



**ŠIMUN KRIŽANAC**

## **PATOLOGIJA KOŽE**

### **PSORIJAZA - PSORIASIS**

Psorijaza je kronična recidivirajuća bolest koja se odlikuje pojavom ljuskastih plakova zbog hiperproliferacije epidermisa. Za ovu bolest postoji obiteljna sklonost ali mehanizam nasljeđivanja nije jasan.

**PATOGENEZA.** Najranije morfološke promjene kod psorijaze zahvaćaju krvne žile papilarnog dermisa, stoga su najnovija istraživanja usmjerena na njihovu ulogu u patogenezi psorijaze. Dilatacija krvnih žila i neovaskularizacija olakšavaju dolazak T-limfocita u kožu. Neki od ovih limfocita već su aktivirani prije ulaska u kožu. Nakon limfocita žile napuštaju i neutrofili i migriraju u rožnati sloj. Prije izlaska iz krvnih žila leukociti se vežu na endotel kapilara a cijeli taj proces je pod nadzorom adhezijskih molekula. Povećano oslobađanje adhezijskih molekula u psorijazi potiču različiti citokini (IL - 1, TNF-alfa, interferon gama i IL - 4). Od drugih patogenetskih čimbenika treba spomenuti genetske faktore koji nisu prisutni u svih bolesnika ali klinička je slika znatno teža u bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Također se navode neki čimbenici iz okoliša, koji mogu dovesti do nastanka psorijaze a to su fizikalna oštećenja, infekcije i neki lijekovi. Uz sve navedeno točan mehanizam nastanka psorijaze još je nepoznat.

**PATOLOGIJA.** Bolest najčešće zahvaća ekstenzorne strane ekstremiteta uključujući koljena i laktove zatim sakralno područje, vlasište i nokte. Tipičan izgled psorijaze su srebrenkasti ljuskasti plakovi. Nakon ljuštenja ljuski pojavljuje se karakteristično točkasto krvarenje. U oko 5% slučajeva psorijaze razvije se

poliartritis koji nije moguće razlikovati od reumatoidnog artritisa. Bolest se najčešće javlja oko 25 - te godine života.

Histološki nalazi se akantoza, dugački interpapilarni nastavci epidermisa, mitoze iznad bazalnog sloja, stanjen ili iščezao zrnati sloj s debelim parakeratotičnim slojem na površini. U gornjem dermisu oko kapilara nalaze se infiltrati mononukleara. Karakterističan je nalaz mikroapscesa u parakeratotičnom sloju.

Opsežno zahvaćanje sluznica može usporiti rast i uzrokovati tešku anemiju. Pojava mjehura veoma je opsežna u oba oblika. Bazu mjehura čini papilarni dermis a krov epidermis. Mjehuri cijele stvaranjem ožiljaka. Epidermolizis buloza može biti i stečena u bolesnika s upalnom bolesti debelog crijeva te različitih autoimunih bolesti i nekih tumora.

Sl. 1. Psoriasis. Hiperplazija epidermisa, s debelim slojem roževine na površini u dermisu infiltrate mononukleara.

## SKLERODERMA - SCLERODERMA

Skleroderma označava skupinu bolesti nepoznata uzroka a zajednička im je odlika nakupljanje kolagena u koži a ponekad i drugim organima. Najčešći oblik bolesti je **lokalizirana skleroderma ili morphea**. Najčešće se javlja u djece i mladih odraslih, češće u ženskih nego muških.

Etiologija morfeje je intrigantna. Neki drže da uzročnik može biti *Borrelia burgdorferi*. Pojava morfeje opisana je na mjestu zračenja ali i nakon terapije bromokriptinom.

Patogeneza skleroderme nije razjašnjena ali se smatra da su u patogenezu uključeni poremećaji imunog sustava. Dokaz za ovo je prisustvo autoantitijela i cirkulirajućih imunih kompleksa, te porast omjera T-pomoćničkih i T-supresorskih stanica. Također se smatra da važnu ulogu imaju promjene vaskularnog sustava i oštećenja funkcije fibroblasta.

**PATOLOGIJA.** Bolest se očituje pojavom jednog ili više čvrstih plakova na trupu ili udovima. Središte plaka je bijelo, a rub ljubičast. U koži iznad lezije mogu se pojaviti poremećaji pigmentacije u obliku hiperpigmentacije ili hipopigmentacije. Histološki epidermis može biti normalno debeo, nešto deblji ili nešto tanji od normalnog.

Dermis je zadebljan a sastoji se od debelih snopova kolagena. Kožna adneksa su atrofična. Kolagen nadomješta masno tkivo oko znojnice i širi se u potkožno masno tkivo. Lumeni malih krvnih žila su prošireni a stijenke zadebljane. Oko malih krvnih žila a katkad i difuzno u dermisu i supkutisu nalaze se infiltrati limfocita, plazma stanica i makrofaga.

## **EGZOGENA OŠTEĆENJA KOŽE**

### **INFEKCIJE**

Koža je vrlo otporna na infekcije dok je intaktna dok je domaćin imunokompetentan i dok su kožne strukture funkcionalno normalne.

### **BAKTERIJSKE INFEKCIJE**

Na koži se normalno nalaze bakterije kao što su: *Staphylococcus epidermidis*, neki anaerobni stafilokoki i Gram - negativni bacili te anaerobni difteroidi. Međutim, bakterije koje uzrokuju infekcije nisu normalni stanovnici kože nego se prenose kontaktom. Bakterijske se infekcije kože dijele na akutne i kronične.

### **IMPETIGO**

Impetigo je akutna površinska infekcija kože koja cijeli bez ožiljka. To je najčešća bakterijska upala kože u djece. U odraslih bolest se javlja rijetko i to u mladih snažnih. Infekciji predisponira loša higijena, blage traume i ubodi kukaca, topla vlažna klima. Postoje 2 tipa Impetiga; češći vezikulopustularni tip i rjeđi bulozni tip.

Vezikulopustularni tip uzrokovan je sa *Staphylococcus aureus*. Bolest počinje pojavom vezikula i pustula na eritematoznoj podlozi. Nakon pucanja vezikula i pustula stvaraju se debele zlatnožute kraste. Ovaj tip Impetiga počinje kao jedna ili više lezija obično na licu ili udovima.

### **BULOZNI IMPETIGO**

Ovaj tip impetiga uvijek je uzrokovan sa *Staphylococcus aureus*. Bolest počinje pojavom bula promjera 0,5 do 3 cm. Stijenka bule je tanka lako rupturira a na površini se pojavi tanka krasta. Broj bula varira pa ih može biti samo nekoliko ili se radi o generaliziranom procesu.

PATOLOGIJA. Histološka slika u oba oblika Impetiga je slična. U subkornealnoj buli nalaze se granulociti, akantolitičke stanice i Gram - pozitivni koki.

## **FURUNKUL I KARBUNKUL - FURUNCULUS ET CARBUNCULUS**

Furunkul je duboka infekcija koja zahvaća jednu pilosebacealnu jedinicu a uzrokuje je *Staphylococcus aureus*. Promjena se pojavljuje kao bolna crvena tvrda papula, obično na stražnjoj strani vrata ili stražnjici. Središte postane žućkasto mekano i iz njega se cijedi gnoj. Furunkul cijeli s malim ožiljkom.

Karbunkul je opsežnija promjena od furunkula a u njemu je istodobno zahvaćeno više folikula. Karbunkuli su češći u dijabetičara nego u općoj populaciji.

PATOLOGIJA. Histološki furunkul je apsces smješten duboko u koži. U sredini apscesa nekad se može naći ostatak dlake. Upalni proces često se širi na supkutis. U karbunkulu histološke promjene su poput onih u furunkulu samo su opsežnije.

## **VIRUSNE INFEKCIJE**

### **BRADAVICA - VERRUCA**

Bradavica je u stvri hiperplazija epidermisa uzrokovana virusom.

Bradavice se mogu klasificirati prema: a) lokalizaciji b) histološkom izgledu c) tipu virusa

Bradavice se mogu pojaviti u bilo kojoj dobi, ali najčešće u djece i adolescenae obično spontano regradiraju.

### **OBIČNA BRADAVICA – VERRUCA VULGARIS**

To je najčešći tip bradavice. Makroskopski je oštro ograničena, čvrsta papula, resičaste površine (Sl. 14). Može se pojaviti bilo gdje na koži, a njačešća je na stražnjoj strani prstiju i šaka. Iz bradavice se može razviti pločasti rak, ali vrlo rijetko. Histološki epidrmis je resičast, zadebljan, prekriven debelim slojem roževine. Za razliku od drugih papiloma u bradavici se nalaze vakuolizirane stanice osobito u mlađim lezijama. U jezgrama ovih stanica nalaze se virusne inkluzije. Kao rezultat virusne upale u ovim stanicama se nalaze keratohijalina zrnca i eozinofilni agregati u citoplazmi.

## **VENERIČNA BRADAVICA (ŠILJASTI KONDILOM) - CONDYLOMA ACCUMINATUM**

Šiljati kondilom pojavljuje se u obliku bradavičastih čvorića koji se sjedinjuju tvoreći karfiolaste mase. Lokalizirani su u anogenitalnom području. Na glansu penisa mogu biti orijaških razmjera ( Condylomata accuminata gigantea Buschke et Loewenstein) te sličiti karcinomu, ali i prijeći u karcinom. Ponekad se nalaze na vulvi i cerviksu uterusa. Uzročnici su HPV virusi najčešće tip 6 i 11.

Histološki nalazi se resičast, odebljan epidermis, na površini srednje debeo, keratotični sloj. Ako je lezija lokalizirana na sluznici, na površini se nalazi parakeratotični sloj. Interpapilarni nastavci epidermisa su izduljeni, mitoze mogu biti brojne ali za razliku od raka očuvana je stratifikacija i oko nekih jezgara prisutna je vakuolizacija. Dermis je edematozan, umjereno grusto infiltriran mononuklearima i sadrži dilatirane kapilare.

## **MOLLUSCUM CONTAGIOSUM**

Uzročnik ove bolesti je poxovirus. Na koži se nalaze papule boje voska, promjera 2-8 mm, središte im je udubljeno. Broj im varira, a nastaju spontano, međutim u bolesnika s AIDS-om nalazi se na stotine lezija bez sklonosti k involuciji . Najčešće se nalaze na kožnim pregibima ili genitalijama djece i adolescenata. Histološki epidermis raste prema dolje u dermis u obliku kruškolikih režnjeva. Brojne epidermalne stanice sadrže inkluzijska tjelešca, tzv. molluscum tjelešca. Ova tjelešca se prvo pojavljuju u stanicama iznad bazalnog sloja kao sitne ovoidne strukture. Pomicanjem prema površini molluscum tjelešca se povećavaju, te u sredini epidermisa postaju veća od stanica u kojima se prvobitno pojavila. Okolni dermis u pravilu ne pokazuje promjene, osim ako dođe do prodora molluscum tjelešaca ili roževine u dermis. U tom slučaju nalaze se vrlo gusti infiltrati limfocita, histiocita i orijaške stanice tipa stranog tijela.

Sl. 2. Molluscum contagiosum. Epidermis je debeo u njemu invaginacije,  
u njima keratohijalina zrnca.

## **IMUNE REAKCIJE**

## **ATOPIČNI DERMATITIS**

Atopični dermatitis je kronična upala kože. Obično se javlja u pojedinaca s osobnom ili obiteljskom anamnezom atopije. Bolest počinje u djetinjstvu a incidencija joj se kreće od 1 do 2%.

Etiologija i patogeneza bolesti nisu potpuno jasne, međutim u bolesnika je povišena razina IgE u krvi. IgE posredovana reakcija može biti na hranu, inhalirane alergene kao što su kućna prašina, pelud i životinjske dlake. Prema najnovijim istraživanjima oskudni su dokazi da alergija ima stožernu ulogu u nastanku atopičnog dermatitisa. Smatra se da alergija može biti otežavajući čimbenik u nekih bolesnika. Ponekad i genetski čimbenici mogu biti upleteni u patogenezu atopičnog dermatitisa i dokaz tome je obiteljska anamneza atopije i česta istodobna zahvaćenost blizanaca.

**PATOLOGIJA.** U atopičnom dermatitisu razlikuju se 3 vrste lezija: akutne, subakutne i kronične. U akutnom stadiju prisutan je intracelularni i intercelularni edem spinoznog sloja epidermisa. U dermisu se nalaze perivaskularni infiltrati limfocita i eozinofila. U subakutnoj fazi epidermis je odebljan, hrapav, dijelom prekriven parakeratotičnim slojem.

U kroničnoj fazi lezije su hiperkeratotične s blagom spongioznošću. Perivaskularni infiltrati sadrže brojne mastocite. U papilarnom dermisu nalaze se brojne sitne krvne žile, a često i atrofija žlijezda lojnica.

**KLINIČKI TIJEK.** Atopični dermatitis se očituje svrbežom, anamnezom atopije i kroničnim tijekom. Osip je eritematozan, papulovezikularan s erozijama, a zahvaća lice i ekstenzorne dijelove udova. Kasnije lezije postaju ljuskaste a zahvaćaju pregibe ruku i nogu. U bolesnika se još može naći seroza i povišena razina IgE.

## **PEMFIGUS - PEMPHIGUS**

Pemfigus je rijetka autoimuna bolest koja nastaje zbog gubitka intercelularnih veza u epidermisu i epitelu sluznica. Bolest podjednako često pogađa muškarce i žene a najčešća je u dobi od 40-te do 60-te godine života. pemfigus se javlja u 4 oblika:

- 1. Pemphigus vulgaris
- 2. Pemphigus vegetans
- 3. Pemphigus foliaceus
- 4. Pemphigus erythematosus

## **OBIČNI PEMFIGUS - PEMPHIGUS VULGARIS**

Pemfigus vulgaris čini 80% svih slučajeva pemfigusa.

**ETIOLOGIJA I PATOGENEZA.** U bolesnika s pemfigusom utvrđen je porast prevalencije HLA antigena što sugerira da jedan ili više ovih gena povećava vjerojatnost nastanka autoprotutijela koja se vežu na specifične antigene epidermisa. Antitijela u pemfigus vulgaris usmjerena su protiv antigena pemfigusa a on je lokaliziran u dezmosomima keratinocita. Antigeni pretežito pogađaju donje dijelove epidermisa što izaziva akantolizu u tom području. Akantoliza nastaje kao posljedica aktivacije komplementa ili lokalne stimulacije plazminogen aktivatora. Histološki nalaze se parabazalne bule s akantolizom. Bazalni sloj epidermisa ostaje pričvršćen uz dermis, između ovih stanica nema intercelularnih mostića što bazalnom sloju epidermisa daje nazubljen izgled. Direktnom imunoflorescencijom u međustaničnim prostorima epidermisa može se dokazati prisustvo IgG, kako u zahvaćenim dijelovima kože i sluznica, tako i u nezahvaćenim područjima. Ponekad se može dokazati i prisustvo C3.

**KLINIČKA SLIKA.** Bolest počinje pojavom mjehura najčešće u ustima, zatim vlastištu, licu, pazuhu i drugim dijelovima tijela. Bule su mlohove lako pucaju, nakon čega nastaju plitke erozije koje cijele bez ožiljka. Prognoza je znatno poboljšana, međutim smrtnost iznosi oko 15% a posljedica je infekcije koja nastaje kao komplikacija kortikosteroidne terapije ili je posljedica biokemijskih poremećaja ako je bolest opsežna.

Sl. 3. Pemphigus vulgaris. Gubitak intercelularnih mostića i početak stvaranja šupljina u epidermisu.

## **BRADAVIČASTI PEMFIGUS - PEMPHIGUS VEGETANS**

To je najrjeđi oblik pemfigusa. Radi se o varijanti vulgarnog pemfigusa. Bolest se očituje stvaranjem mjehura na bedru pazuhu i često u ustima. Histološki lezije slične onima u pemfigus vulgaris. Mjehuri lako rupturiraju a na mjestu erozije nastaju hiperplastične bradavičaste mase, pa je bolest po tome i dobila ime. U području vegetacija nalazi se hiperkeratoza i akantoza s produljenjem epidermalnih nastavaka.

## **PEMPHIGUS FOLIACEUS**

Pemfigus foliaceus je najdobroćudniji oblik pemfigusa. Bule su znatno manje nego u pemfigus vulgaris a nastaje u zrnatom sloju ili neposredno ispod rožnatog sloja epidermisa. U bulama se nalazi fibrin, ponešto neutrofila i akantolitički keratinociti. Intercelularno u gornjim slojevima promijenjenog i zdravog epidermisa mogu se dokazati IgG i C3.

## **PEMPHIGUS ERYTHEMATOSUS**

To je blaža varijanta pemfigus foliaceusa a čini 10% svih pemfigusa. Histološki slični pemfigus foliaceusu. Direktnom imunoflorescencijom mogu se dokazati IgG i C3 u intercelularnim prostorima i na dermoepidermalnoj granici. Bolest počinje iznenada s eritemom i ljuskastim plakovima na korijenu nosa.

## **LUPUS ERYTHEMATOSUS**

**Lupus erythematosus (LE)** je autoimuna bolest koja najčešće pogađa sredovječne žene. Bolest može biti sistemska i zahvaćati brojne organe uključujući i kožu ili zahvaća samo kožu. Na temelju proširenosti i težine bolesti razlikuju se 3 tipa. Sistemski lupus erythematosus (SLE), subakutni lupus erythematosus i diskoidni lupus erythematosus.

## **SISTEMSKI LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)**

Za postavljanje kliničke dijagnoze SLE vrlo su važna 4 klinička pokazatelja: kožne lezije, promjene u bubrezima, promjene u zglobovima i serozitis.

Kožne promjene su blago indurirana eritematozna zadebljanja s malo ljuskica. Promjene su opsežnije i slabije ograničene nego u diskoidnom lupusu a najčešće zahvaćaju jagodična područja lica. Promjene se mogu proširiti i na druge dijelove tijela. U 20% slučajeva SLE - a nema kožnih promjena. Bubrezi, zglobovi i serozne membrane vrlo su često zahvaćeni.

**ETIOLOGIJA I PATOGENEZA.** U bolesnika sa SLE često se mogu naći različita autoprotutijela kao i visoka razina autoprotutijela protiv dvostruke uzvojnice DNA. Ova protutijela smatraju se specifičnima za SLE. U jednom broju slučajeva SLE, počne nakon uzimanja lijekova. Ulogu u nastanku SLE-a mogu igrati virusi



(paramyxovirus), sunčevo svjetlo (oštećenje DNA), genetska predispozicija (jednoajčani blizanci) i oralni kontraceptivi.

**PATOLOGIJA.** Histološki prisutna je jaka vakualizacija bazalnog sloja epidermisa. Površinski dermis je edematozan, oskudno infiltriran limfocitima a može se naći i nešto eritrocita. Oko kapilarnih krvnih žila i u kolagenu prisutne su nakupine fibrinoidnog materijala. Bazalna membrana često je zadebljana. Hiperkeratoza je redovita pojava, a stanjen epidermis pojavljuje se u kasnijoj fazi. Linearni depoziti IgG i IgM (Lupus band test) na dermoepidermalnoj granici prisutni su u 100% slučajeva na zahvaćenoj koži, u 90% slučajeva na zdravoj suncu izloženoj koži i u 30% slučajeva na zdravoj od sunca zaštićenoj koži. Test je koristan za isključivanje bolesti koje sliče na SLE.

**KLINIČKA SLIKA.** SLE je bolest kroničnog tijeka s poboljšanjima i pogoršanjima. Najčešći uzrok smrti je zatajenje bubrega i oštećenje žila središnjeg živčanog sustava. Deset godina preživi 90% bolesnika.

## **ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS**

Alergijski kontaktni dermatitis je upalni poremećaj koji nastaje kad senzibilizirana osoba dođe u doticaj s alergenom. Pojavu alergijskog kontaktnog dermatitis mogu uzrokovati: kozmetički preparati, biljke, hrana, kemikalije i lokalni lijekovi. Alergijski kontaktni dermatitis je tip odgođene hipersenzitivne reakcije koju izaziva haptens. Nakon ulaska u kožu haptens se kovalentnom vezom veže za strukturni protein ili protein stanične membrane tvoreći tako potpuni antigen. Putem Langerhansovih stanica antigen biva prezentiran T - limfocitima. U ovoj fazi važnu ulogu igraju citokini oslobođeni iz keratinocita. U ovoj fazi T - limfociti migriraju u regionalne limfne čvorove gdje se odvija klonalno umnožavanje specifično senzibiliziranih limfocita. Prilikom drugog izlaganja alergenima, T - limfociti se umnožavaju i u koži i u regionalnim limfnim čvorovima. U zahvaćenim područjima kože limfociti oslobađaju citokine kao što su IL-2 i IFN- $\gamma$ . Oslobođeni citokini omogućuju nakupljanje nesenzibiliziranih limfocita i eozinofila. Patogeneza spongioze još nije razjašnjena.

**PATOLOGIJA.** U ranoj fazi alergijskog kontaktnog dermatitisa nalazi se spongioznost donjeg epidermisa. Nešto kasnije pojavljuju se vezikule u svim razinama epidermisa. Gornji dermis sadrži blage do umjereno guste infiltrate limfocita, makrofaga i Langerhansovih stanica te nešto eozinofila. U lezijama s

hiperplazijom epidermisa i pojavom ljuskastih krasta infiltrati u dermisu su znatno gušći. Limfociti su pretežito T - pomoćnički; CD4 pozitivni.

**KLINIČKI TIJEK.** Lezije se pojavljuju 12 do 48 sati nakon kontakta s alergenom, a imaju izgled eritematoznih papula, malih vezikula ili vlažecih plakova, a sve su praćene svrbežom. Bolest se povlači 2 do 3 tjedna od prestanka izlaganja alergenu.

## **GRAFT - VERSUS - HOST DISEASE (GVHD)**

Graft - versus - host disease (GVHD) je sistemski sindrom a očituje se i značajnim kožnim manifestacijama. Javlja se kao posljedica transplantacije koštane srži. Također može se pojaviti kao posljedica primjene neozračenih krvnih produkata bolesnicima s diseminiranim zloćudnim tumorima i oslabljenim imunim sustavom.

**PATOGENEZA.** Patogeneza GVHD-a je vrlo složena ali najbitnija je interakcija davateljevih citotoksičnih T-limfocita s primaočevim antigenima sporedne histokompatibilnosti. Najčešće su mete mladi keratinociti u epidermalnim produžecima i Langerhansove stanice.

**PATOLOGIJA.** U ranoj akutnoj fazi perivaskularno nalaze se oskudni infiltrati limfocita a pojedine upalne stanice infiltriraju epidermis. Uz ovo nalazi se vakualizacija bazalnih stanica epidermisa. U težim slučajevima infiltrati su gušći a vakuolizacija keratinocita opsežnija. Težina ovih promjena može se i stupnjevati. Tako u prvom stupnju nalazi se vakualizacija bazalnih stanica. U drugom stupnju prisutne su diskeratotične stanice u epidermisu ili folikularni infiltrati limfocita u dermisu. U trećem stupnju bazalne vakuole tvore pukotine i male mjehuriće dok u četvrtom stupnju je prisutno odijeljivanje epidermisa od dermisa. U kroničnoj fazi prisutne su promjene poput lichen planus, međutim infiltrati su oskudni. Inkontinencija pigmenta može biti izrazita. Imunoflorescencijom mogu se dokazati male količine IgM i C3 u koloidnim tjelešcima papilarnog dermisa. U kasnoj fazi nalazi se atrofija i bazalna vakualizacija epidermisa. Kolagen u dermisu je odebljan i tvori paralelne snopove.

**KLINIČKI TIJEK.** GVHD može se očitovati kao akutna faza s povraćanjem, proljevom i eritematoznim makularnim osipom. Rijetko se susreću papule i mjehuri a još rjeđe epidermalna nekroliza. Kronični stadij nastupa nekoliko mjeseci nakon transplantacije a u većine bolesnika ovom stadiju prethodi akutna faza. U kroničnom stadiju GVHD slični na lichen planus a prisutne su i oralne lezije.

## **TUMORI PODRIJETLOM IZ MELANOCITA**

### **MADEŽI - NAEVI**

Nevusi su lezije građene od melanocita, koji tvore nakupine na epidermodermalnoj granici ili dermisu ili istodobno na obje lokalizacije. Sporno je da li su ove lezije hamartomi ili pravi tumori. Dermatološka literatura koristi izraz nevus i za lezije koje nisu građene od melanocita, a u patologiji se pod tim pojmom prvenstveno misli na lezije građene od melanocita.

Većina ljudi ima nekoliko madeža, a broj im se razlikuje od pojedinca do pojedinca. Također postoje razlike prema etničkim skupinama, različitim tipovima kože, a najviše im broj varira s dobi. Pri rođenju se nalazi vrlo malo nevusa, a oni se nazivaju prirođeni madeži - naevi congeniti. Većina nevusa javlja se u pubertetu ili poslije njega, a poznati su kao stečeni madeži - naevi acquisiti. Razdoblje pojave stečenih madeža je ograničeno i većinom se u muškaraca pojave do 25 godine života, a u žena do 28 ili 30 godine. Pojava pigmentiranih kožnih lezija nakon ove dobi pobuđuje sumnju na melanom. Većina stečenih nevusa manja je od 0,5 cm u promjeru, a u starosti atrofiraju. Vrlo mladi i vrlo stari obično imaju jako malo madeža.

### **ČESTI MADEŽI**

Većinu nevusa čine junkcionalni, složeni i intradermalni nevusi.

### **JUNKCIONALNI MADEŽ - NAEVUS JUNCTIONALIS**

Obično se radi o malim dobro ograničenim smeđim do crnim lezijama u razini kože; kožni crtež je očuvan. Nastaju na bilo kojem dijelu kože, obično u djetinjstvu ili adolescenciji.

Histološki nalaze se gnijezda melanocita na dermoepidermalnoj granici. Količina melanina u stanicama je varijabilna. Između gnijezda melanocita postoji umnažanje pojedinačnih melanocita u bazalnom sloju epidermisa. Nevus tanice mogu biti krupne, međutim polimorfija jezgara je neznatna. U nekim lokalizacijama osobito akralno, ovi madeži mogu sadržavati vrlo obilan melanin.

Ponekad se u papilarnom dermisu nalaze oskudni infiltrati limfocita i rijetki melanofagi.

## **SLOŽENI MADEŽ - NAEVUS COMPOSITUS**

Ovi nevusi u stvari predstavljaju kasniju fazu razvitka junkcionalnog madeža. U ovim tvorbama istodobno se nalaze epidermalna i dermalna gnijezda melanocita . Makroskopski radi se o jednolično pigmentiranim makulama ili papulama koje mogu biti bradavičaste (Naevus pigmentosus verrucosus). Obično su promjera manjeg od 0,5 cm, osim ako su kongenitalni kada mogu doseći ogromne dimenzije. Kožne šare su obično očuvane, kožna adneksa su ponekad razorena, a dlakavost je česta pojava (naevus pilosus). Histološki junkcionalna aktivnost je očuvana, ali može znatno varirati od floridne aktivnosti do posve sitnih gnijezda. U kongenitalnim tipovima nevus stanice mogu ispunjavati sve slojeve kože, pa čak i infiltrirati u potkožno masno tkivo, dok stečeni nevusi dopiru, ali ne infiltriraju međuprostor između papilarnog i retikularnog dermisa. Dermalni nevociti općenito su veći u površinskom, a sitniji u dubljim dijelovima dermisa. Orijaške stanice mogu se naći u svim područjima, ali su brojnije u površinskom nego u dubokom sloju . Nukleoli nisu obično jako istaknuti, ali u dubljim slojevima postaju sve manji i malobrojniji. Mitoze i melanin obično su ograničeni na subepidermalni sloj. Limfocitni infiltrati u dermisu pobuđuju sumnju na melanom, ali samo to nije dovoljno za dijagnozu melanoma.

## **INTRADERMALNI MADEŽ - NAEVUS INTRADERMALIS**

To je najčešći tip melanocitnog nevusa. Uglavnom se nalaze u odraslih. Obično su svijetli ili slabo pigmentirani, polukuglasti, kuglasti ili polipoidni.

Nevociti se u ovim lezijama nalaze u papilarnom i/ili retikularnom sloju dermisa kako u stečenim tako i u prirođenim madežima. Između epidermisa u kojem nema nevus stanica i površinskih gnijezda nevocita nalazi se vezivno tkivo . Nevus stanice tvore gnijezda ili tračke.

U ovim madežima nevociti su veoma pravilnog oblika i podjednake veličine; međutim melanociti koji su najudaljeniji od epidermisa mogu postati sitniji (maturacija-dozrijevanje). Mitoze su obično rijetke, a pigment je lokaliziran u površinskim dijelovima. Prisustvo mitoze, osobito patoloških te prisustvo melanina u svim slojevima vrlo su sumnjivi na melanom bilo primarni ili metastatski.

Polimorfizam jezgara pobuđuje sumnju da se radi o metastazi melanoma ili malignoj transformaciji, što nije rijetkost u kongenitalnim nevusima. Pojava orijaških stanica s više jezgara nije rijetkost, ali se ona ne smije protumačiti kao polimorfija. Infiltrati limfocita su izuzetno rijetka pojava, pa ako se nađu uputno je učiniti dodatne rezove da se isključi melanom .

Sl. 4. Naevus intradermalis. Na površini pravilan epidermis, a u dermisu gnijezda nevus stanica.

## **VARIJANTE NEVOCITNIH NEVUSA**

Većinu nevusa zbog njihove jednolične građe i oskudnijeg stvaranja melanina lako je razlikovati od melanoma. Međutim, postoje varijante nevusa koji se od uobičajenih razlikuju po kliničkim, histološkim ili citološkim karakteristikama.

### **SPITZIN NEVUS - NAEVUS SPITZ**

Do 1947. godine ovaj nevus se smatralo melanomom i nazivao se melanoma juvenile. Makroskopski nalazi se ružičasta do crvena tvrda papula, ili čvor na licu, trupu ili udovima, uglavnom prije puberteta. Međutim ovaj nevus može biti i pigmentiran, pojaviti se i na drugim mjestima i u starijih osoba.

Histološki najčešće se radi o složenom nevusu, rjeđe o junkcionalnom odnosno intradermalnom madežu . U preko 50% slučajeva nalaze se promjene epidermisa u obliku hiperkeratoze i akantoze . Nevus stanice najčešće su vretenaste, a rjeđe poligonalne ili okrugle, međutim, često se nalaze svi tipovi stanica zajedno. Orijaške stanice nalaze se u preko trećine slučajeva, obično odmah ispod epidermisa. U jednoj četvrtini slučajeva stanice sadrže umjerenu ili obilnu količinu melanina, dok u ostalim slučajevima pigment je vrlo oskudan ili ga nema. Tipične mitoze nalaze se u jednoj šestini slučajeva, dok se atipične u pravilu ne nalaze. Ovaj tumor može se zamijentii s uobičajenim nevusima i melanomom. Dok je razlikovanje Spitzinog nevusa od uobičajenih nevusa od akademskog značenja, razlikovanje od melanoma ima veliko praktično značenje. Većina Spitzinih nevusa

može se razlučiti od melanoma pozornom kliničkom i histološkom analizom. Na malom povećanju Spitzin nevus je simetričan, jednako širok u epidermisu i dermisu. U dubljim slojevima često se nalazi sazrijevanje.

Širenje u epidermis obično nije Pagetoidno (pojedinačne stanice) nego u obliku malih gnijezda. Na dermoepidermalnoj granici mogu se naći eozinofilne PAS pozitivne kuglice (Kamino tjelešca). Protočna citometrija i DNA in situ hibridizacija dale su izvrsne rezultate u razlikovanju Spitzovog nevusa od melanoma.

## **NEVUS PIGMENTIRANIH VRETENASTIH STANICA - REEDOV NEVUS**

Ovaj tip nevusa često se krivo dijagnosticira kao melanom. To je mala, tamno pigmentirana lezija koja se najčešće javlja na bedrima mladih žena. Histološki radi se o funkcionalnom ili složenom nevusu, građenom od vretenastih stanica, katkada se može naći i nešto okruglastih (epiteloidnih stanica). Redovito se nalazi umjerena do izrazita hiperplazija interpapilarnih epidermalnih nastavaka, a ponekad akantoza i hiperkeratoza. Stanice su jednolične, jako pigmentirane. Mitoze su oskudne, a uglavnom se nalaze u stanicama smještenim uz epidermis. Dermalna komponenta obično je ograničena na papilarni dermis i katkada je udružena s infiltratima limfocita.

## **DISPLASTIČNI (ATIPIČNI) NEVUSI**

Atipični, displastični nevusi su vrlo slični melanomu, oni su mogući prethodnici melanoma i markeri povećanog rizika za melanom. Ovaj tip nevusa opisuje 1978. godine Clark sa suradnicima, a nazvao ga je "BK" madež (BK su inicijali prezimena dviju obitelji u kojima je opisan ovaj madež). Za postavljanje dijagnoze displastičnog nevusa moraju se ispuniti dva kriterija: poremećaj arhitekture i lako uočljiva atipija melanocita. Displastični nevus je klinički definiran kao lezija promjera do 0,5 cm, makularna komponenta uvijek je prisutan. Ako je prisutna papularna lezija smještena je u središtu ovoidne simetrične makule. Boja je različitih smeđih nijansi, ali gotovo nikada crna. Često se nalazi i ružičasta boja kao posljedica upale dermisa ili zbog povećane količine pheomelanina u odnosu na eumelanin. Pojava asimetrije, varijacije u pigmentaciji, crna žarišta, siva žarišta, sugestivna su na djelomičnu regresiju, ali i indikacija za biopsiju da se isključi

melanom . Iako su displastični nevusi klinički stabilne lezije, oni znatno češće prelaze u melanom nego ostali nevusi . Histološki displastični nevus sastoji se od melanocita koji imaju neke strukturne odlike melanomskih stanica, ali su u usporedbi s melanomom znatno malobrojnije, a smještene su u epidermodermalnom međuprostoru bez pagetoidnog širenja u epidermis . Glavne histološke odlike displastičnog nevusa su: nezreli ili poremećeni lentiginozni oblik rasta, blaga do umjerena žarišna atipija melanocita i limfocitna reakcija. Nisu patognomonični, ali olakšavaju postavljanje dijagnoze slijedeći parametri: koncentrična eozinofilna fibroza, neovaskularizacija i spajanje epidermalnih papila . Displastični nevus se smatra prethodnikom malignog melanoma. U obiteljima sklonim nastanku melanoma preko 5% članova razvije melanom kroz osam godina . U razdoblju od 59 godina 56% ljudi s displastičnim nevusom razvit će melanom . Postoje nepobitni klinički dokazi prelaska displastičnog nevusa u melanom , a ove dvije lezije mogu se često naći zajedno u histološkim preparatima .

## **MELANOM - MELANOMA**

Stopa učestalosti melanoma kože raste brže od drugih humanih malignih tumora . Većina melanoma nastaje de novo iz epidermalnih melanocita, a manjim dijelom iz melanocitnih nevusa . Najnovija klasifikacija melanoma kože temelji se na dvije faze razvitka melanoma. Prva je radijalna, a druga vertikalna faza rasta .

## **NEINVAZIVNI MELANOM - MELANOMA IN SITU**

Histološki nalazi se proliferacija melanocita iz bazalnog sloja epidermisa s pagetoidnim širenjem kroz epidermis. Uz to postoji i porast citoloških atipija. Citoplazme su ružičaste, zrnate, obilne, mogu sadržavati fino zrnati melanin. Jezgre su polimorfne s krupnim nukleolom ( Sl. 10).

## **MIKROINVAZIVNI MELANOM - MELANOMA MICROINVASIVUM**

Nakon nekog vremena većina melanoma in situ prelazi u invazivni oblik infiltrirajući papilarni dermis u početku kao pojedinačne stanice, a kasnije tvoreći nakupine. U ovoj fazi tumorske stanice nemaju sposobnost nodularnog rasta niti metastaziranja . Karakteristično se nalaze gusti infiltrati limfocita, vaskularna proliferacija i regresija .

## **Radijalna faza rasta**

Ova faza uključuje intraepidrmalnu fazu rasta (melanoma in situ) i početnu invazivnu fazu (Clark I,II) (Sl. 11). U ovoj fazi tumor nema sposobnost metastaziranja.

### **Vertikalna faza rasta**

Ova faza je karakterizirana stvaranjem kohezivnih nakupina melanocita u dermisu. Iako se razvitak melanoma obično povezuje za melanocyte epidermisa, ne može se sa sigurnošću tvrditi da u nekim slučajevima melanom ne nastaje iz dermisa ili adneksa. Melanom u vertikalnoj fazi rasta razlikuje se morfološki i biološki od melanoma u radijalnoj fazi rasta. Između melanoma u vertikalnoj fazi bez metastaza i melanoma s metastazama nema morfoloških razlika. Tumor u ovoj fazi ima oblik čvora ili plaka, a građen je od manjih kohezivnih gnijezda. Stanice su atipične, gusto priljubljene jedne uz druge, redovito se nalaze mitoze, a ponekad i nekroza pojedinih stanica. Infiltrati mononukleara obično su znatno oskudniji nego u radijalnoj fazi rasta. Međutim, u nekim slučajevima stanice tvore rahle, nejasno ograničene gnjezdolike formacije.

Količina melanina znatno varira, a može se pojaviti u obliku finih zrnaca ili grubih nakupina u svim slojevima tumora (Sl.12). Pigment može biti i odsutan.

### **Klasifikacija melanoma kože**

S obzirom na kliničkopatološkoepidemiološka svojstva razlikuje se četiri tipa melanoma:

1. Površinsko šireći melanom (melanoma superficiale)
2. Nodularni melanom - Melanoma nodulare
3. Lentigo maligni melanom - Lentigo maligna melanoma
4. Akralni lentigo melanom - Lentigo melanoma acrale

### **POVRŠINSKO ŠIREĆI MELANOM (MELANOMA SUPERFICIALE)**

Melanoma superficiale čini oko 70% melanoma u bjelaca. Najčešće se javlja na leđima muškaraca i donjim udovima žena. Superficialno šireći melanom u radijalnoj fazi rasta je blago uzdignut plak promjera većeg od 1 cm, rubovi su nepravilni, pigmentacija nejednolična (Sl. 13). U vertikalnoj fazi rasta pojavljuje se papula ili čvor zagasitomodar, modro-crni ili ružičasti. Histološki tumor je obično promjera većeg od 1 cm, asimetričan, često ulceriran, osobito u debelim



melanomima . U radijalnoj fazi rasta epidermis je hiperplastičan, s pagetoidnom reakcijom, stanice su epitelnog izgleda, papilarni dermis infiltriran mononuklearima, zadebljan. Regresija se nalazi u 38% slučajeva . U vertikalnoj fazi rasta tumor je građen od eipteloidnih stanica, dezmoplazija i neurotropizam su rijetki, a ostaci prethodnog nevusa česti (30-33%) .

Sl. 5. Melanoma superficiale. Pagetoidno širenje- u epidermisu krupne stanice sa svijetlim citoplazmama.

### **NODULARNI MELANOM - MELANOMA NODULARE**

Nodularni melanom predstavlja 10-15% melanoma u bjelaca . To je tumor koji ima samo vertikalnu fazu rasta . Iako se može pojaviti na bilo kojem mjestu najčešći je na trupu . Raste u obliku polipa ili čvora, često je ulceriran . Ponekad se nalazi ružičasti čvor (amelanotični melanom). Histološki epidermis iznad tumra obično je tanak i može biti ulceriran. Stanice i jezgre su povećane, hiperkromne, s istaknutim nukleolima. Citoplazme su eozinofilne, zrnate, sadrže različito velika zrnca melanina. Melanin može biti fino prašinast, ali i odsutan. Stroma može biti fibroblastična s teleangiektazijama, infiltratima mononukleara i melanofagima.

Sl. 5. Nodularni melanom površina je pigment u ulcerirana.

Sl. 6. Nodularni melanom. stanicama.

### **LENTIGO MALIGNI MELANOM - LENTIGO MALIGNA MELANOMA**

Lentigo melanom uglavnom se pojavljuje na mjestima izloženim suncu, a osobito obrazima . Najčešće se pojavljuje u sedmom desetljeću. Ovaj tip melanoma u bjelaca je zastupljen u 5-10% svih slučajeva . Obično počinje kao smeđa makula, a boja mu može varirati od žuto smeđe do crne. Vertikalna faza rasta javlja se u 5-30% lentigo melanoma , a obično se nalazi uzdignuto crno žarište ili ružičasto (amelanotični melanom). Histološki tipične stanice lentigo melanoma su vretenaste sa skvrčenim citoplazmama i velikim jezgrama u odnosu na citoplazme. Jezgre su polimorfne i hiperkromne. Orijaške stanice s jezgrama postavljenim rubno često se

nalaze u lentigo melanomu, ali ne samo u njemu. S progresijom stanice poprimaju epiteloidni izgled, jezgre su krupne, a nukleoli istaknuti.

## **AKRALNI LENTIGO MELANOM - MELANOMA LENTIGO ACRALE**

Akralni lentigo melanom čini od 5% melanoma u bjelaca dok je u obojenih to najčešći tip melanoma . Obično se pojavljuje u starijih na dlanovima, listovima i ispod noktiju . U radijalnoj fazi je izrazito crn. U vertikalnoj fazi je tamnomodro crn ili amelanotičan; ulceracije su česte . Histološki obično su uznapredovali ulcerirani tumori sa stvaranjem čvora duboko u dermisu . Epidermis iznad tumora obično je hiperplastičan. U radijalnoj fazi rasta tumorske stanice često imaju skvrčene citoplazme pa hiperkromne, polimorfne jezgre izgledaju kao u lakunama. U vertikalnoj fazi rasta obično se nalazi kohezivna proliferacija vretenastih stanica. Postoje još neke varijante vertikalne faze rasta melanoma kao što su dezmoplastični melanom, neurotropni melanom, minimalno deviirajući melanom, maligni modri nevus, maligni melanom mekih tkiva, polipoidni melanom, baloon-cell melanom i amelanotični melanom. Većina spomenutih subtipova melanoma vrlo je rijetka i ovdje neće biti razmatrana.

Samo ćemo se ukratko osvrnuti na amelanotični melanom. On predstavlja 1,8% svih melanoma. Obično se nalazi tumor u vertikalnoj fazi rasta, a rijetko u radijalnoj fazi rasta. Metastatski melanom češće je amelanotičan od primarnog. Specijalnim bojanjem (Fontana-Masson) može se dokazati i vrlo mala količina pigmenta, a imunohistokemijski može se dokazati melanocitička narav tumora. Dijagnoza melanoma u većini slučajeva ne predstavlja veliki problem. Međutim, u nekim osobito tanjim lezijama bez izrazite anaplazije ili nedostatka pigmenta dijagnoza može biti vrlo teška. Iako se imunohistokemiji pridaje velika važnost u dijagnostici malignih tumora, u slučaju melanoma njihovo značenje nije tako veliko. Postoje relativno brojni markeri koji se koriste za dokazivanje melanoma, međutim, ili zbog niske osjetljivosti ili specifičnosti, odnosno težine primjene, njihova uporaba nema veliko praktično značenje.

Elektronska mikroskopija nije kadra razlučiti maligne od benignih melanocita. Melanosomi su samo dokaz da se radi o leziji melanocitnog podrijetla . Kulturom stanica, citometrijskim studijama, te kariotipskim analizama moguće je pratiti pojedine faze razvika melanoma .

## **Prognostički pokazatelji u malignom melanomu**

Prognoza melanoma ovisi o različitim čimbenicima, a najvažniji su faza rasta, debljina tumora, dubina invazije u kožu, odnosno potkožno tkivo. Već je

prethodno spomenuto da tumori u radijalnoj fazi nemaju sposobnost metastaziranja, a ukoliko su u cijelosti odstranjeni oni ne recidiviraju. Clark je sa suradnicima 1969. uočio da tanki tumori metastaziraju rijetko ili nikada, dok oni deblji znatno češće metastaziraju. Stoga je melanome podijelio u pet stupnjeva:

I stupanj - ograničen je na epidermis (in situ)

II stupanj - tumor je ograničen na papilarni dermis

III stupanj - tumor ispunjava papilarni dermis i utiskuje se u međuprostor između papilarnog i retikularnog dermisa

IV stupanj- tumor invadira retikularni dermis i

V stupanj- tumor invadira potkožno masno tkivo.

Melanom ograničen na I stupanj ne metastazira, u II stupnju rijetko metastazira, dok lezije III, IV i V stupnja imaju progresivno lošiju prognozu i preživljavanje s dubinom invazije. Godinu dana kasnije od Clarka i suradnika Breslow je predložio izravno mjerenje debljine tumorske invazije pomoću okularnog mikrometra. On je pokazao da petogodišnje preživljavanje se smanjuje sa dubinom invazije. Njegovo istraživanje kasnije je više puta potvrđeno. Ova metoda izravnog mjerenja objektivnija je nego određivanje histoloških slojeva. Mjeri se debljina tumora od vrha stratum granulosum pa do najdublje točke invazije. U tumorima koji su debljine 0,75 mm mjereni na gotovom histološkom preparatu Breslow nije našao metastaza i označio ga je kao I stupanj. Stupanj II tumor je debljine između 0,76 i 1,50 mm; stupanj III tumor je debljine 1,51 do 2,25 mm; stupanj IV tumor je debljine između 2,26 i 3 mm i V stupanj tumor je deblji od 3,1 mm. Osim faze rasta, dubine invazije i debljine tumora na prognozu mogu utjecati i neki drugi čimbenici. Tako lošu prognozu imaju bolesnici s ulceriranim tumorom a takvih se nalazi 20 do 25% u prvom stadiju. Deset godišnje preživljenje s ulceriranim iznosi 50 % a s neulceriranim 50%. Broj mitotičkih obrnuta je proporcionalan s preživljenjem. Prognostički indeks jednak je umnošku debljine tumora i mitotičkog indeksa a bolji je pokazatelj prognoze nego njegove varijable pojedinačno. Regresija (iščezavanje) dijela tumora loš je prognostički pokazatelj, a što je ona opsežnija veća je vjerojatnost pojave metastaza. Mikrosateliti (metastaze promjera > 0,05 mm) u retikularnom dermisu, subkutanom masnom tkivu ili krvnim žilama loš su prognostički pokazatelj, a njihova pojava korelira s metastazama u limfnim čvorovima i visceralnim organima. Limfocitni infiltrati na bazi tumora koreliraju s debljinom tumora i nisu nezavisni prognostički pokazatelj. Međutim ako postoje infiltrati limfocita u tumorsko tkivo u takvih bolesnika dulji je slobodni interval i ukupno preživljenje. Volumen tumora najbolji je pokazatelj prognoze ali se rijetko koristi jer ga je i sofisticiranom tehnologijom teško precizno izračunati.

Aneuploidni tumori imaju lošiju prognozu od diploidnih. Prognoza ovisi i o nekim kliničkim pokazateljima tako stariji imaju lošiju prognozu od mlađih, a muškarci lošiju nego žene. Bolji prognozu imaju bolesnici s tumorima na udovima nego u aksijalnoj liniji.

### **Odnos nevusa i melanoma**

Nedvojbeno je dokazano da neki melanomi potječu iz madeža . Maligna transformacija je češća u displastičnim nego u nedisplastičnim nevusima, u prirođenim nego stečenim, u velikima nego u malima . Maligna transformacija orijaških dlakavih nevusa češća je u djece nego u odraslih dok je takva transformacija malih i srednje velikih nevusa češća u odraslih . Oko 10% do 40% melanoma nastaje iz melanocita koji se nalaze iznad ili su u neposrednoj blizini nevusa.

### **BENIGNI TUMORI EPIDERMISA**

Benigni tumori epidermisa građeni od vezivne strome i epitela u pravilnom omjeru. Biološki su bez posljedica za bolesnika, ali mu mogu pričinjavati psihičke neugodnosti.

### **SEBOROIČNA KERATOZA - KERATOSIS SEBORRHOICA**

Ovo su relativno česti tumori, a javljaju se u srednjoj i starijoj dobi osobito na trupu, ali i u drugim područjima. Makroskopski na koži se nalaze pločaste lezije poput kovanog novca, bradavičaste do grubo zrnate površine, redovito tamno smeđe do crno pigmentirane. Promjer im se kreće od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara. Histološki lezija je jasno uzdignuta iznad okolnog epidermisa, a sastoji se od gusto zbijenih stanica bazaloidnog izgleda koje omeđuju okrugle šupljine oštih rubova, a ispunjene lameliranom roževinom koja stvara koncentrične krugove. Na površini tumora obično se nalazi debeo sloj roževine koja se spušta u dublje slojeve tumora tvoreći karakteristične pseudociste ( Sl. 16). Melanin može biti prisutan u svim slojevima epitela, ali najčešće i najjače u bazalnom sloju. Hiperplastične vezivne resice duboko prodiru u tumor i dijele ga u reznjiće. U slučaju traumatskog ili upalnog podražaja stanice se pločasto transformiraju . Razjašnjenje ovog fenomena ostaje otvoreno.

## **KERATOAKANTOM - KERATOACHANTOMA**

Keratoakantom je dobroćudni tumor koji je do 1950. godine bio dijagnosticiran kao karcinom pločastih stanica . On klinički a i histološki veoma slični pločastom karcinomu. Raste brzo i cijeli spontano. Obično se nalazi jedna lezija, ali ih može biti i više, ili se mogu javljati postupno. Mogu se javiti bilo gdje na koži osim na dlanovima ili tabanima, ali najčešće se pojavljuje na suncu izloženim dijelovima. Svoju punu veličinu dosegne kroz nekoliko tjedana, a involuiraju unutar šest mjeseci . Najčešće se pojavljuje kao solitarna lezija u starijih osoba. Makroskopski radi se o kupolastom, svijetložućkastom čvoru sa kraterastom udubinom koja je ispunjena roževinom. Promjer mu se kreće od 1 do nekoliko centimetara.

Histološki u središnjem dijelu nalazi se krater ispunjen roževinom, a krater je s obje strane omeđen izraslinama epidermisa u obliku usana (Sl. 17). Epitelne stanice su pločastog izgleda, krupne i svijetle, s obilnom roževinom. U proliferativnoj fazi obično u dermisu nema infiltrata dok u vrijeme regresije infiltrati mononukleara mogu biti obilni. U pojedinim slučajevima teško je ovu leziju razlikovati od planocelularnog karcinoma, osobito ako lezija nije odstranjena u cijelosti. Od velike koristi su klinički podaci o brzom rastu i postojanju kratera ispunjenog roževinom. U slučaju dvojbe bolje se opredjeliti za pločasti rak .

## **CISTE**

### **EPIDERMOIDNA I PILARNA (SEBACEALNA) CISTA**

Iako pilarna cista spada u tumore kožnih adneksa opisuje se na ovome mjestu jer se klinički ne može razlikovati od epidermoidne ciste. Epidermoidne ciste znatno su brojnije od pilarnih. Epidermoidne ciste su okrugli, potkožni tumori. Rastu polagano i dosegnu promjer i do 5 cm. Sadržaj cista je bjelkast, prhak, ponekad kašast, lojast. Najčešće se javljaju na leđima kao solitarne, a ponekad i multiple tvorbe. Brojne epidermoidne ciste u vlastištu i na licu mogu se pojaviti u Gardnerovom sindromu . Histološki stijenka epidermoidne ciste građena je od veziva, s unutrašnje strane obložena je epidermisom, lumen ispunjen lameliranom roževinom (Sl. 18). U slučaju razdora ciste u dermisu se nalazi upalna infiltracija s orijaškim stanicama tipa stranog tijela. Pilarne ciste makroskopski slične epidermoidnima. Najčešće se nalaze na kosmatom dijelu glave. Histološki u epitelu nema intercelularnih mostića, a uz vezivo stanice su postavljene palisadno, a prema lumenu stanice su nabrekle (Sl. 19). U lumenu cista nalazi se amorfni,

eozinofilni, solidni sadržaj, često sa žarištima ovapnjena, a ponekad i kristalima kolesterola. Maligna alteracija epidermoidnih i pilarnih cista je rijetka.

## **PREMALIGNI I MALIGNI TUMORI EPIDERMISA**

### **SOLARNA KERATOZA - KERATOSIS SOLARIS**

Solarna keratoza nastaje zbog dugotrajnog izlaganja suncu pa joj odatle i naziv. Ako takva promjena nastane zbog djelovanja nekog drugog zračenja, onda se koristi naziv aktinička keratoza. Najčešće je lokalizirana na licu, stražnjem dijelu šaka, uški i vlasištu vrlo često nalazi se u svjetloputih osoba. Promjera je do 1 cm, oštro ograničena, ljuskasta. Može biti ravna, ali i bradavičasta. Od 10 do 20% solarnih keratoza prelazi u invazivni karcinom, pločastih stanica.

Histološki rožnati sloj je vrlo debeo, jezgre u stanicama ovog sloja obično su očuvane (parakeratoza). Epidermis je često tanji od normalnog. Atipije i hiperkromazija nalaze se u početku u bazalnom sloju, a potom se šire po cijeloj debljini epidermisa (Sl. 20), prelazeći u karcinom in situ. Elastična vlakna u dermisu su zadebljana, modrosiva (aktinička elastoza).

### **BOWENOVA BOLEST - MORBUS BOWEN**

Bowenova bolest je intraepidermalni karcinom pločastih stanica- karcinom in situ. Makroskopski radi se o oštro ograničenom, crvenkastom, ljuskastom plaku. Može se naći na bilo kojem dijelu kože, češće na licu i nogama starih svjetloputih osoba. Na glansu penisa, vulvi ili sluznici usta ovakva promjena se naziva erythroplasia Queyerat. Neliječena promjena u 8% slučajeva prelazi u invazivni karcinom. Etiološki važnu ulogu igra dugotrajna izloženost suncu, ingestija arsena i infekcija humanim papiloma

virusom. Histološki nalazi se atipija stanica, hiperkromazija jezgara i poremećaj stratifikacije u cijeloj debljini epidermisa (Sl. 21). Mogu se naći pojedine orijaške stanice, a u nekim stanicama prisutna je roževina. Papilarni dermis obično je umjereno gusto infiltriran mononuklearima.

### **RAK PLOČASTIH STANICA - CARCINOMA PLANOCELLULARE**

Ovaj oblik raka najčešće se pojavljuje na dijelovima kože koji su izloženi suncu, u ožiljcima nakon opekline i u rubovima varikoznih vrijedova. Učestalost metastaza vrlo je niska i kreće se od 0,5% iz područja oštećenih suncem do 16% ako nastane na donjoj usni. Međutim, još češće metastaziraju karcinomi nastali u ožiljcima

nakon opekline (18%), nakon zračenja (20%) i najčešće oni nastali u području dugotrajne upale (31%). Kao i ostali maligni tumori češći je u imunokompromitiranih bolesnika. Uglavnom se pojavljuje u starih odraslih rijetko u adolescenata i djece. Makroskopski nalaze se plitki vrijedovi obrubljeni širokim uzdignutim čvrstim rubovima. Često je vrijed pokriven krastom. Ponekad se nalaze gljivaste, verukozne lezije.

Histološki tumorsko tkivo se sastoji od atipičnih epitelenih pločastih stanica koje tvore solidna žarišta. Količina roževine je varijabilna; može se naći u velikoj količini (carcinoma planocellulare corneum) (Sl. 22) ili je uopće nema. U posljednjem slučaju za dijagnozu je potrebna primjena markera ili elektronske mikroskopije.

U raku pločastih stanica pozitivan je epitelni membranski antigen (EMA) i keratin. Elektronskomikroskopski nalaze se dobro razvijeni dezmosomi i tonofilamenti.

Sl. 7. Carcinoma planocellulare. Tumor građen od atipičnih epitelnih dobro diferenciranih

Stanica koje tvore solidna žarišta. Neka žarišta sadrže roževinu.

## **CARCINOMA BASEOCELLULARE**

Ovaj oblik raka čini oko 70% svih zloćudnih tumora kože. Incidencija ovog raka je u porastu. Sklonost za nastanak ovog karcinoma pokazuju osobe svijetle puti i one dugotrajno izložene suncu. Povećana učestalost također se nalazi u imunokompromitiranih bolesnika. Oko 80% ih se javlja na glavi i vratu, oko 15% na prsima i leđima dok su druge lokalizacije vrlo rijetke. Obično se pojavljuje u odraslih, ali može i u djece. Češće je pojedinačna, ali može biti i multipla lezija.

Makroskopski može biti noduloulcerozan, (Sl. 23) pigmentiran, ravan, indurirani žućkasti plak, eritematozan, ili pedunkuliran čvorić.

Histološki tumorske stanice slične onima iz bazalnog sloja epidermisa. Ove stanice potječu iz epidermisa ili epitela dlačnih folikula. Jezgre su ovalne ili hiperkromne, citoplazme oskudne, nejasno ograničene. Tumorske stanice tvore solidna žarišta, a uz rub su stanice postavljene palisadno (Sl. 24). U žarištima se mogu naći šupljine kao posljedica degeneracije. Ponekad se u žarištima može naći roževina (carcinoma baseocellulare keratoticum). U tumoru se mogu naći tubularne i

žljezdolike strukture (carcinoma adenoides baseocellulare). Ako tumor sadrži melanin naziva se carcinoma baseocellulare melanoticum. I na koncu da spomenemo površinski bazeocelularni karcinom (carcinoma baseocellulare superficiale) u kome se nalaze pupovi tumorskih stanica koji proizlaze iz dermisa. Postoje još neki rijetki tipovi bazeocelularnog raka kože, a svima im je zajedničko da je maligni potencijal vrlo mali. Metastaziraju vrlo rijetko (regionalni limfni čvorovi, pluća, kosti, jetra). Metastaze se pojave nakon 9 godina od početka primarne bolesti, a smrt 1 godinu nakon pojave metastaza. Ako se dugo ne odstrane mogu stvarati duboke kratere - Ulcus rodens. U petogodišnjem praćenju porast bolesti iznosi oko 5%. Recidivi su najčešći kod tumora na nosu i nazolabijalnim naborima, jer je u tim područjima teško biti "radikalan".

Sl. 8. Carcinoma baseocellulare. Na površini tanak pravilan epidermis, a u dermisu tumorsko

tkivo građeno od sitnih, vretenastih atipičnih epitelnih stanica, koje tvore solidna žarišta.

Na rubu žarišta stanice tvore palisade.

## **TUMORI DERMISA**

S obzirom na građu dermisa razumljivo je da u njemu mogu nastati raznoliki tumori. Međutim, kako su ovi tumori opisani u općem dijelu i specijalnim poglavljima stoga će ovdje biti opisani samo tumori koji su karakteristični za dermis.

## **DERMATOFIBROMA**

Dermatofibrom je poznat još pod nazivima histiocitom, fibrozni histiocitom i sklerozirajući hemangiom. Obično se javlja u odraslih kao pojedinačan ili kao multipli čvorići u koži najčešće na okrajinama. Čvorići su promjera nekoliko milimetara, a ponekad i do 3 cm. Na prerezu su žućkasti, čvrsti, neoštro ograničeni. Histološki sastoje se od snopova kolagena, fibroblasta, histiocita i kapilara (Sl. 26). Ponekad se mogu naći depoziti hemosiderina ili lipida te orijaške stanice.

## **DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS**



Radi se o sporo rastućem tumoru dermisa koji može ulcerirati. Najčešće je lokaliziran na trupu i okrajinama, dok su ostale lokalizacije rjeđe zahvaćene . Tumor je lokalno invazivan, rijetko metastazira. Histološki dermatofibrosarkom sliči dobro diferenciranom fibrosarkomu . Premda građa tumora često varira, ipak uvijek se sastoji od vretenastih jezgara u varijabilnoj količini kolagena. Tumorske stanice tvore isprepletene snopove što tumoru daje vrtložast izgled. Nakon višekratnih recidiva tumor poprima izgled fibrosarkoma (Sl. 27), a stanice tvore formacije poput riblje kosti, dok u drugim slučajevima može izgledati kao maligni fibrozni histiocitom .

## **VASKULARNI TUMORI U DERMISU**

### **KAPOSIJEV SARKOM - SARCOMA KAPOSI**

**Do pojave AIDS-a Kaposijev sarkom je bio rijetka bolest** sredovječnih i starijih muškaraca. Nešto češći bio je u Sredozemlju, a odnos muškaraca prema ženama bio je 10:1 . Postoje dva tipa Kaposijeva sarkoma, tzv. klasični oblik i onaj povezan s AIDS-om. Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om znatno je češći i agresivniji od klasičnog oblika. U klasičnom obliku lezije se gotovo isključivo javljaju na koži donjih udova, dok u bolesnika s AIDS-om može se pojaviti bilo gdje, pa i na mjestima seksualnog kontakta. Makroskopski nalaze se purpurnocrvene do tamnosmeđe makule, papule i plakovi. S vremenom se lezije povećavaju i tvore čvorove preko 7 cm u promjeru. U agresivnoj formi zahvaćena je sluznica usta, limfni čvorovi i visceralni organi. Histološki rane lezije vrlo teško je dijagnosticirati . Nalazi se vaskularna proliferacija koja zahvaća cijelu debljinu kože (Sl. 28). Vaskularni prostori su nepravilni i angulirani, obloženi spljoštenim endotelom. U starijim lezijama nalaze se nakupine vretenastih stanica koje zatvaraju pukotine ispunjene eritrocitima. Mitoze su česte. Na periferiji tumora mogu se naći nakupine limfocita, rastrkane plazmastanice i fibroplazija. Hemosideroza se može naći u obliku manjih žarišta po cijelom tumoru. U klasičnom obliku tijek je kroničan, a smrt obično nastupa iz drugih razloga u epidemičnom obliku Kaposijeva sarkoma tijek je kroničan ili brzo progresivan, a većina bolesnika umire od oportunističkih infekcija a ne od tumora.

## **TUMORI KOŽNIH ADNEKSA**

Tumori kožnih adneksa su veoma raznoliki , ali se rijetko pojavljuju. Do sada je opisano preko 70 entiteta. Najčešće se radi o dobroćudnim novotvorinama ali se mogu zamijeniti s nekim zloćudnim tumorima, na primjer bazeocelularnim karcinomom. Pojava nekih adneksalnih tumora može ukazivati na postojanje zloćudnih tumora. Tako se u autosomno dominantnoj Cowdenovoj bolesti uz multiple trihilemome lica u trećine bolesnica nalazi rak dojke , dok se drugi tumori mogu naći u štitnjači i debelom crijevu. Tumori kožnih adneksa histološki sličje kožnim adneksima (dlačni folikuli, apokrine, ekrine i lojne žlijezde).