrsta ozljeda, bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija, autoimunih buloznih dermatitisa, imunoloških i sistemskih bolesti, te neoplazmi. Veliki broj lijekova poput nesteroidnih antireumatika, sulfonamida, tetraciklina, penicilina, antiepileptika i antimalarika mogu biti uzrok erozija na sluznici orogenitalne regije. Za utvrđivanje etiologije rane, osim detaljne anamneze i kliničke slike, potrebni su i drugi dijagnostički postupci poput biokemijskih, imunoloških i seroloških pretraga, bakterioloških briseva, mikološke obrade, te Tzanckovog testa. U slučaju kronične ulceracije potrebno je učiniti biopsiju promjene uz patohistološku verifikaciju i kulturu tkiva na infektivne uzročnike, te direktnu i indirektnu imunofluorescenciju perilezionalne sluznice u svrhu isključenja autoimunih buloznih dermatitisa. Unatoč činjenici da je sluznica orogenitalne regije dostupna inspekciji i palpaciji, dijagnosticiranje, a samim time i liječenje neoplazmi orogenitalne regije, u velikom broju slučajeva je odgođeno.

KLJUČNE RIJEČI: kompleksna aftoza, Behçetova bolest, Reiterov sindrom, Crohnova bolest

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Vedrana Bulat, dr. med.
Klinika za kože i spolne bolesti
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“
Vinogradska 29
10000 Zagreb, Hrvatska

Prema definiciji, rana je prekid anatomskog i funkcionalnog kontinuiteta tkiva. Erozijska je oštećenje epidermisa i seže do epidermodermalne granice, te redovito zacjeljuje bez ožiljka, dok ulceracija označava dublji defekt tkiva i seže dublje od epidermodermalne granice, pa može dopirati i do kosti. Redovito zacjeljuje ožiljkom. Erozijske i ulceracijske su česta pojava u orogenitalnoj regiji, a uzroci nastanka mogu biti vrlo raznoliki poput različitih vrsta ozljeda, virusnih, bakterijskih i gljivičnih infekcija, autoimunih buloznih dermatitisa, imunoloških i sistemskih bolesti i neoplazmi (1).

OZLJEDE

Mehaničke ozljede su česta pojava u orogenitalnoj regiji. Uzroci nastanka mehaničke ozljede u usnoj šupljini i genitalnoj regiji mogu biti različiti poput oštrog stranog tijela nakon orogenitalnog odnosa, silovanja i nakon samoozljeđivanja (namjerno izazvane ozljede u sklopu psihijatrijskih poremećaja) (2).

Mehaničke ozljede mogu se pojaviti bilo gdje u orogenitalnoj regiji, ali su najčešće na postraničnim rubovima jezika, bukalnoj sluznici, usnama, u labioalveolarnim i bukoalveolarnim žlijebovima, korpusu penisa, stražnjoj komisuri stidnice, perineumu i stražnjoj stijenci rodnice (3,4).

Veličina rane može biti različita, od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara u promjeru.

Ovisno o trajanju podražaja mogu biti akutne i kronične. Akutna erozijska je najčešće solitarna, bolna lezija, crvene ili bijelo-žute boje zbog dna erozije koje je ispunjeno neutrofilima i fibrinom, glatke površine i tankog eritematoznog ruba. Akutna erozijska cijeli bez ožiljka tijekom 6-10 dana, spontano ili nakon uklanjanja uzroka (3,4).

Kronična rana ne cijeli unutar 4-8 tjedana. Površina ulceracije je neravna, s vegetacijama, dno je ispunjeno makrofragima, rubovi su uzdignuti. U tom slučaju rana može klinički nalikovati karcinomu zbog čega

Tablica 1.

Rane u genitalnoj i oralnoj regiji

OZLJEDE
Mehaničke ozljede
Kemijske ozljede
Toplinske ozljede
Namjerno izazvane (psihijatrijski poremećaji)
INFEKCIJE
Virusne infekcije
Herpes simplex virus 1 i 2
Varicella zoster virus
Epstein-Barr virus
Cytomegalovirus
Bakterijske infekcije
<i>Treponema pallidum</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Gljivične infekcije
<i>Candida</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>
IMUNOLOŠKE BOLESTI
<i>Aphthae recidivans</i>
<i>Aphthosis complexa</i>
Morbus Behçet
<i>Syndroma Reiter</i>
<i>Erythema exsudativum multiforme maior</i>
<i>Syndroma Stevens-Johnson</i>
<i>Exanthema medicamentosum fixum</i>
<i>Lichen planus</i>
AUTOIMUNE BULOZNE DERMATOZE
<i>Pemphigus vulgaris</i>
Pemfigoid sluznica
HEMATOLOŠKE BOLESTI
Leukemija
Ciklična neutropenija
BOLESTI PROBAVNOG SUSTAVA
Morbus Crohn
VASKULITIS
<i>Syndroma Sweet</i>
NEOPLAZME
<i>Carcinoma planocellulare</i>
<i>Lymphoma</i>
OSTALO
Histiocitoza Langerhansovih stanica
<i>Acrodermatitis enteropathica</i>

je potrebno dijagnozu potvrditi histološki. Uklanjanje mehaničkog čimbenika dovodi do izlječenja (3,4).

INFEKCIJE

Virusne infekcije

Infekcije virusom herpesa simpleksa 1 i 2

Infekcija virusom *Herpes simplex* (HSV) je najčešća virusna bolest. Infekcije HSV-om uzrokuju dva različita

tipa virusa, HSV1 i HSV2. HSV1 je udružen s infekcijama usne šupljine, dok je HSV2 češće udružen s genitalnim infekcijama, premda rezultati epidemioloških istraživanja škotskih autora (5) ukazuju na sve veći broj slučajeva genitalnog herpesa uzrokovanih HSV-om tipa 1 u posljednjih 20 godina. Stoga je moguć prijenos orogenitalnim spolnim odnosom. Razlikujemo primarnu infekciju u ljudi koji nemaju protutijela na HSV u krvi i sekundarnu u ljudi koji imaju takva protutijela. Primarna je infekcija obilježena pojavom općih simptoma i limfadenopatijom za razliku od sekundarne infekcije, te izraženim lokalnim simptomima. Tijekom primarne infekcije promjene su najčešće lokalizirane bilateralno (za razliku od recidivirajućeg herpesa gdje su promjene najčešće lokalizirane unilateralno). Oba tipa stvaraju istu kliničku sliku (6). Na sluznici, kao i na graničnom dijelu kože i sluznice orogenitalne regije, vide se vezikule, pustule, a potom multiple bolne, male erozije do veličine 5 mm sa širokim bjelkastim rubom. Zbog tropizma HSV-a za orožnjelu sluznicu, erozije se vide na pričvršćenim dijelovima sluznice usne šupljine (tvrdo nepce i gingiva). Za razliku od infekcije HSV-om, male afte vrlo rijetko zahvaćaju gingivu, te bolesnici nemaju općih simptoma, a pojavi erozija ne prethodi vezikularni stadij (7). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. Citološka pretraga materijala s dna erozije (Tzanckov test), iako indirektna metoda, može biti vrlo korisna. U slučaju serološke pretrage seruma bolesnika, koja ima veću epidemiološku nego dijagnostičku vrijednost, važna je dinamika titra tzv. "parnog" seruma (dva uzorka seruma istog bolesnika u razmaku od 14 dana). Liječenje se provodi primjenom specifičnog inhibitora virusne timidin kinaze - aciklovira *per os* 5x200 mg/dan tijekom 10 dana, dok je danas lokalna primjena aciklovira kod herpes infekcije potpuno napuštena zbog slabe učinkovitosti kod labijalnog herpesa i nikakve učinkovitosti kod genitalnog herpesa, a može uzrokovati kontaktni alergijski dermatitis. Lokalno se mogu primijeniti antiseptici, pripravci s visokim sadržajem bakra i cinka, te u slučaju superinfekcije lokalni antibiotski pripravci. U slučaju rezistencije na aciklovir u obzir dolazi valaciklovir (*per os* 2x1 g/dan tijekom 10 dana), famciklovir (*per os* 3x250 mg/dan tijekom 10 dana), te u slučajevima izražene kliničke slike u imunokompromitiranih bolesnika, i foskarnet (40 mg/kg iv. svakih 8-12 sati tijekom 2-3 tjedna). Poseban terapijski problem predstavlja kronično recidivirajući herpes (>6 infekcija godišnje), kod kojeg je indicirana dugotrajna supresivna terapija aciklovikom (2-3x200 mg/dan), valaciklovikom ili famciklovikom u trajanju od 6 do 12 mjeseci (8).

Varicella

Varičela (vodene kozice) je akutna infektivna bolest uzrokovana primarnom infekcijom virusom varicella-zoster. Nakon 1-3 dana prodromalnih simptoma dolazi do pojave makulopapuloznog egzantema na koži trupa, lica i vlasišta, koji ubrzo prelazi u vezikule, pustule i kruste. Prisutnost lezija u različitim stadijima znakovita je klinička karakteristika bolesti.

Na orožnjeljoj sluznici orogenitalne regije vidi se po koja mala vezikula veličine do 5 mm koja ubrzo puca, ostavljajući bolne erozije s bjelkastom površinom i crvenim rubom. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a liječenje je simptomatsko (7).

Mononucleosis infectiosa

Infekciозна mononukleoza je akutna infektivna bolest uzrokovana Epstein-Barrovim virusom. Virus pokazuje tropizam za B limfocite, te pločaste epitelne stanice orofaringealne i nazofaringealne sluznice. Generalizirana limfadenopatija je glavno kliničko obilježje bolesti. Očitovanje u usnoj šupljini i genitalnoj regiji je često i javlja se rano u obliku petehija i eritema, međutim rijetko u obliku erozija. Dijagnoza se potvrđuje serološkim testovima, a liječenje je simptomatsko (7).

BAKTERIJSKE INFEKCIJE

Sifilis

Sifilis (lues) je kronična zarazna, spolno prenosiva bolest uzrokovana tkivnim parazitom, spirohetom *Treponema pallidum* (*T. pallidum*). Prenosi se direktnim spolnim odnosom s osobom u ranom stadiju bolesti kroz nevidljiva oštećenja na koži ili sluznicama. Nakon samo jednog kontakta s osobom koja ima rani stadij sifilisa vjerojatnost infekcije kreće se od 10% do 60%. Ulceracije orogenitalne regije mogu se vidjeti u sva tri stadija sifilisa (9).



Sl. 1. Primarni stadij sifilisa

Primarni stadij započinje nakon inkubacije od prosječno 3 tjedna. Na mjestu ulaska uzročnika nastaje makula, potom eritematozna papula, te konačno solitarna, bezbolna ulceracija veličine od nekoliko milimetara do 3 cm, uzdignutih, induriranih, pravilnih rubova, tvrde konzistencije (*ulcus durum*).

Dno ulceracije je glatko, sjajno, slaninastog izgleda s podražajnim serumom. Okolna koža je nepromijenjena. U istom tjednu kada nastane ulceracija vidi se i unilateralna, bezbolna regionalna limfadenopatija. Limfni čvorovi su tvrde konzistencije, pomični od podloge, ne apscediraju niti fistuliraju (9,10).

Ulcus durum najčešće je lokaliziran u muškaraca na glansu penisa i koronarnom sulkusu, a u žena na velikim i malim usnama stidnice. Ulkus se vidi ekstragenitalno i to najčešće u usnoj šupljini kod 2-5% bolesnika. U muškaraca se *ulcus durum* vidi na gornjoj, a u žena na donjoj usni. Sljedeća sijela po učestalosti su jezik, nepce i krajnici. *Ulcus durum* potrebno je razlikovati od *aphthae maiores* koje također zahvaćaju usne, jezik i meko nepce; veličina ulceracije je veća od 5 mm, no za razliku od *ulcus durum*, izuzetno su bolne na dodir (9,10).

Ako se ne liječi, ulceracija spontano regredira nakon 6 tjedana, dok uz jednokratnu primjenu benzatin penicilina 2,4 mil. i.j. i.m. dolazi do epitelizacije ulceracije za tjedan dana. Sekundarni stadij nastaje 6-7 tjedana nakon primarnog stadija kao posljedica hematogenog i limfogenog rasapa *T. pallidum*. Sifilidi su specifični egzantemi i enantemi sekundarnog stadija sifilisa. Maligni sifilid (lues maligna, *rupia syphilitica*) je rijedak oblik sekundarnog sifilisa kod imunokompromitiranih bolesnika, a obilježen je pojavom dubokog ulkusa s opsežnom krustom i rubovima meke konzistencije. Bolne, multiple, ovalne erozije veličine 3-10 mm vide se u 30% oboljelih u sekundarnom stadiju sifilisa na sluznici mekog nepca, resica, krajnika, lukova i stražnje stijenke ždrijela (9,10).

Manifestacije tercijarnog sifilisa mogu se pojaviti nakon latencije od 4 do 7 godina. Teško kliničko očitovanje kasnog sifilisa uključuje pojavu guma u orogenitalnoj regiji. Guma na početku izgleda kao bezbolni, elastični tumor koji nekrotizira, stvarajući ulceraciju ispunjenu žilavom masom. Veličina ulceracije varira od 1 do 10 cm. Gume su često smještene na tvrdom nepcu, koje mogu razoriti. Mogu zahvatiti meko nepce, a rijetko i druga područja u usnoj šupljini (9,10).

Dijagnoza sifilisa postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike, a potvrđuje direktnim i indirektnim metodama za dokazivanje *T. pallidum*. U direktne metode ubrajaju se patohistološka pretraga (u submukozi

opsežan infiltrat limfocita i plazma stanica), detekcija živih *T. pallidum* tehnikom mikroskopiranja u tamnom polju, te identifikacija gena *T. pallidum* metodom PCR (engl. *Polymerase Chain Reaction*). U indirektnih metode ubrajaju se serološke pretrage koje se dijele na netreponemske (VDRL, RPR) i treponemske (TPHA, FTA-ABS IgM i IgG, 19S-IgM-FTA-ABS) (9,10). Prema smjernicama Centra za kontrolu bolesti SAD-a u ranom stadiju preporuča se intramuskularna primjena 2,4 mil. i.j. benzatin-penicilina jednokratno. U slučaju preosjetljivosti na penicilin potrebno je primijeniti doksiciklin 2x100 mg/dan tijekom 2 tjedna ili eritromicin 4x500 mg dnevno tijekom 2 tjedna.

U kasnom stadiju preporuča se intramuskularna primjena 2,4 mil. i.j. benzatin-penicilina jednom tjednom tijekom 3 tjedna. U slučaju preosjetljivosti na penicilin potrebno je primijeniti doksiciklin 2x200 mg/dan tijekom 28 dana ili eritromicin intravenski u dozi od 2 g/dan tijekom 2 tjedna (11).

Ulcus molle

Ulcus molle (chancroid, meki čankir) je tropska spolno prenosiva bolest uzrokovana gram-negativnom bakterijom *Haemophilus ducreyi*. Posljednja dva slučaja ove bolesti u Republici Hrvatskoj opisana su 1998. godine. Muškarci češće oboljevaju od žena. Žene mogu biti nosioci zaraze, a da pritom nemaju kliničkih simptoma. Ulceracija nastaje nakon kratke inkubacije od 2 do 4 dana. U muškaraca ulceracija je u većini slučajeva solitarna, dok se u žena vide multiple ulceracije. Ulceracija je za razliku od ulkusa duruma meke konzistencije i podrovanih, nepravilnih rubova, te izrazito bolna na dodir. Dno ulceracije je neravno, prekriveno gnojnim sadržajem. Oko ulkusa se vidi eritematozna i edematozna uska zona. Autoinokulacijom može nastati novi ulkus na zdravoj koži nasuprot primarnom ulkusu (tzv. *kissing ulcers*) (12,13). *Ulcus molle* najčešće je lokaliziran u muškaraca na glansu penisa i skrotumu, a u žena na velikim i malim usnama stidnice, te stražnjoj komisuri. Ulceracije usne šupljine, nakon orogenitalnog dodira, izuzetno su rijetke. Upravo kao i *ulcus durum*, ulceracija u muškaraca se vidi na gornjoj usni veličine 1 mm do 2 cm. *Ulcus molle* potrebno je razlikovati i od *aphthae maiores* koje također zahvaćaju usne, veličina ulceracije je veća od 5 mm i izuzetno su bolne (12,13). Jedan do dva tjedna, pa i nekoliko tjedana i mjeseci nakon kontakta s uzročnikom vidi se unilateralna regionalna limfadenopatija koja je za razliku od sifilisa bolna. Limfni čvorovi su inflamirani, srasli za kožu i podlogu, fistuliraju i cijele ožiljkom. Dijagnoza se postavlja dokazom uzročnika u materijalu s dna ulkusa bojenim metilenskim modrilom ili po Gramu. Nalaz

uzročnika uspoređuje se sa slikom "jata riba". U terapiji se primjenjuje *per os* azitromicin 1 g jednokratno ili ceftriakson 250 mg intramuskularno (13).

Tuberculosis miliaris cutis

Milijarna tuberkuloza nastaje hematogenim rasapom mikobakterija iz nekog žarišta u organizmu kod imunokompromitiranih bolesnika. Svega 1% oboljelih od tuberkuloze ima kroničnu, bezbolnu ulceraciju orogenitalne regije. Rub ulceracije je subminiran i meke konzistencije zbog histološkog nalaza kazeozne nekroze. Središnji dio ulceracije je često prekriven gnojem (14). Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti egzulcerirani karcinom, terciarni sifilis, aktinomikozu i histoplazmozu. Dijagnoza se postavlja na temelju izravnog dokaza uzročnika iz bioptata tkiva bojanjem po Ziehl-Neelsenu i PCR metodom, u kulturi po Löwensteinu, te tuberkulinskim i Quantiferonskim testom. S obzirom da su bolesnici imunodeficientni i imaju oslabljenu staničnu imunost koja je potrebna za suzbijanje *M. tuberculosis*, u tih se bolesnika histološki ne nalaze karakteristični granulomi, a preparat je bogat mikobakterijama. Terapija izbora je antituberkulozna polikemoterapija uz lokalnu primjenu antiseptika (14,15).

GLJIVIČNE INFEKCIJE

Candidosis

Najčešća gljivična infekcija orogenitalne regije, a uzrokuje ju *Candida albicans*. Čimbenici koji pogoduju razvoju kandidijaze su kserostomija, loša higijena orogenitalne regije, starija životna dob, šećerna bolest, sideropenična anemija, kronične i zloćudne bolesti, primjena antibiotika i kortikosteroida, zračenje, te stanična imunodeficijencija (16). Kandidijaza orogenitalne regije ima širok spektar kliničkih očitovanja. Eritem i erozije, uz bjelkaste naslage vide se na bukalnoj sluznici, jeziku, nepcu, malim i velikim usnama vulve, a u muškaraca na glansu penisa. Diferencijalno-dijagnostički treba isključiti lihen sklerozus, inverznu psorijazu, kontaktni dermatitis, gonoreju, te trihomonijazu. U terapiji se koriste lokalni antimikotici, te *per os* fluconazol 150 mg jednokratno. Potrebno je ukloniti predisponirajuće čimbenike (16).

Histoplasmosis

Histoplazmoza je sistemna mikoza uzrokovana gljivom *Histoplasma capsulatum*. Ulceracije orogenitalne regije pojavljuje se u oko 5% oboljelih. U oboljelih vidi se kronična, bolna, solitarna ulceracija čiji rub je nepravilan, induriran i tvrde konzistencije. Najčešće sijelo su nepce, jezik, bukalna sluznica, gingiva, usne i

genitalna regija (17). Za postavljanje dijagnoze potrebno je učiniti histopatološki pregled i bojanje Gomori metenamin srebrom uzorka biopsije ulceracije, te se u citoplazmi makrofaga vidi gljiva *Histoplasma capsulatum*. Histoplazmozu je potrebno razlikovati od aktinomikoze (ulceracija je bezbolna), tuberkuloze, tercijarnog stadija sifilisa, te egzulceriranog planocelularnog karcinoma. Sistemna primjena antimikotika amfotericina B je učinkovita u liječenju histoplazmoze (17).

IMUNOLOŠKE BOLESTI

Aphthae recidivans

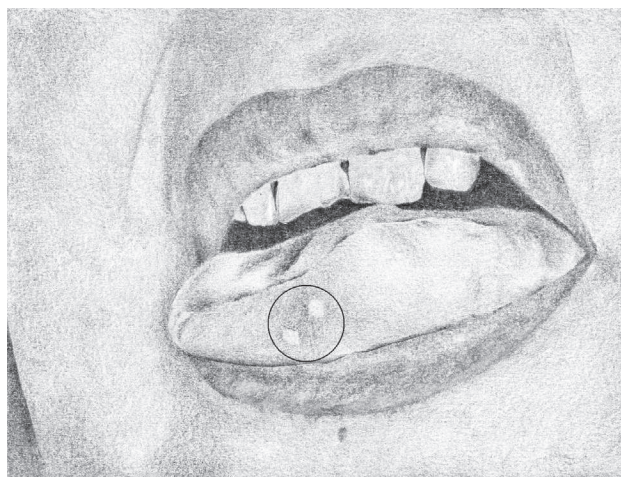
Recidivirajuće afte su najčešće promjene sluznice usne šupljine koje se javljaju u 25% opće populacije, dok se iznimno rijetko vide u genitalnoj regiji. Novija istraživanja podržavaju mišljenje da ulogu u patogenezi recidivirajućih afta ima stanična i humoralna imunost na antigene sluznice usne šupljine. Recidivirajuće afte su na temelju kliničkih kriterija podijeljene u tri inačice: male (minor), velike (maior) i herpetiformne afte, te se razlikuju prema veličini, broju erozija i intervalima recidiva. Klinički, erozije su izuzetno bolne, ovalnog izgleda, prekrivene sivo-bijelom membranom. Oštro su ograničene i okružene tankim eritematoznim rubom. Za razliku od herpesa, pojavi afta ne prethodi vezikularni stadij, te ne zahvaćaju gingivu, već neorožnjelu sluznicu usne šupljine (bukalnu sluznicu, usne, jezik). Bolest nije udružena sa sistemnim bolestima (18).

Aphthosis complexa

Za postavljanje dijagnoze ove bolesti moraju biti prisutne najmanje tri kronične ulceracije u usnoj šupljini ili recidivirajuće ulceracije orogenitalne regije, bez ostalih dijagnostičkih kriterija za Behçetovu bolest. Budući da nema patognomoničnog laboratorijskog testa dijagnoza se postavlja temeljem anamneze i kliničke slike. Nešto su češće dokazani antigeni HLA-B51 kod oboljelih od Behçetove bolesti. U svrhu isključenja Behçetove bolesti potrebno je provoditi periodične sistematske preglede tih bolesnika (19).

Morbus Behçet

Morbus Behçet je kronična progresivna multisistemna bolest, nepoznate etiologije. Na imunogenetsku podlogu bolesti upućuje povećana prevalencija HLA-B51, B5, B27 i B12. Sluznica usne šupljine je uvijek zahvaćena kod oboljelih od *Morbus Behçet*, te često lezije u usnoj šupljini prethode ostalim kliničkim očitovanjima. Akutne, bolne, multiple (>6 istodobno) erozije, često recidiviraju, te se mogu razviti bilo gdje u ustima, najčešće na mekom nepcu i orofarinksu.



Sl. 2. Erozije lateralne strane jezika u oboljelog od Behçetove bolesti

Istodobno je zabilježena pojava malih (veličina <5 mm), velikih (veličina >5 mm) i herpetiformnih afta (20). Međunarodna istraživačka skupina za Behçetovu bolest predložila je pet ključnih dijagnostičkih kriterija: recidivirajuće erozije usne šupljine (najmanje tri puta godišnje), recidivirajuće erozije genitalne regije (najčešće na skrotumu, glansu penisa i velikim usnama), uveitis, promjene kože i pozitivan test patergije (21). Za postavljanje dijagnoze moraju biti prisutne ulceracije u usnoj šupljini i još dva od preostalih četiri glavnih kliničkih kriterija. Ulceracije u genitalnoj regiji vide se u 57-93% oboljelih od Behçetove bolesti, a vrlo rijetko prethode ostalim kliničkim očitovanjima. Pojavi genitalne ulceracije može prethoditi papula ili pustula, rijetko recidiviraju i cijele ožiljkom. Budući da nema patognomoničnog laboratorijskog testa dijagnoza se postavlja temeljem anamneze i kliničke slike tijekom nekoliko godina. Erozije u usnoj šupljini kod *Morbus Behçet* potrebno je razlikovati od recidivirajućih afta (22,23). Liječenje nije etiološko. Može se pokušati lokalna primjena kortikosteroida (1% triamcinolon u Orobazi), lokalni anestetici, 0,2% klorheksidin i suspenzija sukralfata 1 g/5 mL na erozije orogenitalne regije, a u teškim slučajevima kortikosteroidi (30-60 mg/dan tijekom tjedan dana uz postupno snižavanje doze), talidomid (50-200 mg/dan), dapson (100 mg/dan), azatioprin (1-2,5 mg/kg), interferon-alfa-2a (6 mil. i.j./tjedan), antagonisti TNF-alfa (etanercept 25 mg s.c. 2x tjedno do dvije godine) (24).

Syndroma Reiter

Reiterov je sindrom obilježen seronegativnim artritisom (obično oligoartritis), konjunktivitisom, gonokoknim uretritisom, te promjenama kože i sluznica orogenitalne regije. Javlja se uz jaku povezanost s antigenom HLA-B27. Promjene usne šupljine vide se u 20-40% bolesnika u vidu multiplih, bolnih, erozija

do veličine 5 mm na bukalnoj sluznici, gingivi, nepcu i usnama. Na sluznici spolovila muškaraca vide se oštro ograničene, anularne erozije na čijem se rubu vide sivkastobjelkaste papule. Promjene se prvo vide u koronarnom sulkusu, a kasnije na glansu i unutaranjem listu prepucija. Promjene na koži imponiraju psorijaziformno. Promjene kože i sluznica vrlo brzo regrediraju na primjenu niskopotentnih kortikosteroidnih pripravaka. Bolest katkada traje nekoliko mjeseci, no dugoročna je prognoza dobra, recidivi su rijetki (25).

Erythema exsudativum multiforme maior

Erythema exsudativum multiforme je akutna dermatosa obilježena pojavom posebne eflorescencije *erythema exsudativum* koja nalikuje šarenici. Smatra se da je riječ o IV. obliku reakcije preosjetljivosti na neki provokirajući čimbenik. To mogu biti virusne (najčešće *Herpes simplex*), bakterijske (najčešće streptokokne infekcije, rjeđe *Mycoplasma pneumoniae* i lijekove (najčešće sulfonamidi, penicilini, tetraciklini, nesteroidni anti-reumatici, antiepileptici, antimalarici). Redovito se vide erozije na sluznici usne šupljine, često je zahvaćena sluznica genitalne regije i oka. Liječenje ovisi o provokirajućem čimbeniku i težini bolesti (26).

Syndroma Stevens-Johnson

Lijekovi su u većini slučajeva glavni uzročni čimbenik ovog sindroma. Od lijekova najčešće se navode nesteroidni antireumatici, sulfonamidi, tetraciklin, barbiturati, ketokonazol, indometacin, retinoidi, klorpromazin, meprobamat, azatioprin, hidroksiureja, penicilamin, antimalarici i soli zlata. Sluznica orogenitalne regije je uvijek zahvaćena, s izuzetno bolnim, velikim erozijama prekrivenim sivkasto-bijelim ili hemoragičnim pseudomembranama na bukalnoj sluznici, gingivi, vermilionu, glansu penisa i malim usnama. U nekim slučajevima dolazi do fimoze ili ožiljkavanja rodnice.

U neliječenih bolesnika smrtnost iznosi 5-15%. Dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkoj slici.

Učinkovito je hitno obustaviti daljnje uzimanje lijeka. Kod erozija u orogenitalnoj regiji u obzir dolazi lokalna primjena kortikosteroida i tekućine ili gela s ksilokainom. Potrebne su visoke doze sistemnih kortikosteroida (prednizon 60-100 mg) (26).

Exanthema medicamentosum fixum

Fiksni medikamentni egzantem čini 6% svih reakcija na lijekove. Jedan do dva tjedna nakon prve ekspozicije lijeku dolazi do pojave solitarnog, oštro ograničenog, crvenkastoljubičastog plaka s bulom ili erozijom u središnjem dijelu eflorescencije. Erozije se najčešće vide na usnama, licu, dorzumu šaka i stopala,

te genitalnoj regiji. Nakon erozije zaostaje rezidualna hiperpigmentacija. Erozija ponovno nastaje na istom mjestu nakon ponovnog uzimanja istog lijeka (sulfonamidi, nesteroidni antireumatici, barbiturati, fenitoin, tetraciklini, karbamazepin). Epikutani test na prethodno zahvaćenoj regiji je koristan u postavljanju dijagnoze za pojedine lijekove, npr. karbamazepin (27,28). Infekcija virusom herpesa simpleksa jedina je bolest kod koje kao i kod fiksnog medikamentnog egzantema dolazi do pojave eflorescencija uvijek na istom mjestu. Potrebno je obustaviti daljnje uzimanje lijeka. Indicirana je lokalna primjena kortikosteroida i sistemna primjena antihistaminika.

Lichen planus

Lichen planus je kronična, nezarazna, pruritička upalna bolest kože i sluznica. *Lichen planus* se prema nekoliko kriterija može svrstati u autoimune bolesti: jaka povezanost s HLA sustavom (kod 80% bolesnika zabilježena je prevalencija HLA-A3 i HLA-A28), značenje infektivnih čimbenika kao poticatelja bolesti, uloga T limfocita u nastanku kliničkih manifestacija bolesti, te klinička, histološka i imunološka sličnost s kroničnim oblikom reakcije transplantata protiv primaoca (nakon transplantacije koštane srži, *Graft-versus-Host-Disease* – GvHD).

Postoji nekoliko oblika lihena planusa koji zahvaća sluznicu orogenitalne regije. Najčešće se bolest očituje pojavom bjelkaste mrežice poput čipke (Wickhamove strije) koja je sastavljena od tankih, pravilnih, simetričnih, bilateralnih, blago eleviranih i uglavnom asimptomatskih bijelih linija. Promjene na sluznici orogenitalne regije mogu perzistirati bez udruženosti s promjenama kože. Osim retikularnog oblika Wickhamovih strija, kao najčešćeg kliničkog oblika lihena, bolest se može manifestirati i kao erozivni i ulcerozni lihen (29). Erozivni lihen obilježava pojava nepravilnih erozija najčešće na bukalnoj sluznici, gingivi i vermilionu koje perzistiraju tjednima i mjesecima za razliku od afta koje regrediraju za 10 dana do dva tjedna i gotovo nikada ne zahvaćaju gingivu.

U muškaraca se erozije vide najčešće na glansu penisa, dok se promjene u žena vide na malim usnama stidnice. Bolesnici navode osjećaj bolnosti različitog intenziteta kod erozivnog i ulceroznog lihena. Promjene su u većini slučajeva simetrične i dinamične (moguć je prijelaz iz jednog kliničkog oblika u drugi, npr. iz retikularnog oblika u erozivni). Dijagnosticiranje bolesti olakšava ostatak Wickhamove mrežice na rubu erozije (30). Za razliku od lihena planusa na koži, tijekom lihena u orogenitalnoj regiji je kroničan i rezistentan na terapiju. Kronični ulcerozni oblik ima značajan rizik

za razvoj planocelularnog karcinoma. Oralni *lichen planus* je potrebno razlikovati od *lupus erythematosus discoides*. U gotovo 25% oboljelih od lupusa vidimo kroničnu solitarnu ulceraciju na bukalnoj sluznici. Dijagnoza lihena se postavlja na temelju histološke slike (hiperkeratoza, hipergranuloza, akantozu u obliku zubaca pile, trakasti infiltrat limfocita duž epidermodermalne granice) (31). Terapija izbora kod lihena planusa su lokalni kortikosteroidni pripravci. Lokalna primjena imunomodulatora - takrolimusa pokazala se učinkovitom u liječenju erozivnog lihena planusa. U slučaju opsežnih orogenitalnih promjena terapija izbora je ciklosporin 2,5 do 5 mg/kg/dan (31,32).

AUTOIMUNE BULOZNE DERMATOZE

Pemphigus vulgaris

Vulgarni pemfigus je recidivirajuća, kronična bulozna dermatoza karakterizirana pojavom mjehura i erozija na koži i sluznicama. Nastanak mjehura kod pemfigusa je rezultat stvaranja protutijela prema dezmosomima, što dovodi do destrukcije dezmosoma i akantolize, odnosno gubitka međustaničnih veza (dezmosoma) koji povezuju keratinocite i nastanka intraepidermalnog mjehura. U svih bolesnika s vulgarnim pemfigusom protutijela su usmjerena prema dezmozogleinu 3 (intracelularni i transmembranski dio dezmosoma), a u nekih bolesnika postoje protutijela usmjerena prema dezmozogleinu 1. Stvaranje protutijela može se izazvati i primjenom nekih lijekova (npr. izoniazid, penicilin, rifampicin, etambutol, D-penicilamin) i izlaganjem ultraljubičastom svjetlu (33). U 50% bolesnika bolest započinje na sluznicama. Javlja se iznenada na klinički nepromijenjenoj koži i/ili sluznici stidnice u obliku fragilnih mjehura različite veličine koji su ispunjeni bistrim ili hemoragičnim sadržajem. Pokrov mjehura je tanak i ubrzo puca te nastaju erozije koje cijele bez ožiljaka, jer mjehur nastaje iznad epidermodermalne granice. Epitelizacija erozija počinje od ruba. Bolesnici subjektivno osjećaju bol i pečenje (34). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, citološkom analizom brisa dna mjehura (Tzanckov test), patohistološkom analizom bioptata manjeg mjehura (intraepidermalni suprabazalni mjehur), direktnom i indirektnom imunofluorescencijom (DIF) (u međustaničnim prostorima epidermisa depoziti IgG i C3) (35,36). Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti bulozni pemfigoid, medikamentni egzantem i herpetiformni dermatitis. Terapija izbora je sistemna primjena kortikosteroida prednizolona u kombinaciji s imunosupresivima (azatioprin, ciklofosfamid, miko-fenolat-mofetil). Početnu dozu kortikosteroida od 1-2

mg/kg potrebno je održavati do prvih znakova remisije bolesti, kada se može postupno snižavati do doze održavanja od 5 do 15 mg na dan. U lokalnoj terapiji se primjenjuju pripravci koji pospješuju epitelizaciju (35,36).

Pemphigoid sluznica

Radi se o kroničnoj buloznoj dermatози uzrokovanoj cirkulirajućim autoantitijelima usmjerenim prema BPAG 2, lamininu 5 ili prema integrinima $\alpha 6$ i $\beta 4$. Bolest zahvaća ponajprije sluznicu usta te spojnicu oka, dok su promjene na sluznici genitalne regije znatno rjeđe. Klinički su promjene na sluznicama istovjetne onima kod vulgarnog pemfigusa, ali uz stvaranje ožiljaka. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. Histološki je bolest karakterizirana subepidermalnim mjehurom s gustim upalnim infiltratom eozinofila i neutrofila u dermisu i submukozi. U kasnijoj fazi nastaje fibroza, vaskularna proliferacija i ožiljak. Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti linearnu IgA dermatozu, vulgarni pemfigus, stečenu buloznu epidermolizu i erozivni oblik lihena planusa. Osnovni terapijski cilj je sprječavanje nastanka ožiljaka. U terapiji se upotrebljavaju sistemni kortikosteroidi, imunosupresivi i dapson. Dolazi u obzir intralezijsko davanje triamcinolon-acetonida u ulceracije (35,36).

HEMATOLOŠKE BOLESTI

Ciklična neutropenija

Ciklična neutropenija obilježena je smanjivanjem broja neutrofila i pojavom bolnih erozija orogenitalne regije u pravilnim razmacima od 3 tjedna. Erozije najčešće zahvaćaju gingivu za razliku od malih afta i većeg su promjera. Veličina erozija kreće se od nekoliko milimetara do 1, prekrivene bjelkastom membranom i okružene blagim eritemom. U postavljanju dijagnoze korisna su ciklička određivanja vrijednosti neutrofila u perifernoj krvi. Liječenje je simptomatsko. Ponekad je korisna sistemna primjena kortikosteroida i splenektomija.

BOLESTI PROBAVNOG SUSTAVA

Morbus Crohn

Crohnova bolest je kronična granulomatozna upala koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, od usta do anusa. Promjene u usnoj šupljini klinički nalikuju malim aftama. Lezije usne šupljine pronađene su u 10-20% bolesnika s Crohnovom bolešću, a promjene genitalne regije u oko 50% oboljelih, te mogu prethoditi pojavi enteritisa (37). Često se vide multiple,

recidivirajuće, bolne erozije veličine do 5 mm na bukalnoj sluznici i mukobukalnom žlijebu, te tvrdokorne analne fisure i fistule. Ulceracije na genitalnoj regiji su subminiranih rubova sa sinusima, fistulama i cijele ožiljkom (37).

Danas je za dijagnozu bolesti nužan nalaz rektosigmoidoskopije praćen patohistološkim nalazom granuloma u submukozi. Promjene orogenitalne regije regrediraju tijekom remisije enteritisa. Mogu se primijeniti lokalni kortikosteroidi.

VASKULITISI

Syndroma Sweet

Sweetov sindrom je akutna dermatoza praćena vrućicom, leukocitozom i sukulentnim, bolnim, eritematозnim plakovima na koži lica i ekstremiteta. Uzrok bolesti je nepoznat, ali u nekim slučajevima uočena je reakcija preosjetljivosti na virusne ili bakterijske čimbenike, lijekove (osobito G-CSF), te hematološke neoplazme (akutna mijeloična leukemija). Lezije usne šupljine pronađene su u oko 20% bolesnika sa Sweetovim sindromom. Često se vide multiple, recidivirajuće, bolne erozije veličine do 5 mm na bukalnoj sluznici, gingivi i genitalnoj regiji. Odličan je terapijski odgovor na parenteralnu primjenu kortikosteroida (prednizon 0,5-1 mg/kg/dan tijekom 4-6 tjedana uz postupno snižavanje doze) (38).

NEOPLAZME

Carcinoma planocellulare

Planocelularni karcinom najčešća je zloćudna novotvorina i čini gotovo 90% svih zloćudnih tumora orogenitalne regije. Češći je u muškaraca koji su stariji od 40 godina nego u žena. Iako je orogenitalna regija dostupna inspekciji, lezija je često bezbolna, te se dijagnoza bolesti često kasno postavlja. Procjenjuje se da približno 50% bolesnika s planocelularnim karcinomom ima lokalne ili udaljene metastaze (39). Klinički, planocelularni karcinom može oponašati brojne bolesti, stvarajući tako dijagnostički problem. U ranoj fazi karcinom može izgledati kao asimptomatska eritematozna makula koja prerasta u eroziju, a u poodmakloj fazi u duboku ulceraciju s nepravilnom vegetirajućom površinom, uzdignutih, infiltriranih rubova. Najčešće su zahvaćeni donja usna, posteriorna trećina, lateralni rubovi, te ventralna površina jezika i dno usne šupljine. U muškaraca je ulceracija smještena na dorzalnoj strani glansa, te u koronarnom sulkusu i postoji visok rizik za pojavu metastaza. U žena planocelularni

karcinom se opaža najčešće u prijelaznoj zoni između velikih i malih usana stidnice (39).

Prognostički čimbenici karcinoma stidnice su zahvaćenost limfnih čvorova, veličina primarnog tumora, dubina invazije i lokalizacija tumora. Status limfnih čvorova je prognostički najvažniji pokazatelj. Negativni limfni čvorovi značajno reduciraju rizik povrata bolesti i smrtnost bolesnika. Veličina primarnog tumora, dubina prodora i lokalizacija tumora koreliraju s udjelom limfnih metastaza i preživljenjem. Standardni terapijski postupak kod karcinoma orogenitalne regije je radikalni kirurški zahvat (39,40).

LITERATURA

1. McKee PH, Calonje JE, Granter S. Pathology of the Skin with Clinical Correlations. Philadelphia: Mosby, 2005.
2. Hein R. Psychiatric and neurologic diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 1191-9.
3. Laskaris G. Mehaničke ozljede. U: Laskaris G, ur. Atlas oralnih bolesti. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003, 54-76.
4. Wollina U. Disorders caused by physical and chemical damage. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Heidelberg: Springer, 2009, 598-616.
5. Stary A. Sexually Transmitted Infection. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. Dermatology. Edinburgh: Mosby, 2008, 1239-61.
6. Skerlev M. Herpes genitalis. U: Lipozenčić J i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 636-7.
7. Laskaris G. Virusne infekcije. U: Laskaris G, ur. Atlas oralnih bolesti. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003, 144-74.
8. Corey L. Challenges in genital herpes simplex virus management. J Infect Dis 2002; 186 (Supl 1): 29-33.
9. Marinović B, Lipozenčić J. Where does syphilis stand in Croatia? Clin Dermatol 2002; 20: 141-6.
10. Marinović B. Sifilis. U: Lipozenčić J i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 608-19.
11. Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Diseases Surveillance, 1995. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
12. Marasović D, Andelinović D, Basta-Juzbašić A. Chancroid - A case report. Acta Dermatovenerol Croat 2000; 8: 69-71.
13. Ramos-e-Silva M. Facial and oral aspects of some venereal and tropical diseases. Acta Dermatovenerol Croat 2003; 11 (Supl 1): 43-7.
14. Sehgal VN, Sehgal R, Bajaj P. Tuberculosis verrucosa cutis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14: 319-21.
15. Skerlev M. Infektivne granulomatozne bolesti kože. U: Lipozenčić J i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 104-11.
16. Henseler T. Mucocutaneous candidiasis in patients with skin diseases. Mycoses 1995; 38: 7-13.

17. Skerlev M, Čajkovac V. Temeljni podaci o ostalim (rjeđim) i sistemskim mikoza. U: Dobrić I i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 2005, 111-13.
18. Scully C. Aphthous ulceration. N Engl J Med 2006; 355: 165-72.
19. Letsinger JA, McCarthy MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 500-8.
20. Marshall SE. Behçet's disease. Clin Rheum 2004; 18: 291-311.
21. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990; 335: 1078-80.
22. Keogan MT. Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. Clin Exp Immunol 2009; 156: 1-11.
23. Lin P, Liang G. Behçet disease. Recommendations for clinical management of mucocutaneous lesions. J Clin Rheumatol 2006; 12: 282-6.
24. Gul A. Standard and novel therapeutic approaches to Behçet's disease. Drugs 2007; 67: 2013-22.
25. Laskaris G. Reiterov sindrom. U: Laskaris G, ur. Atlas oralnih bolesti. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003, 226-8.
26. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D. Diagnosis, classification and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dis Child 2000; 83: 347-52.
27. Kauppinen K, Stubb S. Fixed eruptions: causative drugs and challenge tests. Br J Dermatol 1985; 112: 575-8.
28. Stubb S, Alanko K, Reitamo S. Fixed drug eruptions: 77 cases from 1981 to 1985. Br J Dermatol. 1989; 120: 583.
29. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. Dermatol Ther 2010; 23: 523-32.
30. Helgesen AL, Gjersvik P, Jebsen P, Kirschner R, Tanbo T. Vulvar involvement in genital erosive lichen planus. Acta Obstet Gynecol Scand 2010; 89: 966-70.
31. Cooper SM, Wojnarowska F. Anogenital (Non-venereal) Disease. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. Dermatology. Edinburgh: Mosby, 2008, 1059-73.
32. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. Arch Dermatol 2006; 142: 289-94.
33. Amagai M. Pemphigus. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. Dermatology. Edinburgh: Mosby, 2008, 417-29.
34. Malik M, Ahmed AR. Involvement of the female genital tract in pemphigus vulgaris. Obstet Gynecol 2005; 106: 1005-12.
35. Marinović B, Lakoš Jukić I. Autoimune bulozne dermatoze. U: Lipozenčić J i sur., ur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 315-25.
36. Dobrić I, Marinović B, Murat-Sušić S, Kostović K. Vezikulozne, bulozne i pustulozne dermatoze. U: Dobrić I i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 2005, 181-99.
37. Gonzalez-Guerra E, Angulo J, Vargas-Machuca I, Farina C, Martin L, Requena L. Cutaneous Crohn's disease causing deformity of the penis and scrotum. Acta Derm Venereol 2006; 86: 179-80.
38. Su WPD, Liu HNH. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. Cutis 1986; 37: 167-74.
39. Frenk GF, Karnell LH, Robinson RA i sur. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: A National Cancer Data report. Head Neck 2011; 24: 165-80.
40. Alam M, Ratner D. Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2001; 344: 975-83.

SUMMARY

WOUNDS IN THE GENITAL AND ORAL REGION

V. BULAT, M. ŠITUM, I. LJUBIČIĆ and D. MADIRACA

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

Wounds mean disruption of normal continuity of structures. Ulcers are excavations of the skin that reach at least to the depth of the dermis. More superficial defects are called erosions. Erosions and ulcerations are seen in a wide variety of conditions. Although many urogenital wounds have similar clinical appearances, their etiologies encompass many disorders. General categories of the causes of wounds are different types of trauma, viral, bacterial and fungal infections, neoplasms, autoimmune blistering diseases, immune and systemic diseases, and neoplasms. Many drugs are capable of causing erosions of the mucosal surfaces, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, sulfonamides, penicillins, tetracyclines, antiepileptics and antimalarials. To determine the cause of erosions and ulcerations, it is essential to take careful history and perform full examination of the mucosal surfaces and skin. Swabs for bacterial and fungal culture are often necessary. Biopsies of lesional mucosal surfaces for light microscopy and perilesional mucosal surfaces for direct immunofluorescence are indicated if an autoimmune blistering disorder is suspected. Although orogenital region is an accessible site for examination, unfortunately, many health care providers are not aggressive in clinical examination. This, coupled with the fact that orogenital cancers are usually asymptomatic, often delays diagnosis.

KEY WORDS: complex aphthosis, Behçet's disease, Reiter's syndrome, Crohn's disease