

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE



Biopsia kože

Katarína Adamicová

Vedecká monografia určená pre širokú lekársku verejnosť

Recenzenti

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, PhD., mim. prof.

Doc. MUDr. Andrej Beseda, CSc.

© Doc. MUDr. Katarína Adamicová, PhD., mim. prof., 2008

Vydala Mgr. Libuša Chrásteková – VYDAVATELSTVO, Hollého 111,
036 01 Martin

ISBN 978-80-969952-6-4

Obsah

NAMIESTO ÚVODU	6
HISTOLÓGIA, HISTOPATOLÓGIA A ULTRAŠTRUKTÚRA KOŽE	
A JEJ ADNEXOV	10
EPIDERMIS	10
Desmozómy a hemidesmozómy	12
Morfomolekulová stavba desmozómov a hemidesmozómov	12
Epidermálne dendritické bunky	13
Melanocyty	13
Langerhansove bunky	14
Merkelove bunky	15
EPIDERMÁLNE ADNEXY	16
Vlasové folikuly	16
Cyklus vlasovej výmeny	17
Nechty	18
Mazové žľazy	19
Apokrinné žľazy	20
Ekkrinné potné žľazy	20
Apoeckrinné žľazy	22
KOMPOZÍCIA BAZÁLNEJ MEMBRÁNY	23
DERMIS	23
Kolagén	24
Retikulárne vlákna	24
Elastické tkanivo	25
Mikrocievy a okolité bunky	25
Základná substancia	26
PREHLAD NAJČASTEJŠÍCH PREJAVOV KOŽNÝCH ZMIEN	27
PRÁCA S BIOPTICKÝM MATERIÁLOM	31
VÝBER MIESTA EXCÍZIE	31
TECHNIKA ODBERU MATERIÁLU	32
POSTUP PRI ZASIELANÍ MATERIÁLU	32
FIXÁCIA TKANÍV	33
SPRACOVANIE A ARCHIVÁCIA TKANIVA ODOBRANÉHO NA BIOPTICKÉ	
VYŠETRENIE: FIXOVANÝ VERSUS NEFIXOVANÝ MATERIÁL – VÝHODY A	
NEVÝHODY	34
OPATRENIA ZABRAŇUJÚCE ZÁMENE BIOPTICKÉHO MATERIÁLU	36

SPRIEVODNÝ LIST K ZÁSIELKE BIOPTICKÉHO MATERIÁLU	37
VÝZNAM KLINICKÝCH INFORMÁCIÍ PRE EXAKTNÉ POSÚDENIE BIOPTICKÉHO NÁLEZU	37
PREBERANIE MATERIÁLU	41
POSTUP PRI HISTOLOGICKOM SPRACOVANÍ EXCÍZIÍ KOŽE	41
PRÍPRAVA MATERIÁLU NA REZANIE TKANIVOVÝCH BLOČKOV	42
Zalievanie excidovaného materiálu	42
Princíp zalievania do parafínu	42
REZANIE	43
FARBENIE	44
PODMIENKY SPRÁVNEJ DIAGNÓZY	44
POUŽITIE HISTOCHEMICKÝCH, IMUNOFLUORESCENČNÝCH A IMUNOHISTOCHEMICKÝCH METÓD V DERMATOHISTOPATOLÓGII	46
HISTOCHEMICKÉ METÓDY	47
IMUNOFLUORESCENČNÉ METÓDY	47
METÓDA SEPAROVANIA KOŽE	48
Nálezy	49
IMUNOHISTOCHEMICKÉ METÓDY	51
Detekcia CD-antigénov	53
ZÁKLADNÝ ALGORITMUS IMUNOHISTOCHEMICKÝCH VYŠTRENÍ	53
Epitelové nádory	53
Nádory potných žliaz	54
Sebaceózne nádory	54
Nádory z vlasového folikula	54
Endokrinné nádory	54
Pseudoneoplastické lymfoidné proliferácie kože	55
Fibrohistiocytové nádory	55
Nádory periférnych nervov	55
Vaskulárne neoplazmy	55
VYBRANÉ OCHORENIA KOŽE, ICH SYSTEMATIKA A STRUČNÁ HISTOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA	56
DYNAMIKA HISTOMORFOLOGICKÉHO OBRAZU PSORIÁZY A OPIS JEJ JEDNOTLIVÝCH TYPOV	64
Včasné lézie	64
Vyvinuté lézie (klasická ložisková psoriáza)	65

Zmeny epidermových keratinocytov pri ložiskovej psoriáze	65
Zmeny kapilár	66
Osobité formy psoriázy	66
Pustulózná psoriáza	66
Palmoplantárna psoriáza	67
Diferenciálna diagnostika	68
VYBRANÉ PRÍKLADY RIEŠENIA NÁROČNEJŠÍCH PRÍPADOV	69
KLINICKO-PATOLOGICKÝ OBRAZ RÁDIODERMATITÍDY V NEZVYČAJNEJ	
LOKALIZÁCII	69
Kazuistický prípad	69
Histologický nález	70
Diskusia	70
Záver	72
ADENOKARCINÓM PRSNEJ ŽLAZY MUŽA A JEHO DIFERENCIÁLNA	
DIAGNÓZA	73
Úvod	73
Kazuistický prípad	73
Materiál a metodika	74
Histologický a imunohistologický nález	74
Diskusia	75
Záver	78
PROBLEMATIKA DIAGNOSTIKY ADNEXÁLNYCH NÁDOROV	
V TABUĽKOVOM PREHĽADE	79
NIEKTORÉ Z ČASTEJŠIE POUŽÍVANÝCH EPONÝM	
V DERMATOHISTOPATOLÓGII	86
LITERATÚRA	97
NIEKTORÉ Z BIOPTICKÝCH VYŠETRENÍ S POUŽITÍM ZRIEDKAVEJŠÍCH	
VYŠETROVACÍCH POSTUPOV	100

Namiesto úvodu

Klinicko-patologický seminár

(Reminiscencia na nedávno minulý čas)

Podľa platnej koncepcie patológie je náplňou odboru okrem diagnostickej činnosti a odbornej výchovy aj odborná kontrola diagnostickej a liečebnej činnosti. Tento fakt podporuje aj výpočet hlavných úloh patológie, kde okrem diagnostickej činnosti v bioptickej a nekroptickej oblasti a vedeckovýchovnej činnosti sa zdôrazňuje aj odborná kontrola. Základným článkom odbornej kontrolnej činnosti patológie je rozbor nálezov získaných pri nekroptickej a bioptickej diagnostike. Tieto rozboru umožňujú hodnotiť mieru diagnostickej a liečebnej úspešnosti. Získané informácie sú významným zdrojom aj na vyhodnotenie celkovej úrovne zdravotníckej starostlivosti.

Rozbory patologických nálezov získaných pri pitve, prípadne pri biopsiách, vo vzťahu ku klinickým diagnostickým a liečebným postupom sú náplňou klinicko-patologických konferencií a seminárov.

Patológia ako základná disciplína medicíny nezastupiteľným spôsobom prispieva k jej napredovaniu. Má na to dva prostriedky: vlastnú vedeckovýskumnú činnosť, ktorá umožňuje spresnenie diagnostických a diferenciálnodiagnostických metód v odbore, ako aj vzťah patológie k ostatným medicínskym odborom, z ktorých sa kreujú ďalšie horizonty medicínskeho vedenia.

Pred dvadsiatimi rokmi nestor československej patológie profesor Miřejovský so spolupracovníkmi napísal do Časopisu lékařů českých túto úvahu: „V starom Egypte lekári patrili k Domom života a nemali nijaké vzťahy k Domom mŕtvych, ich metodike alebo technológii. Domom života sa nevzdialili ani tí z lekárov, ktorí koncom 17. storočia metodicky začali sledovať svojich zomrelých pacientov v pitevni a začali integráciu poznatkov špeciálnej patológie do klinickej medicíny. Je preto zvláštne, že sú niekedy u nás patológovia považovaní za reprezentantov ‚Domu mŕtvych‘, dokonca v intelektuálskych kruhoch. Treba sa zmieriť s tým, že určitá korekcia tohto oneskorujúceho sa spoločenského vedomia pripadla až Haileyho ‚Konečnej diagnóze‘.“ Na malú informovanosť o poznávacej funkcii

a potencii patológie napokon upozornila i diskusia na stránkach Praktického lekáre (1981).

Pretože si dobre pamätáme na túto „klinicko-patologickú polemiku“ doc. MUDr. J. Hrnčiara, CSc., s celou plejádou mienkotvorných patológov tých čias, opýtali sme sa samých seba: Čo by sa v dnešných časoch muselo stať, aby vynikajúci klinici a vo vedomostiach nezaostávajúci patológovia zabudli na súčasné ekonomické, finančné, privatizačné a iné starosti a v rámci univerzitnej „dišputy“ vytiahli teoreticko-praktický vedomostný arzenál v úsilí prehliťť poznatky vo svojich odboroch? Metódu klasickej odbornej diskusie či klinicko-patologickej polemiky treba pokladať pre postgraduálnu výchovu mladých lekárov stále za nenahraditeľnú, napriek rozličným novým, napr. internetovým možnostiam.

O čo teda ide?

Docent Hrnčiar vo svojom článku uviedol, že v praxi vznikajú rozpory pri záverečnom hodnotení chorobného procesu a príčiny smrti medzi patológmi a klinikmi, ktoré sa nie vždy riešia len na odbornej úrovni. Ako príčinu uviedol to, že patológovia (ako predstavitelia morfológie) si osobujú právo záverečnej diagnózy a okrem funkcie „svedomia nemocnice“ sa neraz stavajú do polohy arbitra. Na podporenie svojho tvrdenia konštatoval, že klasifikácia chorôb a príčin smrti neprestajne prechádza vývojom. Odráža to stupeň súčasného poznania. A v súčasnosti dominujú ďalšie chápania chorobného procesu, ktoré podmienili iné pestré a hraničné odbory medicíny. Zdôraznil, že záverečná diagnóza musí byť syntézou patologickoanatomického substrátu, klinického obrazu, ako aj biochemických a biofyzikálnych parametrov v procese vývoja choroby až do jej skončenia vyliečením, alebo smrťou. Postoj patológa, ako aj verejnosti pokladal za nesprávny preto, lebo sa na smrť pozerá ako na nepodarok či na chybu v práci klinického tímu. Ďalej uviedol veľa ochorení, ktoré ani pri vtedajšej úrovni poznania nemôže morfológ vždy potvrdiť. Množstvo úmrtí podmieňovali kardiovaskulárne ochorenia ako následok artériovej hypertenzie. Napísal, že iba u 5 % hypertonikov sa morfológ môže vyjadriť o jej príčine. Ani diagnóza nádoru v štítnej žľaze, nadobličke a pod. nič nehovorí o jeho funkcii. Vo svojom premyslenom príspevku uviedol ďalšie veľmi zaujímavé pohľady klinika na limit patológie pri určovaní mechanizmu smrti.

Bez profesionálnej predpojatosti možno skonštatovať, že práca docenta Hrnčiara nevyburcovala iba lídrov odboru patológie k hlbokému uvažovaniu.

Celá vzdelaná patologická obec začala premýšľať o argumentoch klinika, ako aj o možnosti obhajoby svojho odboru. Mnohí z nich sa i v tom čase odvážili svoje názory vyjadriť aj verejne. Profesor Fingerland v pokračujúcej diskusii povedal, že v patológii je aj úloha „arbitra“ povinnosťou patológa. K záverečnej diagnóze dospeje pomocou všetkých použitých metód – morfológických aj iných: mikrobiologických, sérologických, imunologických, biochemických a ďalších. Zdôraznil, že cieľom lekárskej diagnostiky (vrátane patologickoanatomickej a histologickej) nie je len liečba, ktorá si žiada výsledky čo najrýchlejšie, ale aj hlbšie poznávanie podstaty choroby na použitie v zdravotníctve, najmä v primárnej prevencii. Rozhodne odmietol tvrdenie, že patológovia sa pozerajú na smrť ako na „nepodarok“ práce klinického tímu. Vyjadril smútok nad nepochopením práce patológa klinikom a uviedol niektoré skvelé prípady konštruktívnej spolupráce týchto odborníkov, ktoré smerujú k blahu pacientov. Ideálne by bolo pri každom úmrtí porovnať a zjednotiť konečnú diagnózu spoločným klinicko-patologickým rozborom. Takéto rozborby ba však vyžadovali (*už v tých časoch! – poznámka autorov*) iné personálne úpravy.

Profesor Černý z LF UJEP v Brne vysvetľoval pojem „záverečná diagnóza“ ako termín, ktorý má podklad vo dvoch vedecky koncipovaných písomnostiach, a to v chorobopise a v pitevnom protokole. Ich závery sa môžu líšiť, teda sa premietajú do „Listu o prehliadke mŕtveho“ prístupnému verejnosti. Laika táto diskrepancia znepokojí, hoci odborníci vedia, že je niekedy iba formálna či terminologická. Všimol si aj kontakt klinika s patológom, ktorý je zvyčajne dvojfázový – v pitevni a na klinicko-patologickom seminári. Až na seminári má morfológ „poruke“ všetky potrebné údaje a až tam môžu obidvaja dobre pripravení partneri prediskutovať vzniknuté nejasnosti. Ak sa debata nerozvíja na úrovni, nemusí to byť preto, že IQ patológa mu nedovoľuje pochopiť dynamickú polymorfiu príznakov počas choroby a predstaviť si „prudké zvraty parametrov“. Načo diskutovať napríklad o molekulárnych a neurohumorálnych procesoch pri chronickom obličkovom zlyhaní, keď ide o bilaterálnu ascendentnú chronickú pyelonefritídu pri hyperplázii prostaty, ktorú klinik zabudol vyšetriť...

Z ďalších viet a článkov na túto tému možno poznať, že argumenty patológov boli svedomito pripravené vo všetkých bodoch „obžaloby“. Ceterum autem censeo..., ako zakľúčil diskusiu profesor Záhoř: Aj v dnešnej modernej medicíne, využívajúcej závratné nové poznatky biologických vied a ďalších disciplín, prenikajúcich až do molekulárnej úrovne, stále ešte platí a isto bude dlho platiť

stará premisa: Mortui vivos docent. Pravda, iba pre tých, ktorí sa chcú poučiť z nálezov, ktoré je patológia schopná zo sekcií vyťažiť.

Nakoniec sám docent Hrnčiar na záver diskusie pomerne zmierlivo zakončil túto polemiku konštatovaním o potrebe nájsť „spoločnú reč“ pri zachovaní vysokých mravných zásad lekárskej etiky, medzi ktoré patrí aj racionálna kontrola úniku či podávania informácií.

Z pohľadu dnešného lekára je nepodstatné, prečo vznikol prvý článok. Treba však zdôrazniť, že mal v ďalších rokoch priaznivý vplyv na postoj patológov a ich argumentáciu. Bohužiaľ, ani v tom čase sme nemali možnosť zachytiť, že by sa v plejáde vedúcich osobností patológie vtedajšieho Československa objavil názor zastupujúci slovenskú patologickú obec.

V súčasnosti, po dvadsiatich rokoch, sa naši patológovia aj klinici trápia s rozličnými problémami. Mnohé z napísaného sa rokmi „vyčistilo“, teoretické aj pracovné inštrumentárium sa pozmenilo, čo výrazne ovplyvnilo tak diagnostické, ako aj terapeutické prístupy. Vznikajú i nové ochorenia a syndrómy, ktoré vyžadujú nový manažment zdravotníckych intervencií. Puncom patológie však ostáva ani nie tak pitva, dokonca ani biopsia či sama metodika, ktorá je totožná s postupom biologického výskumu všeobecne, ale pohotová syntéza mnohých dát, získaných rozličnými metódami. Cieľom je záver, ktorý robí protichodné prejavy ochorenia prístupné logickému mysleniu.

Práve tento rozmer patológie je prínosom pre dobre fungujúce klinicko-patologické semináre. Pracoviská, ktoré venujú tejto forme výchovy viac energie a času, produkujú hlbšie vzdelaných lekárov. Možnosť surfovať po nespočetnom počte informácií vo virtuálnej počítačovej sieti je v súčasnosti nepochybne kvantitatívnu výhodou. Počut’ „naživo“ rozbor nejasného prípadu pripravenými, vzdelanými, navzájom intelektuálne sa potenciujúcimi špecialistami zachovávajúcimi kultúru prejavu a lekárskej etiky je nezabudnuteľným a nenahraditeľným zážitkom, ktorý v konečnom dôsledku svojou kvalitou slúži pacientom.

Pamätníci a svedkovia vedia, o čom je reč.

Katarína Adamicová

Histológia, histopatológia a ultraštruktúra kože a jej adnexov

Podľa klasického histologického delenia sa koža (integumentum commune) skladá z povrchovej epitelovej vrstvy nazývanej pokožka (epidermis) a väzivovej vrstvy – zamše (corium – dermis). Tá tvorí povrchovejšie tuhšie kórium a hlbšie, redšie podkožné tkanivo (tela subcutanea). Kórium tvorí povrchovejšia papilárna vrstva (pars papillaris) a hlbšia sieťovitá vrstva (pars reticularis). Tela subcutanea je zväčša prestúpená tukovými lalôčkami a tvorí panniculus adiposus.

Epidermis

Epidermis pozostáva zo stratifikovaného epitelu, ktorý obsahuje okrem keratinocytov melanocyty, Langerhansove a Merkelove bunky. Keratinocyty epidermis sú uložené v štyroch vrstvách: bazálnej (stratum basale), trňovitej (stratum spinosum), zrnitej (stratum granulosum) a rohovej vrstve (stratum corneum). K derme je epiderma pripojená dermoepidermálnou jankciou alebo prostredníctvom bazálnej membrány.

Bazálne bunky epidermy obsahujú tonofilamenty (alebo tonofibrily) agregované vo zväzkoch. Tonofilamenty sú zložené z 10 nm intermediárnych filamentov keratínu, alfa-helikálneho proteínu zodpovedajúceho za cytoplazmatickú skeletálnu štruktúru. Prítomný je vo všetkých epitelových bunkách. Keratín tvorí skupina viac ako 30 antigénovo odlišných subtypov, ktoré sa rozdeľujú do dvoch hlavných skupín:

- ❑ malé kyslé keratíny (typ I),
- ❑ väčšie neutrálno-bázické keratíny (typ II).

Cytokeratíny zaujímajú medzi strednými filamentmi osobité postavenie pre svoju komplexnosť.

U človeka je dnes známych niekoľko desiatok rôznych keratínov rozlíšiteľných podľa molekulovej hmotnosti, izoelektrického bodu, imunologických a ďalších

vlastností. Základné podskupiny keratínov (typ I a typ II) boli určené na základe dvojrozmernej gélovej elektroforézy.

Expresia cytokeratínov je spojená s diferenciačným programom príslušného epitelu, takže určitá kombinácia cytokeratínov je charakteristická pre rôzne typy epitelov. Cytokeratíny sa exprimujú takto: jednoduché (simple) epitelové bunky, to znamená bunky, ktoré sú na jednej strane v kontakte s bazálnou membránou a na druhej strane tvoria hranicu lúmenu, primárne exprimujú cytokeratíny 8 a 18, niekedy aj 7 a 19, prípadne 20. Vrstevnaté epitely sa skladajú zo stratum basale, ktoré je v kontakte s bazálnou membránou. Všetky bazálne bunky exprimujú cytokeratíny 5 a 14, suprabazálne bunky však exprimujú prinajmenej ešte jeden pár sekundárnych cytokeratínov a tie sú charakteristické pre lokálne špecializácie epitelov. Vyzrievaním a migráciou buniek smerom od bazálnej vrstvy sa zväčšuje relatívny podiel sekundárnych keratínov špecifických pre diferenciáciu na úkor primárnych keratínov.

Ďalšie vrstvy epidermis vyzrievajúce od bazálnej vrstvy epitelových buniek majú v zásade rovnakú ultraštruktúrnú výbavu organel: mitochondrie, granulované endoplazmatické retikulum, voľné polyribosómy, Golgiho komplex a iné. Bunky stratum spinosum navyše obsahujú aj „navrstvené lamelárne granuly“ – ovoidné 0,1–0,5 μm veľké útvary, tvorené 2 nm hrubými lamelami obalenými tenkou membránou. Granuly sa najskôr zjavujú blízko Golgiho komplexu, potom periférne a sú vylučované do intercelulárneho priestoru.

V stratum granulosum nastávajú dramatické a nápadné zmeny v štruktúre keratinocytov. Bunky sú sploštené, jadrá pyknotické, vo vyšších vrstvách dezintegrované. Organely degenerujú. Najtypickejším útvarom týchto buniek sú zrnká keratohyalínu – pozostávajúce z amorfných častíc veľkých približne 2 nm, ktoré nie sú obalené membránou. Zhluky keratohyalínových granúl sú uložené v hustej plsti keratínových filamentov. Bunky stratum granulosum obsahujú tiež „denzné homogénne telieska“ a eliptické, membránou obalené vakuoly s priemernou veľkosťou 0,1–0,3 μm , nazývané aj Odlandove alebo lamelárne telieska, resp. membránou obalené granuly. Odlandove telieska obsahujú glycidy, lipidy a hydrolytické enzýmy uložené v priečných alebo šikmých lamelách. Tento materiál sa uvoľňuje do intercelulárnych priestorov, kde vytvára špeciálnu substanciu odpudzujúcu vodu, obsahujúcu neutrálne lipidy a nazývanú „lipidický cement“.

Stratum lucidum predstavuje nie veľmi objasnené štádium keratinizácie.

Ultraštruktúrne sa tieto bunky podobajú stratum corneum.

Bunky stratum corneum sa nazývajú aj korneocyty. Sú sploštené a majú modifikovanú plazmalemu hrubú 15–20 nm. Plazmalema susedných buniek vytvára početné interdigitácie. Intercelulárne priestory sú vyplnené hrubou vrstvou lipidického cementu a miestami sú preklenuté perzistujúcimi desmozómami. Vnútorňý povrch bunkovej membrány je krytý denznou proteínovou vrstvou hrubou 12 nm, ktorá je pravdepodobne derivátom denzných homogénnych teliesok stratum granulosum. Organely sú zredukované. Keratinocyty obsahujú veľké množstvo keratínových filamentov hrubých 8–10 nm, usporiadaných paralelne v 8 nm intervaloch. Zaliate sú v proteíne „filaggrin“.

Osobitú pozornosť si zasluhujú desmozómy a hemidesmozómy, pretože majú centrálnu úlohu v etiopatogenéze kožných ochorení a špeciálny význam v diagnostike bulózných a autoimunitných ochorení.

Desmozómy a hemidesmozómy

Desmozóm (macula adherens) je vybudovaný z dvoch identických polovic a skladá sa z cytoplazmatickej desmozomálnej platničky a extracelulárnej substancie.

V tomto type intercelulárneho kontaktu je plazmatická membrána v rozsahu desmozómu krytá na svojom intracelulárnom povrchu denznou proteínovou vrstvou (pripevňovacia platnička), do ktorej sú zakotvené intracytoplazmatické tonofilamenty. Intercelulárna štrbina široká 25 nm obsahuje amorfný polypeptidový mimobunkový materiál v strede s tmavším intermediárnym pruhom. Táto substancia je bohatá na glykoproteín desmogleín a je preklenutá tenkými, navzájom pospájanými filamentmi, cez ktoré prechádzajú denzné pružky.

V celulárnej časti hemidesmozómu podobne ako v desmozóme sú v pripevňovacej platničke zakotvené intracytoplazmatické tonofilamenty.

Morfomolekulová stavba desmozómov a hemidesmozómov

Pripevňovaciu platničku desmozómov tvoria cytoplazmatické desmozómové proteíny – desmoplakín I a II, plakoglobín, Baudého polypeptid VI a desmokinín. Desmoplakíny majú za normálnych okolností zásadný význam pre ukotvenie keratínových vlákien v bunkovej membráne keratinocytov. Tieto proteíny sú

miestom útoku cirkulujúcich autoprotílátok pri paraneoplastickom pemfigu a u mnohých pacientov s erythema exsudativum multiforme.

Základnou funkciou desmozómových kadherínov je vzájomná adhézia keratinocytov. V dermatológii majú osobitý význam, pretože ako autoantigény predstavujú miesto útoku pre cirkulujúce autoprotílátky v rámci bulózných autoimunitných ochorení.

Glykoproteín desmogleín I je autoantigénom pri pemphigus foliaceus, desmogleín III je autoantigénom pri pemphigus vulgaris.

V desmozómovej platničke hemidesmozómov je lokalizovaný bulózný pemfigoidný antigén I a II. V extracelulárnej časti hemidesmozómu je významný proteínový komplex kalinín (niceín) a epiligrín – laminín 5. Epiligrín má osobitý význam pre klinickú dermatológiu. Na jednej strane chýba pri letálnej junkčnej hereditárnej epidermolysis bullosa, na druhej strane predstavuje autoantigén podskupiny jazviaceho pemfigoidu.

Epidermálne dendritické bunky

Epidermis obsahuje dva typy dendritických buniek: melanocyty a Langerhansove bunky (ako aj ich prekursori).

Melanocyty

Melanocyty vznikajú z neurálnej lišty. Spravidla sú lokalizované pozdĺž bazálnej línie epidermis. Pomer melanocytov k bazálnym bunkám je približne 1 : 4 (na tvári) až 1 : 10 (na končatinách). Pri farbení rezov hematoxylínom a eozínom sú to svetlé bunky.

Funkciou melanocytov je produkovať melanín, pigment s rozličnou farbou – od žltej po hnedú až čiernu. Melanín pôsobí ako ochrana mitoticky aktívnych epidermálnych buniek pred poškodením ultrafialovým žiarením. Formuje sa sériou enzymaticky kontrolovaných reakcií z tyrozínu prostredníctvom DOPA a dopachinónu. Novšie práce upozorňujú na fakt, že melanínová koncentrácia v melanocytoch stimulovaných UVL nie je kontrolovaná transkripčným mechanizmom, ale závisí od aktivácie preexistujúceho rezervoáru tyrozinázy.

V histológii sa melanín dokazuje striebriacimi metódami, napr. Massonovou–Fontanovou reakciou.

Ultraštruktúrne majú melanocyty svetlú cytoplazmu a nemajú tonofibrily ani desmozómy. Sú ľahko rozpoznateľné pre obsah špecifických cytoplazmatických organel (melanozómy).

Existujú dva subtypy melanínu v ľudskej koži: 1. eumelanín (hnedočierny pigment) a 2. feomelanín (žltočervený pigment). Zrelé melanozómy eumelanínu majú elipsoidný tvar, kým melanozómy produkujúce feomelanín sú sférické.

Rozpoznávajú sa štyri štádiá vývinu melanozómov. V 1. štádiu sú eumelanozómy sférické a nelamelované (tyrozín-negatívne). V ďalších štádiách nastáva progresívna lamelarizácia (10 nm periodickosť) a melanizácia sprevádzaná vývinom vezikuloglobulárnych teliesok; výsledkom sú denzne pigmentované elipsoidné melanozómy s dĺžkou 4,400 nm. Feomelanozómy sú sférické, s pigmentáciou v centre vezikuloglobulárnych teliesok.

Melanocyty sú jediné bunky schopné produkovať melanozómy (okrem Schwannových buniek). Melanozómy sú transportované pozdĺž dendritických výbežkov melanocytov. Potom ich pohltia lyzozómy príľahlých keratinocytov (epidermálna melanínová jednotka). Transfer melanozómov do keratinocytov nie je však stále detailne známy. Ďalšie bunky, ktoré obsahujú melanozómy, sú makrofágy (melanofágy), bunky malígneho melanómu a niekedy aj Langerhansove bunky a iné typy epidermálnych dendritických buniek. Funkciou melanínového pigmentu je rezistencia proti efektu UVL, kontrola syntézy vitamínu D₃ a lokálna termoregulácia.

Langerhansove bunky

Langerhansove bunky (LB) prvý opísal Paul Langerhans roku 1868. Sú to intraepidermálne bunky zodpovedajúce za kožné kontaktné alergické hypersenzitívne reakcie. Sú stimulátorom veľkej skupiny T-bunkových imunoreakcií. Tvoria tiež primárnu bunkovú odpoveď na nádorové antigény a mikroorganizmy a majú významnú úlohu v kožných transplantačných rejekciách. LB sa nachádzajú v suprabazálnej vrstve epidermálnych buniek, ako aj v dermis. Ich diagnostika pomocou štandardných histologických postupov je ťažká. LB majú vakuolizovanú cytoplazmu. Vizualizujú sa pomocou supravitálnej reakcie s metylénovou modrou, enzymaticky adenozíntrifosfatázou a imunohistochemicky monoklonálnymi protilátkami. LB exprimujú viaceré lymfocytárne a makrofágické antigény zahrnujúce MHC triedu I, MHC triedu II, CD45 (LCA) a i. Produkujú

tiež proteín S-100, vimentín a ICAM-1. Sú detegované CD 1a, b, c. LB sú charakterizované dendritickými výbežkami, ktoré vnikajú medzi keratinocyty najmä v oblasti granulárnej vrstvy epidermis a dermoepidermálnej zóny. Ultraštruktúrne sú LB odlišiteľné od keratinocytov absenciou desmozómov a tonofilamentov. Napriek tomu, že niekedy obsahujú melanozómy, nikdy sa v ich cytoplazme nenachádzajú premelanozómy. LB majú typicky lobulizované jadro a v cytoplazme sa zvyčajne nachádzajú Birbeckove granuly. Sú to pretiahnuté 0,5 µm dlhé a 30 nm široké vakuoly, spravidla s rozšírenými, zaoblenými koncami. Ich pôvod nie je známy. Niektorí autori sa domnievajú, že majú dôležitú úlohu v antigénovej prezentácii, pretože ich počet stúpa počas kontaktných alergických reakcií.

LB sa spočiatku pokladali za vyčerpané melanocyty. V súčasnosti sa ich pôvod odvodzuje z kostnej drene. Plnia funkciu imunokompetentných buniek zúčastňujúcich sa na oneskorenej hypersenzitívnej a kožnej transplantačnej reakcii. Dôležitú úlohu majú aj v imunitnej reakcii ako bunky prezentujúce antigén T. LB sú dôležité pri reakcii na kožné neoplázie a dysplázie podobne ako pri expozícii UVL či chemickým karcinogénom.

Merkelove bunky

Merkelove bunky (MB) sú uložené nad oblasťou bazálnej membrány. Objavujú sa v druhom trimestri gravidity. Nenachádzajú sa v celej epidermis, ale iba v niektorých jej častiach, napríklad na perách, v ústnej dutine, vo vonkajších pošvách vlasových koreňov alebo ako časť taktilných teliesok. MB majú krátke cytoplazmatické výbežky a na rozdiel od iných imigrujúcich buniek sú spojené s priľahlými keratinocytmi pomocou desmozómov. Tento fakt podporuje domnienku, že ide o bunky ektodermálneho pôvodu. MB majú zreteľné fenotypické organely – denzné granuly s membránou, s veľkosťou 100 nm alebo väčšie. Na báze taktilných MB funguje spojenie bunky s krátkym nemyelinizovaným a myelinizovaným axónom. Táto komplexná štruktúra má funkciu taktilného mechanoreceptora. Imunohistochemicky MB exprimujú synaptofyzín, metenkefalín, VIP, NSE a vykazujú pozitívnu uránafinnú reakciu, a preto sa pokladajú za produkt neurálnej lišty.

MB však obsahujú aj keratínové filamenty, najmä typu 8, 18, 19, ktoré sú charakteristické pre jednoduché epitely a fetálnu epidermu. Naopak neobsahujú

neurofilamentárny proteín. Z týchto dôvodov je ontogenéza MB kontroverzná; v novších prácach sa presadzuje názor, že ide skôr o modifikované keratinocyty ako neuroendokrinné bunky. V patologických stavoch bývajú MB zmnožené v koži poškodenej slnečným žiarením. Súvislosť s týmto javom však nie je objasnená.

Epidermálne adnexy

Vlasové folikuly

Vlasové folikuly sú špecifické útvary epidermis a poznanie ich morfológie podobne ako pri nasledujúcich adnexoch je dôležité v diagnostickej dermatopatológii najmä pri zápalových a neoplastických ochoreniach. V bazálnej časti vlasového folikula je väzivová papila zabezpečujúca výživu. Je vtlačená do epitelového matrixu. Z epitelového matrixu sa vyvíja vlastný vlas. Vlasový folikul sa skladá z dvoch epitelových pošiev – vnútornej a vonkajšej, ako aj z väzivovej pošvy. Povedané veľmi zjednodušene: bunky vnútornej epitelovej pošvy formujú kutikulu pošvy, Huxleyovu a Henleovu vrstvu.

Kutikula vnútornej epitelovej pošvy nalieha na kutikulu vlasu. Huxleyovu vrstvu tvoria viaceré vrstvy epitelových buniek. Henleova vrstva nasadá na vonkajšiu epitelovú pošvu a skladá sa z plochých zrohovatených buniek.

Vonkajšia epitelová pošva je na úrovni krčka papily zložená z plochých buniek. V strede sa stáva epitel vrstevnatým, so zreteľným stratum germinativum (Malpighiho vrstva). Bazálna membrána oddeľuje epitel vonkajšej pošvy od väzivovej. Má vnútornú cirkulárnu a vonkajšiu longitudinálnu vrstvu pozostávajúcu z denzného kolagénu s početnými elastickými vláknami.

V dermatohistopatológii sa hodnotia rôzne hladiny trojrozmernej excízie. Preto je dôležité vedieť, že za normálnych okolností napr. kutikula smeruje svojimi okrajmi ku dnu vlasového folikula. V Huxleyovej vrstve na úrovni vrcholu väzivovej papily sa v bunkách zjavujú eozinofilné trichohyalínové zrná, ktoré sa zachovávajú do vzdialenosti asi 40–50 buniek, potom epitelové bunky keratinizujú a v strednej tretine folikula sú už iba 1–3 vrstvy zrohovatených buniek. V Henleovej vrstve sa trichohyalínové zrná zjavujú asi uprostred papily a stratia sa už na úrovni jej vrcholu. Túto zrohovatenú vrstvu možno sledovať až po vyústenie mazovej žľazy do vlasového folikula.

Samostatnou kapitolou je produkt vlasového folikula, t. j. sám vlas, ktorý sa vyskytuje u človeka v niekoľkých formách: ako prenatálne lanugo, postnatálny velus a intermediálny a terminálny vlas. Hodnotenie výskytu týchto foriem u jedinca, problémy pigmentácie, ako aj laboratórneho sledovania dynamiky rastu vlasov (anagénny, katagénny, telogénny) prináležia spravidla odboru dermatológia.

Cyklus vlasovej výmeny

Cyklus vlasovej výmeny u človeka je dynamický kontinuálny proces, ktorý sa začína už v priebehu embryonálneho vývinu.

Všetky typy vlasov určitý čas rastú, vypadávajú a sú nahradené ďalšou vlasovou generáciou.

Cyklická výmena, pri ktorej sa nápadne mení mikroštruktúra folikula a koreňa vlasu, sa uskutočňuje v troch fázach:

1. anagén: vlas je zasunutý hlboko do dermis, nalieha na papilu, pre vysokú mitotickú aktivitu je veľmi citlivý na škodlivé noxy;
2. katagén: vlas stráca spojenie s papilou, rast je pomalý;
3. telogén: vlas sedí nad papilou, ktorá sa znova formuje; buď vypadne, alebo je vytiahnutý.

Jednotlivé obdobia – anagén, katagén a telogén – trvajú rozlične dlho podľa veku jednotlivca a typu folikula. V kapilíciu dospelého človeka trvá anagénna fáza priemerne 2–6 rokov, katagénna 1–2 týždne, telogénna 2–4 mesiace.

Na rozdiel od zvierat, u ktorých prebiehajú vlasové cykly v jednotlivých folikuloch daného regia synchronne, sú u človeka jednotlivé folikuly a vlasové korene uložené vedľa seba v rôznych vývinových fázach.

Obdobie produkcie vlasu – anagénu – sa končí zastavením mitotickej aktivity matrixu. Anagénny vlas má v bulbárnej časti sýto pigmentovaný alebo iba celulárne zrnitý matrix a nad bulbom tmavú keratogénnu zónu. Bulbus je smerom nadol rozšírený (má tvar mladej cibulky). Epitelové pošvy súvislo obaľujú koreň vlasu, kmeň vlasu je relatívne hrubý a obsahuje súvislú alebo fragmentovanú dreň.

Prechodné obdobie – katagén – je fázou dediferenciácie bunkových elementov v bulbe a postupnej involúcie dolnej časti folikula. Koncom katagénnej fázy je folikul podstatne skrátený a z jeho dolnej časti zostáva iba stĺpec epitelových buniek, zvyšky väzivovej pošvy a fragmenty membrana vitrea. Z dermálnej papily

sa vytvorí zhluk dediferencovaných buniek. Uprostred skráteného folikula je lokalizovaný nerastúci vlas, ktorý má kyjakovito zaoblený koreň zložený z rohovinových fibríl.

Počas fázy pokoja – telogénu – sa koreň vlasu postupne vysúva smerom nahor a napokon vypadne, čo nasleduje až po narušení epitelových obalov kmeňom novovznikajúceho vlasu, ktorého anagénny bulbus je hlboko zanorený pod ním. Telogénny vlas má zrohovatený, kyjakovito zaoblený koreň so zvyškami pigmentových granúl. Matrix a keratogénna zóna nie sú prítomné a kmeň vlasu je relatívne tenký, priesvitný, bez pigmentovanej drene.

Faktory ovplyvňujúce cyklickú výmenu vlasov v kapilíciu sú ešte stále veľmi málo preskúmané. Uplatňujú sa tu predovšetkým genetické, fylogenetické, rasové a hormonálne činitele.

Pri fyziologických podmienkach je v kapilíciu 85 % anagénnych, 1 % katagénnych a 14 % telogénnych vlasov.

Dysplastické vlasové korene sú poškodené anagénne korene s redukovaným rozmerom a niekedy zmeneným tvarom bulbu, so zúženým matrixom a vnútornou epitelovou pošvou. Ako dystrofické vlasové korene sa označujú anagénne vlasy s atrofickým bulbom a zúžením keratogénnej zóny, ktoré vznikajú ako následok intenzívne pôsobiacich poškodení.

Nechty

Nechty sú vysokošpecializované modifikované kožné adnexy.

Nechtová platnička má mierne vypuklý tvar, je priesvitná, má voľný okraj a koreň. Od okolitej kože ju oddeľuje proximálna ohrada a laterálne ohrady. Pod nechtovou platničkou je nechtové lôžko – hyponychium, ktoré sa končí u dospelých v onychodermálnej ryhe. Časť lôžka, ktorá zasahuje od spodného okraja proximálnej ohrady k distálnemu okraju lunuly, vytvára matrix, z ktorého rastie nechtová platnička.

Najvýznamnejšou úlohou nechtov je chrániť koncové články prstov pred mechanickými traumami. Dôležitú funkciu plnia aj pri uchopovaní drobných predmetov. Rastú priemerne 0,1 mm denne, na nohách dvoj- až trojnásobne pomalšie než na rukách.

Na tvorbu ľudského nechta neexistuje jednoznačný názor. Necht pravdepodobne vzniká zasunutím epidermy, ktorá pokrýva dorzálne časti distálnych článkov

prstov. Následkom tejto invaginácie, ktorá sa začína v deviatom týždni embryonálneho života, je nechtový priestor, ktorého spodinu tvorí nechtové lôžko, proximálne a laterálne ohraničené nechtovými ohradami. Bledá časť na proximálnom okraji nechta sa nazýva lunula a ochranný záhyb stenčenej pokožky okolo nechta kutikula (eponychium).

Keratinizácia epidermis nechtového lôžka plodu sa výrazne odlišuje od keratinizácie dospelých. Ružové sfarbenie neskoršej nechtovej platničky podmieňuje jej čiastočná priesvitnosť a bohatá vaskularizácia. Lunuly sú pravidelným javom na palcoch rúk, na ostatných prstoch sa vyskytujú zriedkavejšie. Distálne prechádza nechtové lôžko do hyponychia. Z patologického hľadiska je dôležitá proximálna nechtová ohrada (zápalové paronychiá). Zmeny nechtovej platničky vznikajú pri mnohých dermatózach (psoriáza, lichen planus, m. Darieri, hubové infekcie atď.).

Je málo známe, že necht v podstate predstavuje pozdĺžnu polovicu vlasu. Štruktúra pozdĺžne prerezaného vlasu obrátená do horizontálnej polohy je takmer identická so štruktúrou nechta. Polovica vlasovej cibulky zodpovedá matrixu unguis. Z matrixu vlasu vyrastá vlasový kmeň. Vnútornej epitelovej pošve zodpovedá horná a dolná vrstva nechtov, ktoré vyrastajú z matrixu. Vonkajšia epidermálna vlasová pošva v podstate zodpovedá nechtovému lôžku.

Mazové žľazy

Mazové žľazy (glandulae sebaceae) sa vyvíjajú laterálnou protrúziou z vonkajších pošiev vlasových folikulov. Prítomné sú takmer v celej koži okrem dlaní a stupají nôh. Na niektorých miestach, napríklad na mihalniciach, areolách prsníkov, bradavkách a labia minora, vyúsťujú žľazky na povrch epidermis priamo, bez súvislosti s vlasovým folikulom, čo je typické pre vyústenie väčšiny sebaceózných žliaz. Všeobecne sú tieto žľazky alveolárneho typu z histologického hľadiska holokrinné.

Sebaceózne žľazky, ako typické alveolárne žľazy, pozostávajú z niekoľkých vreckovitých štruktúr, ktoré spoločne vyúsťujú do jedného krátkeho a širokého vývodu. V prípade malých žliazok môže ísť o jediné vrečko.

Histologicky sú vrecká sebaceózných žliazok vystlané viacvrstvovým epitelom, ktorý smerom k lúmenu postupne tukovo degeneruje a mení sa na maz. Exkrečný vývod je vystlaný vrstevnatým dlaždicovitým epitelom epidermálneho typu, ktorý

priamo pokračuje do vonkajšej epitelovej pošvy vlasového folikula alebo v spomenutých výnimočných prípadoch do Malpighiho vrstvy epidermis. Imunohistochemicky majú sebaceózne bunky výraznú pozitivitu EMA. Obsahujú CAE a nízkomolekulové keratíny, ako aj proteín S-100.

Apokrinné žľazy

Apokrinné žľazy sú prevažne uložené v anogenitálnej a axilárnej oblasti vo vonkajšom zvukovode v podobe ceruminózných žliaz, na mihalniciach ako Mollove žľazy a v oblasti areola mammae. Sú derivátom epidermy a vyrastajú z folikulárneho epitelu. Vznikajú v 4. –5. mesiaci intrauterinného života. Ich funkcia u ľudí nie je známa. U cicavcov sú dôležitým sexuálnym vábidlom. Produkčná aktivita týchto žliaz sa zvyšuje v puberte.

Apokrinné žľazy majú dva základné komponenty :

- a) sekrečný komplex situovaný v dolnej retikulárnej dermis alebo podkožnom tkanive,
- b) tubulárne dukty spájajúce žľazu s pilosebaceóznym folikulom v mieste folikulárneho infundibula.

Histologicky má sekrečná časť vonkajšiu prerušovanú vrstvu myoepitelových buniek a vnútornú vrstvu kubických až cylindrických eozinofilných buniek. V týchto bunkách sú vo svetelnom mikroskope prítomné ako histologický artefakt sekrečné kvapky, ktoré sa odlučujú formou dekapitačnej sekrécie. Dukty sú formované dvojitou vrstvou kubických buniek.

Imunocytochemicky sú sekrečné jednotky pozitívne pri použití protilátok CAM 5.2 (cytoplazmatická aj membranózna pozitivita) s lúmenovou akcentáciou. Apokrinné dukty sú pri použití protilátok CAM 5.2 negatívne. Pozitivita EMA v cytoplazme sekrečných buniek je akcentovaná pozdĺž lúmenovej hranice. EMA je tiež prítomná v cytoplazme pri lúmenovom okraji duktálnych buniek. Slabá pozitivita CEA je fokálne prítomná v sekrečnom epiteli. Lúmenová časť duktov je jasne ohraničená. Myoepitelové bunky sekrečnej jednotky sú pozitívne pri použití proteínu S-100.

Ekrinné potné žľazy

Ekrinné potné žľazy (glandulae sudoriferae) sú derivátom epidermy. Zjavujú

sa v treťom a štvrtom mesiaci intrauterinného života. Ich hlavnou funkciou je kontrolovať tepelné excesy v tele a okolitom prostredí. Nachádzajú sa takmer na celom kožnom povrchu okrem glans penis, vnútornej plochy prepucia predkožky a okrajov pier. Nie sú prítomné na slizniciach. Najpočetnejšie sú na stupajach nôh, dlaniach, pazuchách a na čele.

Histologicky sa rozoznávajú tieto časti:

- ☐ výrazne vaskularizované kĺbko sekréčnej žľazy,
- ☐ kĺbko dermálneho duktu,
- ☐ rovný dermálny duktus,
- ☐ intraepidermálny duktus (akrosyngium).

Sekrečná časť leží v hlboknej derme až v podkožnom tuku. Pozostáva z vonkajšej prerušovanej vrstvy kontraktálnych myoepitelových buniek. Vnútorňou vrstvou sú sekréčné bunky. Tie sú dvojaké: veľké svetlé pyramídálne bunky so sekréciou vody a menšie, tmavšie sa farbiace bunky, obsahujúce mukopolysacharidy, ktorých je však menej. Druhý typ sekréčných buniek je rozlíšiteľný použitím metódy PAS. Medzi príľahlými bunkami sú kanalikuly otvorené do lúmenu tubula. Myoepitelové bunky sa kontrahujú vplyvom cholínergických stimulov. Majú vretenovitý vzhľad a sú uložené paralelne s pozdĺžnou líniou sekréčného tubula. S ohľadom na expresiu keratínových ektodermálnych filamentov ich niektorí autori pokladajú za derivát ektodermu, a nie mezodermu.

Dermálny duktus tvorí dvojité vrstvy kubických bazofilných buniek. Duktus je nielen transportný, ale aj biologicky aktívny systém, pretože modifikuje zloženie ekkrinnej sekrécie a predovšetkým resorbuje vodu. Intraepidermálna časť duktov ústi priamo na povrch kože.

Celá sekréčná jednotka je výrazne pozitívna pri použití CAM 5.2, a to tak cytoplazmaticky, ako i membranózne, a pri lúmene je pozitivita akcentovaná. Pozitivita CAM 5.2 sa nezisťuje v duktálnych epitelových bunkách. EMA-pozitivita je detegovaná pozdĺž okraja lúmenu sekréčnej jednotky a ohraničuje intercelulárne kanáliky. Zisťuje sa tiež okolo hranice lúmenu duktov a často je v lúmene. CEA je prítomný v podobnej distribúcii ako EMA, ale v sekréčnej časti je slabší – fokálny a v duktoch silnejšie pozitívny. Myoepitelové bunky exprimujú proteín S-100, desmín a SMA.

Apoekkrinné žľazy

U dospelých sú prítomné axilárne žľazy, ktoré majú morfológické znaky tak apokrinných, ako aj ekkrinných epitelových buniek. Ich tubuly ústia priamo na povrch kože. Sekrečné komponenty obsahujú dilatované apoekkrinné segmenty, kým proximálne je epitel kompatibilný s ekkrinným tkanivom, s prítomnosťou intercelulárnych tubulov a s tmavými bunkami. Apoekkrinné žľazy majú podobnú imunoreaktivitu a sekrečnú aktivitu ako ekkrinné žľazy.

Kompozícia bazálnej membrány

Bazálna membrána (BM) separuje bazálnu vrstvu epidermy od dermy. Vo svetelnom mikroskope ide o súvislú tenkú PAS-pozitívnu vrstvu. Elektrónovomikroskopicky sú bazálne bunky pripojené k bazálnej membráne hemidesmozómami a k okolitým keratinocytom desmozómami.

Oblasť BM sa konvenčne delí na štyri zóny:

- ☐ bunková (plazmatická) membrána bazálnych keratinocytov,
- ☐ lamina lucida (hrubá približne 35 nm),
- ☐ lamina densa (hrubá približne 30–50 nm),
- ☐ subbazálna lamina fibróznej zóny (fibroretikulárna sieť).

BM obsahuje najmenej 17 rôznych antigénov. Spojenie epidermálnych buniek s bazálnou membránou je možné iba pri úplnej funkcii tzv. adhéznych molekúl nachádzajúcich sa v koži (sú to napr. integríny, desmogleíny, desmokolíny a pod. – antigény bazálnej membrány). Často ide o tzv. transmembránové proteíny, ktoré majú intercelulárnu, transmembránovú a extracelulárnu časť. Okrem „adhéznej“ funkcie spravidla majú aj signálnu úlohu, čo znamená, že sprostredkujú šírenie informácie z vnútra bunky do extracelulárneho priestoru a naopak.

Antigény bulózneho pemfigoidu sú lokalizované v hemidesmozómoch a v lamina lucida.

Tvoria ich dva odlišné proteíny: bulózny pemfigoidný antigén 1 (BPAG 1), 230 kDa kolagénový proteín a bulózny pemfigoidný antigén 2 (BPAG 2), 180 kDa kolagénový proteín. Antigény bulózneho pemfigoidu sú produkované

keratinocyty. Tretí proteín identifikovaný v oblasti hemidesmozómov je integrín alfa-6-beta-4. Antigény bulózneho pemfigoidu a jazviaceho pemfigoidu tiež obsahujú glykoproteín laminín. Je syntetizovaný v keratinocytoch a fibroblastoch. Má vysokú afinitu k nidogénu (entaktín), kolagénu 4. typu a heparínsulfátu. Existujú dôkazy, že laminín je prítomný aj v lamina densa. Niceín (kalinín) 60 kDa proteín je hlavnou súčasťou kotviacich filamentov. Antigén jazviaceho pemfigoidu nie je jednoznačne charakterizovaný. Ide pravdepodobne o BPAG2 alebo niacín.

Nidogén (entaktín) je sulfovaný, nie kolagénový glykoproteín s afinitou k laminínu. Je identifikovateľný v lamina densa – je jej hlavnou súčasťou. V oblasti sublamina densa sa nachádza aj kolagén 4. typu v podobe kotviacich plakov.

Proteoglykán heparínsulfát je súčasťou predovšetkým lamina densa, ktorá obsahuje aj fibronektín, ale môže byť prítomný aj v lamina lucida a v spojivovom tkanive pod sublamina densa. Jeho funkcia nie je známa. Proteoglykán obsahujúci chondroitín-6-sulfát môže reprezentovať epidermálnu súčasť lamina densa. Je súčasťou adnexálnej aj vaskulárnej lamina densa.

Kolagén 7. typu je predmetom intenzívneho výskumu. Je hlavnou súčasťou kotviacich fibríl a abnormálne je exprimovaný v dystrofickom variante epidermolysis bullosa. Syntetizovaný je v epitelových elementoch epidermis aj vo fibroblastoch. Jeho molekulová hmotnosť je 290 kDa. Gén pre 7. typ kolagénu je lokalizovaný na krátkom ramienku chromozómu 3 (3p21).

Kolagén 7. typu má vysokú afinitu k fibronektínu a spôsobuje pevné spojenie lamina densa s papilárnou dermis.

Dermis

Dermis alebo kórium je nosným tkanivom pre epidermis. Pozostáva z fibrózneho spojivového tkaniva zanoreného do základnej substancie. Obsahuje epidermálne adnexy (ktoré sú obklopené pruhmi väziva), krvné cievy a nervy, ako aj celulárne komponenty: mastocyty, fibroblasty, myofibroblasty, lymfocyty, histiocyty, makrofágy a tiež hladké svalové vlákna ako mm. arrectores pillorum. Dermis má rôznu hrúbku, ktorá za normálnych okolností závisí od lokalizácie na tele. Najhrubšia je na stupajach nôh a na dlaniach.

Dermis je papilárna a retikulárna. Papilárna dermis je najbližšie k epidermis, leží vedľa epitelových výbežkov a obsahuje povrchový vaskulárny plexus. Dolnou vrstvou hraničí s retikulárnou dermis.

Retikulárna dermis leží medzi papilárnou dermis a podkožným tukom. Kolagénové vlákna, ktoré retikulárna dermis obsahuje, sú paralelne orientované s líniami štiepiteľnosti kože.

Kolagén

Kolagén je komplex proteínov syntetizovaný rôznymi bunkami, napr. fibroblastmi, myofibroblastmi, osteoblastmi, chondroblastmi, bunkami hladkej svaloviny, endotelovými bunkami a rôznymi epitelovými bunkami.

V súčasnosti je známych približne 13 rozličných antigénových typov. Kolagénové gény obsahuje viac ako 7 chromozómov. Syntézu kolagénu zabezpečuje asi 20 rôznych špecifických enzýmov. Základná molekula kolagénu je monomér tropokolagénu, ktorý má molekulovú hmotnosť približne 300 000 a pozostáva z troch reťazcov alfa (približne 1 000 aminokyselín s molekulovou hmotnosťou 95 000). Syntéza kolagénu závisí od produkcie nerozpustného prekursora, prokolagénu, ktorý je produkovaný v intercelulárnom prostredí a je degradovaný enzýmami do formy rozpustného dospelého proteínu. Prokolagén je syntetizovaný v ribozómoch a prechádza do cysterien ER.

Kolagén nie je homogénna entita, ale pozostáva z rôznych geneticky odlišných subtypov označovaných číslami 1–13 podľa morfológie, aminokyselinovej kompozície a fyzikálnych vlastností. Dermis obsahuje najmä kolagén typu 1 (85–90 %), typu 3 (8–11 %) a typu 5 (2–4 %). Hrubé zväzky retikulárneho kolagénu sú 1. typu, kým jemné fibrily (tiež známe ako retikulín) v papilárnej dermis sú 3. typu. Kolagén 4. typu je prítomný v lamina densa BM. Kolagén 5. typu je v celej dermis, ako aj v lamina lucida. Kolagén 6. typu obklopuje dermálne nervy a krvné cievy. Kolagén 7. typu sa zväčša nachádza v cievach.

Retikulárne vlákna

Retikulárne vlákna sa vyskytujú najmä okolo drobných krvných ciev, svalových vlákien, tukových buniek. Pod epitelom tvoria hustú sieť ako zložku bazálnej membrány. Majú úzky vzťah ku kolagénovým vláknam. Usudzuje sa, že retikulárne vlákna sú mladé, nezrelé kolagénové vlákna, ktoré sa usporiadaním a tinkčnými vlastnosťami líšia od kolagénových vlákien. Väčšina tinkčných metód neznázorní kolagénové a elastické vlákna. Na ich detekciu sa používajú

impregnačné metodiky na báze solí striebra (argyrofilné vlákna). V modifikácii Bielschowskeho metódy sa znázorňujú ako čierna sieť.

Elastické tkanivo

Elastické fibrily zabezpečujú retraktilnú vlastnosť kože. V normálnej dermis tvoria približne 2–4 % podielu tkaniva. Sú intímne spojené s kolagénom, ale pri farbení hematoxylínom – eozínom (HE) nie sú viditeľné. Ich štruktúra sa dá zviditeľniť špeciálnym farbením, napríklad orceínom. V papilárnej dermis sú elastické vlákna tenké, kým v retikulárnej dermis sú hrubšie a často orientované paralelne s kožným povrchom. Elastické vlákna sú syntetizované fibroblastmi a pravdepodobne aj hladkými svalovými bunkami.

Mikrocievny a okolité bunky

Povrchový (superficiálny) mikrovaskulárny plexus oddeľuje papilárnu dermis od retikulárnej dermis. Ide o dôležitú líniu, podľa ktorej sa diagnostikuje melanóm I. a II. hladiny. Tento plexus obsahuje aj postkapilárové venuly, ktoré sú významným terčom zápalových buniek adherujúcich k endotelovým bunkám pri kožných imunitných reakciách. Z tohto plexu vystupujú kľúčky kapilár, smerujúce do každej dermálnej papily, ktorú vyživujú až do blízkosti avaskulárnej epidermálnej vrstvy, živej difúziou. Superficiálny vaskulárny plexus leží v blízkosti senzitivných nervových zakončení zodpovedných aj za pruritus. Retikulárna dermis a subcutis sú oddelené horizontálnym plexom venúl a arteriál, nazývaným hlboký vaskulárny plexus. Tento plexus súvisí so superficiálnym plexom vertikálne orientovanými cievami. Cievky vyživujúce septá oddelených lobulov podkožného tuku komunikujú s cievami hlbokého vaskulárneho plexu.

Táto krvná sieť vytvára terminálny prúd pod povrchom tela. Okrem všeobecne známych fyziologických funkcií obsahuje krvná sieť a jej okolie súčasne aj celulárny systém „oznamujúci“ antigény, ktorý sa skladá z rôznych dermálne asociovaných imunologicky aktívnych bunkových populácií. Keďže na koži sa uskutočňuje kontakt vnútorného prostredia s antigénovými a mitogénovými zložkami vonkajšieho prostredia, má tento komplikovaný systém dôležitú obrannú úlohu. Jeho objasnenie presahuje rozsah tejto publikácie.

V pars papillaris sú ďalej početné fibroblasty, často rozvetvené, anastomozujúce, ktoré sú v retikulárnej vrstve málo početné a majú plochý tvar. Exprimujú vimentín, ktorý je v diferencovaných tkanivách proteínom stredných filamentov spojivového tkaniva. Keďže aj krvné elementy a endotelové bunky patria k dermis, reagujú na rôzne imunohistochemické metodiky, a to protilátky rozoznávajúce povrchové molekuly leukocytov zaradených do skupiny CD, ktoré sú označené poradovým číslom, ako aj iné, ktoré pomáhajú detegovať rôzne typy a vývinové štádiá lymfocytov, plazmocytov, histiocytov, ako aj endotelové markery a i.

Základná substancia

Základná substancia je prítomná všade vo všetkých tkanivách tela. Tvorí prostredie pre celulárne aj fibrilárne súčasti tkanív. Je zložená najmä z fibronektínu a z glykozaminoglykánov, ako je napr. kyselina hyalurónová, chondroitín-4-sulfát a dermatánsulfát. Tie sú syntetizované v koži fibroblastmi, hladkými svalovými bunkami a mastocytmí.

Základná substancia nie je ľahko detegovateľná rutinným HE okrem prípadov, keď jej je v tkanive veľké množstvo. Na demonštrovanie sa používajú špeciálne farbivá, napríklad alciánová modrá s primeraným pH a elektrolytovou koncentráciou.

Prehľad najčastejších prejavov kožných zmien

Pri diagnostike ochorení kože je nevyhnutné dokonalé ovládanie normálnej histológie, morfológie procesov všeobecnej a špeciálnej patológie, ako aj obrazu tých patologických reakcií, ktoré sú charakteristické pre kožu. Príčinou niektorých osobitých reakcií kože sú ich špeciálne funkcie.

Atrofia epidermis je takmer vždy numerická. Prejavuje sa zreteľným úbytkom rôznych vrstiev epidermis, najmä Malpighiho granulomatóznej vrstvy a vymiznutím interpapilárnych čapov. Dermoepitelová hranica sa vyhladí. Aj veľmi stenčená vrstva epidermis môže byť pokrytá zhrubnutou rohovou vrstvou. Atrofia môže byť výsledkom rôznych prekonaných zápalov, tlakov chorobných procesov v kóriu a pod. Patogeneticky ide takmer vždy o spomalenie regeneračnej aktivity epidermis.

Hyperkeratóza znamená rozšírenie rohovej vrstvy rôzneho stupňa a tvaru. Pri posudzovaní treba poznať miesto, z ktorého bola excízia odobraná. Stratum granulosum býva pod hyperkeratózou rozšírené, s výnimkou ichtiózy, keď je zúžené, alebo môže úplne chýbať. Ostatné vrstvy epidermis môžu byť normálne alebo rozšírené, príp. zúžené (napr. lupus erythematosus). Hyperkeratóza býva výsledkom najrozličnejších procesov. Diagnostický význam má spravidla iba v kombinácii s inými patologickými reakciami.

Parakeratóza sa podobá hyperkeratóze rozšírením rohovej vrstvy. Líši sa od nej prítomnosťou plochých čiarkovitých jadier zrohovatených epidermálnych buniek a chýbaním alebo atrofiou priliehajúceho stratum granulosum. Parakeratóza nebýva na celom povrchu chorobných zmien, ale zväčša len v určitých úsekoch, ako napríklad pri psoriáze. Medzi lamelami parakeratotickej vrstvy sú niekedy Munroove mikroabscesy. Ložiská parakeratózy môžu byť charakteristicky stĺpcovito usporiadané pri verruca vulgaris. Parakeratóza môže vzniknúť na podklade chronického edému epidermis a rozmanitých zápalových procesov.

Dyskeratóza je proces, pri ktorom predčasne a patologicky rohovatejú jednotlivé bunky alebo malé skupinky epidermálnych buniek. Hovorí sa o monocelulárnej keratinizácii. Prejavuje sa zmenou tvaru a sýtejšou eozinofiliou

postihnutých epidermálnych buniek a vznikom rozmanitých intraepidermálnych rohových útvarov. Najtypickejšia je dyskeratóza pri Darierovej chorobe.

Akantóza je rozšírenie epidermis, a to prevažne Malpighiho vrstvy. Postihuje epidermis v celej ploche alebo iba interpapilárne čapy. Často sa obidve formy kombinujú. Keď je zúžená epidermis nad dermálnymi papilami, ide o prejav vyskytujúci sa napr. pri psoriáze. Smer diagnostických úvah nemusí byť spoľahlivý, treba si však všímať typ akantózy: napr. pri psoriáze je „prstovitý“, pri lichen ruber „pílkovitý“, pri lupus erythematosus nepravidelný, striedajúci sa s atrofiou a pod. Akantózu môže sprevádzať rozšírenie stratum granulosum (hypergranulomatóza) alebo zúženie až vymiznutie tejto vrstvy, tiež s hyperkeratózou či parakeratózou. Môže byť aj v prípade, keď sú všetky ostatné vrstvy epidermis nepoškodené.

Spongióza alebo intercelulárny edém v epidermis sa prejavuje rozšírením intercelulárnych priestorov. Môže byť ložisková alebo difúzna a vyskytuje sa najmä v Malpighiho vrstve. Je dôležitým príznakom skupiny akútnych dermatóz.

Kavitárna alterácia je intracelulárny proces v oblasti epidermis. Morfológicky sa prejavuje tvorbou malej perinukleárnej vakuoly, ktorá vytláča deformované kosáčikovité jadro na perifériu. Jej synonymom je vakuolárna alebo hydropická degenerácia.

Kavitárna degenerácia označuje prejasnenie cytoplazmy buniek povrchových vrstiev epidermis, pričom jadro zostáva v centrálnej polohe. Jadro sa môže stať pyknotickým, karyorektickým i karyolytickým. V mikroskope sa takto zmenené bunky podobajú sieti. Vidieť to najmä v oblasti stratum granulosum a rohovej vrstvy. Kavitárna degenerácia je najvýraznejšia pri epidermodysplasia verruciformis, vyskytuje sa však aj pri verruca vulgaris.

Retikulárna degenerácia epidermálnych buniek je proces, pri ktorom intenzívny intracelulárny edém spôsobuje prasknutie epidermálnych buniek a ich rozplynutie sa, pričom bunkové steny zostanú zachované. Vznikne pritom multilokulárny pľuzgier, ktorého septá tvoria zvyšky bunkových stien. Táto zmena sa vyskytuje pri pľuzgiernatých vírusových ochoreniach, zriedkavejšie pri ekzémoch – dermatitídach.

Balónová degenerácia sa prejavuje nápadným zväčšením epidermálnych buniek. Ich plazma sa stáva najprv silno oxyfilnou a neskôr vodojasnou. Jadro býva vytlačené na perifériu a prekonáva degeneratívne zmeny. Balónovú degeneráciu sprevádza vymiznutie intercelulárnych tonofibríl, teda akantolýza.

Výsledkom balónovej degenerácie je pľuzgier. Proces je spolu s retikulárnou degeneráciou príznačný pre vírusové pľuzgiernaté afekcie.

Vakuolárna (hydropická, likvefakčná) degenerácia bazálnych buniek je proces, pri ktorom sa v takýchto bunkách zjavujú vakuoly, jadro sa zvrášťuje, bunky rozostupujú a neskôr zanikajú. Tak môže vzniknúť subepidermálny pľuzgier. Proces sa vyskytuje pri lichen ruber, lupus erythematosus, poikiloderma atroficans, melanosis Riehl, melanodermitis toxica, lichen sclerosus a incontinentia pigmenti. Charakter procesu nie je jednotný.

Akantolýza je degeneratívne uvoľnenie epidermálnych buniek z epitelového zväzku. Vzniká rozrušením intercelulárnych mostíkov. Výsledkom je intraepidermálna štrbina, resp. pľuzgier. Typickým ochorením, pri ktorom sa tento proces vyskytuje, je pemphigus. Býva tiež prítomná pri m. Hailey, m. Darieri a vírusových pľuzgiernatých afekciách.

Imigrácia alebo exocytóza je preniknutie zápalových elementov napr. do epidermis ako prejav zápalovej exsudácie. Akumulácia zápalových elementov formuje „absces“ epidermis.

Munroove „mikroabscesy“ sú drobné alebo väčšie skupinky leukocytov a ich fragmentov medzi lamelami parakeratotickej rohovej vrstvy. Časté sú pri psoriáze, ale môžu sa vyskytnúť aj pri iných ochoreniach, ako je seboroická dermatitída, parapsoriáza, neurodermatitída a pod.

Pustulky – intraepidermálne „abscesy“ sú väčšie dutinky v epidermis vyplnené leukocytárnym exsudátom. Sú bežným javom pri rozličných hnisavých procesoch. Zvyčajne ide o sekundárne zmenený pľuzgier.

Kogojove spongiformné pustulky sa od obyčajných pustúl líšia tým, že medzi nahromadenými leukocytmi a ich fragmentmi zostávajú viditeľné retikulárne usporiadané zvyšky buniek epidermis. Vyskytujú sa v skupine afekcií psoriasis pustulosa.

Pautrierov „mikroabsces“ je nesprávny výraz pre označenie intraepitelového nahromadenia skupín lymfocytov a často atypických histiocytov pri mycosis fungoides.

Pľuzgiere sú rozlične veľké, rozmanito utvárané a rôznym mechanizmom vznikajúce dutinky v rozličných vrstvách epidermis (subkorneálne, intraepidermálne, suprabazálne) alebo tesne pod ňou (subepidermálne). Vyplnené sú tkanivovým alebo zápalovým exsudátom.

Incontinentia pigmenti znamená vymiznutie melanínového pigmentu z

bazálnych buniek epidermis a jeho hromadenie v hornom kóriu, resp. v melanofóroch, alebo aj extracelulárne. Pôvod je vo vakuolárnej degenerácii bazálnych buniek epidermis. Inkontinencia sa preto vyskytuje pri všetkých ochoreniach s výraznejšou vakuolárnou degeneráciou.

Papilomatóza znamená výrazné predĺženie papíl kória. Tento proces často koreluje s akantózou interpapilárnych čapov, inokedy však prevláda tak, že epitel nad papilami dvíha nad úroveň okolia a povrch sa stáva bradavičnatým. Bežný príklad je verruca vulgaris. Papilomatóza sa často označuje nesprávne ako papilóm. Tento názov je správne vyhradený nádorovým afekciám, kde je jediným proliferujúcim elementom povrchový epitel.

Edém kória sa prejavuje roztlačením väzivových snopcov a slabšou farbitelnosťou, čo môže vyústiť až do vodojasnej priesvitnosti tkaniva. Edém je buď po celom kóriu, alebo (častejšie) v jeho horných úsekoch, najmä v papilách. Niekedy je edém prevažne perivaskulárne (napríklad pri žihľavke). V niektorých prípadoch edém spôsobuje alteráciu tkaniva, alebo je združený s alteráciou väziva, čo sa prejaví úplným zotrením jeho štruktúry.

Práca s bioptickým materiálom

Úspešné bioptické vyšetrenie kože je podmienené rozličnými faktormi. Ústrednou podmienkou je erudícia vyšetrujúceho diagnostika. Profesionálna zručnosť bioptika musí byť však podporená aj ďalšími podmienkami.

Conditiones sine qua non podľa pracovného postupu možno rozdeliť na dve základné skupiny: 1. tie, ktoré sa vykonávajú na klinických pracoviskách a 2. tie, ktoré sa vykonávajú na pôde histopatologických pracovísk.

Ad 1. Ide o správny výber najvhodnejšej časti s patologickým prejavom na histologické vyšetrenie, správnu techniku pri odbere materiálu a správny postup pri odosielaní materiálu.

Ad 2. Ide o správne technické spracovanie excízie, vhodne použité inštrumentárium, pokoj a čas na vyšetrenie, ako aj možnosť použitia špeciálnych postupov.

Výber miesta excízie

Výber miesta excízie spravidla závisí od ďalšieho spôsobu vyšetrovania lézie. Miesto sa vyberá podľa toho, či sa v ďalšom postupe vyžaduje klasické histologické vyšetrenie, alebo aj/alebo imunofluorescenčné vyšetrenie.

Najčastejším vyšetrením je histologické vyšetrenie. Odber materiálu a výber správneho miesta i štádia ochorenia patrí do kompetencie skúseného klinika. Zvyčajne sú na vyšetrenie vhodné úplne vyvinuté ochorenia s najmarkantnejšími prejavmi. Začínajúce sa a končiace štádiá ochorenia nebývajú charakteristické. Takéto štádiá ochorenia sa spravidla vyšetrujú pri zmenách dynamiky choroby, resp. pri posudzovaní liečebného efektu. V prípade výskytu zoskupených eflorescencií sa im dáva prednosť pred izolovanými. Vyberajú sa ložiská bez macerovaných častí, exkoriácií či vysoko navrstvených šupín a sekundárne neinfikované. Pluzgiere sa vyberajú celé a úplne čerstvé, relevantný nález je do 8 hodín od ich vzniku, najneskôr do 24 hodín. Z anulárnych prejavov sa vyberá časť okrajového lemu. Je vhodné vyhnúť sa fluktuujúcim hnisavým častiam. Pri

ochoreniach infiltrujúcich hlboké časti kože a sliznice treba viesť excíziu dostatočne hlboko, aby sa zachytilo zmenené tkanivo. Vred sa exciduje tak, aby sa zasiahla časť jeho okraja s kožou okolia, ako aj jeho spodina. Ak to nevyžadujú mimoriadne okolnosti, je nevyhnutné rešpektovať kozmetický efekt. Aj sliznicové ložiskové afekcie sa excidujú tak, aby sa odobral prechod medzi zdravou a postihnutou časťou. Odber materiálu na imunofluorescenčné vyhodnotenie sa vykonáva z periférnejších úsekov pľuzgiernatých lézií.

Technika odberu materiálu

Bioptický materiál z kože je najvhodnejšie odoberať klasickou chirurgickou cestou, pretože umožňuje hodnotiť rôzne úrovne excidovaného tkaniva (trojrozmerné vyšetrenie). Menšie excízie z kože možno odobrať priebojníkom, čo je rúrkovitý nástroj na jedno použitie, najlepšie s priemerom 4–6 mm. Tento postup sa používa pri drobnejších povrchových léziách. Cytologické postupy (dvojrozmerné vyšetrenie) sa využívajú pri cystických formách ochorenia, resp. pri exulcerovaných léziách.

Pri excíziách sa dodržiavajú zásady asepsy. Pri anestézii sa preferujú lokálne anestetiká bez vazokonstrikčnej zložky, pretože by rušila vyšetrenie stavu kapilár. Excidované tkanivo sa neinfiltruje anestetikom priamo, ale iba jeho okolie. Možno použiť zvodovú anestéziu. Excidujú sa všetky vrstvy kože. Jemným chirurgickým háčikom sa zachytí iba cíp okraja excidovaného tkaniva. Reže sa vždy ostrým skalpelom, nožnice sa nepoužívajú, aby sa materiál nepomliaždil. Materiál sa NIKDY nedelí na časti „pre kontrolu“ na inom histopatologickom pracovisku. V rozdelenej excízii nie sú totožné histologické zmeny, preto ani výsledná diagnóza z rôznych pracovísk nemusí byť podobná.

Postup pri zasielaní materiálu

Bioptický materiál sa musí dostať z klinických pracovísk do bioptického laboratória v takom stave, v akom bol z organizmu odobraný. Pri manipulácii sa nesmie poškodiť, a preto sa treba vyhýbať použitiu kovových inštrumentov, deleniu materiálu a násilnému vtláčaniu do tesných nádob. Najmenšie častice tkaniva sa vkladajú priamo do fixačného roztoku na hrote injekčnej ihly. Drobný

bioptický materiál z kože sa položí spodinou na podložku z filtračného papiera, pretože jednotlivé vrstvy tkaniva sa fixáciou nerovnako retrahujú. Pri manipulácii sa používa aj hrot injekčnej ihly. (Spracovanie materiálu na elektrónovomikroskopické a histochemické vyšetrenie je odlišné a je súčasťou kapitol postgraduálnych monografií.)

Bežný bioptický materiál sa premiestňuje anatomickou pinzetou, pričom sa excidované tkanivo drží za okraj. Operačné preparáty, napr. podkožné nádory, *in toto* sa vkladajú po uchopení obidvoma rukami do emitnej misky.

Na vyšetrenie treba zasielať kompletný materiál.

Tieto pravidlá sú vecou dohovoru medzi klinikom a erudovaným bioptikom. Orientácia topografie väčšieho operačného útvaru sa zlepši označovaním. Používa sa čierny tuš najmä pre nefixované tkanivá. Ligatúra šijacím materiálom je vhodná tak pre nefixované, ako aj fixované materiály.

Fixácia tkanív

Pod fixáciou sa rozumie jemný, dôkladný spôsob uchovávania tkanív, ktorý zabraňuje autolýze aj hnilobe. Umožňuje zachovať tkanivá v takom stave, v akom boli vybrané z tela. Čím kratší čas uplynie od exstirpácie po fixáciu, tým priaznivejšie sú možnosti bioptickej diagnostiky.

Fixačné roztoky prenikajú tkanivami pomerne pomaly. Fixačný roztok musí byť preto pripravený podľa predpisu, excízie treba doň vkladať čo najskôr po exstirpácii, pričom treba použiť dostatočne veľkú nádobu so širokým hrdlom (cca desaťnásobok fixačného roztoku v porovnaní s objemom bioptického materiálu) a zabezpečiť prístup fixačného roztoku ku všetkým stranám fixovaného tkaniva (na dno sa zvyčajne ukladá niekoľko vrstiev gázy, aby sa naň excízia neprilepila). Predstavám o ideálnom univerzálnom fixačnom roztoku na každodenné použitie pre klinické i patologické pracoviská sa približuje formalín (formol). Do predaja sa dostáva jeho 40 % roztok. Riedením 1 dielu formolu s 9 dielmi vodovodnej vody sa pripraví 10 % formol, t. j. 4 % formaldehyd. V praxi je vhodné využívať tzv. tlmený formol. Je to 10 % formol tlmený fosfátovým tlmivým roztokom. Výnimočne možno použiť aj koncentrovanejší roztok – 10 % formaldehyd (1 diel formolu a 3 diely vody).

Fixácia bežných excízií tkanív vo formole sa dokončí po 1–2 dňoch, pri ideálnej hrúbke tkaniva asi 5 mm. Okrem formolu sa niekedy využívajú aj iné fixačné

prostriedky, ako je absolútny alkohol, acetón, sublimát, kyselina pikrová, kyselina chrómová, kyselina osmičelá, ľadová kyselina octová a iné. Tieto látky sa spravidla spolu kombinujú, aby vytvorili fixačné zmesi najvhodnejšie na uchovanie vyšetrovaných štruktúr. Medzi známejšie fixačné zmesi patrí Bakerov kalciový formol, Carnoyova tekutina, Zenkerova tekutina, Hellyho tekutina, Bouinov pikroformol atď.

Na špeciálne účely sa používajú osobité postupy. Niektoré histochemické či imunofluorescenčné metódy, dôkaz tukov a príprava peroperačných preparátov vyžadujú fixáciu rýchlym zmrazením pri nízkych teplotách a rezanie v kryostate alebo prípravu preparátov z lyofylizovaného (v mraze vysušeného) materiálu.

Osobitú pozornosť si zasluhuje občas nesprávne použitý fyziologický roztok. Fyziologický roztok materiál nefixuje. Tkanivá sa v ňom po krátkom čase zhehodnocujú. Voda poškodzuje jemné štruktúry buniek, čo spôsobuje problémy pri mikroskopickom hodnotení tkanív.

Bioptický materiál v nefixovanom stave možno na vyšetrenie zasielať iba v zdravotníckych zariadeniach s vlastným, rýchlo dostupným oddelením patológie. Zoznam materiálu, ktorý sa zasiela v nefixovanom stave, ako aj detaily transportu určuje patológ.

Transportné (tzv. Michelovo) médium (Woollons et al., 1999) sa používa na určovanie materiálu pre imunofluorescenčné, prietokovo-cytometrické, molekulové a genetické vyšetrenie tkaniva.

Spracovanie a archivácia tkaniva odobraného na bioptické vyšetrenie: fixovaný versus nefixovaný materiál – výhody a nevýhody

Správne spracovanie materiálu odobraného na bioptické vyšetrenie je v centre pozornosti správnej biptickej diagnostiky. Tá nie je možná v suboptimálne spracovanom tkanive. Fixácia každého tkaniva vrátane excízií z kože vo fixatíve (najčastejšie formalínovom) s na to nadväzujúcimi histologickými vyšetreniami bola v 70. a 80. rokoch 20. storočia na niektorých pracoviskách patológie vystriedaná požiadavkou na dodávanie nefixovaného tkaniva. Bolo to najmä v tých prípadoch, keď klinikom suponovaná diagnóza predpokladala vyšetrit' dôkaz niektorých enzýmov (KF, NE, ANAE a pod.) v kryorezoch. Rozvoj

imunohistochemickej diagnostiky aplikovateľnej aj vo formalínom fixovanom a v parafíne zaliatom tkanive viedol k ústupu tejto požiadavky. V priebehu 90. rokov 20. storočia nastala postupne implementácia nových technológií, a to prietokovo-cytometrickej, resp. molekulovobiologickej a genetickej analýze bioptického materiálu. Z tohto dôvodu sa vynorila otázka, či ma patológ vyžadovať dodanie fixovaného, alebo nefixovaného materiálu. Okrem toho dnes k tomu pribudli ďalšie otázky, ktoré sa viažu na diskusiu o zriadení nádorovej „banky“ na archivovanie nefixovaného materiálu (Galbavý, 2007).

O uskladnení bioptického materiálu možno povedať toto:

a) Prioritou každej bioptickej diagnostiky je pravidlo, že vždy musí mať prednosť adekvátne vyšetrenie dostatočného množstva tkaniva po štandardnej (najčastejšie formalínovej) fixácii, a až po zabezpečení tejto požiadavky možno uvažovať o ďalších postupoch.

b) V prípade veľkej vzdialenosti medzi klinickými ambulantnými alebo posteľovými zariadeniami, v ktorých sa odoberá materiál na biopsiu, a miestnym pracoviskom patológie, keď hrozí autolytické poškodenie, treba tkanivo bezprostredne po odbere vložiť do fixatíva. To isté platí aj pre zariadenia, ktoré odosielajú exstirpované tkanivo poštou alebo inou dopravou, alebo pre pracoviská patológie, ktoré nemajú suplementárne laboratória genetických analýz ani príslušnú technologickú výbavu na zmrazovanie tkaniva na požadovanej úrovni – 70 °C v „banke“.

c) Prípadné dodanie nefixovaného materiálu (zabaleného do gázy navlhčenej fyziologickým roztokom, nie ponoreného do fyziologického roztoku!) musí byť vopred dohovorené s pracoviskom patológie ad hoc alebo musí byť dohovorený vopred dohodnutý algoritmus postupu, aby sa zabránilo eventuálnemu znehodnoteniu tkaniva odobraného na bioptické vyšetrenie. Rozhodnutie o rozdelení materiálu na časť určenú na fixáciu a na časť na iné analýzy musí byť vždy v rukách zodpovedného patológa alebo po dohode povereného klinického pracovníka.

Obaja potom preberajú zodpovednosť za ďalšie adekvátne spracovanie biopsie podľa existujúcich štandardov a okrem vlastných bioptických analýz v spolupráci s ďalšími spolupracovníkmi následne zabezpečujú:

- kvalitnú fixáciu,
- zhotovenie vzoriek na analýzu s použitím interfázovej fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH),

- odber a spracovanie tkaniva na prípadné prietokovo-cytometrické vyšetrenie,
- prípadnú izoláciu nukleových kyselín z natívneho materiálu a ďalšie vyšetrenia pomocou genetických a molekulovobiologických metód v laboratóriách patológie,
- prípadný odber a archiváciu tkaniva v hlbokomraziacom zariadení,
- ak pracovisko patológie nedisponuje potrebným laboratórnym suplementom, treba dohodnúť spoluprácu s pracoviskom, ktoré takéto možnosti má,
- zvyšné – v analýzach nespotrebované – formalínom fixované tkanivo alebo nespotrebované parafrínové rezy sa musia uskladniť až do skončenia vyšetrenia daného prípadu,
- legislatívne nedokonale doriešenou otázkou, ktorá súvisí s kapacitou pracovísk, je otázka času archivácie mikroskopických preparátov a parafrínových bločkov. Niektoré postupy odporúčajú, najmä pri nádorových diagnózach, archivovať zafarbené preparáty minimálne 10 rokov a bločky 30 rokov (Plank, 2008).

Opatrenia zabráňujúce zámene bioptického materiálu

Na klinických pracoviskách s väčšou operačnou či endoskopickou prevádzkou môže nastať zámena materiálu, čo môže zapríčiniť závažné zanedbanie zásad a postupov práce. Zámena sa môže týkať buď jedného pacienta, keď sa mu odoberie naraz viac vzoriek, alebo sa môže zameniť materiál od dvoch pacientov operovaných v ten istý deň. Takejto nepríjemnej situácii možno predísť tým, že sa všetky práce súvisiace s manipuláciou s materiálom určeným na vyšetrenie vykonávajú pri plnom sústreďení, keď sa technické pomôcky pripravujú už pred operačným výkonom a precízne sa dodržiava poradie pracovných úkonov: bioptický materiál sa vkladá do neoznačenej nádoby, ihneď po vložení materiálu do nádoby sa napíšu na štítok identifikačné údaje, ako aj poradové číslo vzorky. Dbá sa na to, aby sa štítok neodlepil a aby údaje zostali čitateľné.

Pri preprave sa nesmie zabúdať na etickú a estetickú stránku transportu.

Sprievodný list k zásielke bioptického materiálu

Bioptická sprievodka je, žiaľ, najčastejšie jedinou formou spolupráce klinika s patológom v biopsii. Aj z tohto dôvodu je potrebné, aby boli všetky vyznačené rubriky sprievodky starostlivo vyplnené. V zásade sa treba zamerať na nasledujúce informácie:

- Meno pacienta napísať tak, ako je uvedené v občianskom preukaze, v prípade zahraničného občana v pase.
 - Vek sa uvádza presným dátumom narodenia.
 - Vždy sa uvádza rodné číslo a číslo poisťovne.
 - Adresa (mesto, ulica a číslo domu) môže pomôcť vypátrať predchádzajúci nález i pri skomolení mena.
 - Treba uviesť (ak existuje) číslo predchádzajúceho bioptického vyšetrenia a čas začatia ochorenia.
 - Klinické a laboratórne údaje je vhodné uviesť v takom rozsahu, ktorý zodpovedá diagnostickému významu prípadu, rozmeru a počtu exstirpovaného materiálu.
 - Treba zaznamenať anamnestické údaje vo vzťahu k terajšiemu ochoreniu, najvýznamnejšie objektívne nálezy a najzávažnejšie liečebné procedúry.
- V každom prípade je nevyhnutný názor ošetrojúceho lekára vyjadrený diagnózou, resp. indikáciou odberu. Na záver treba uviesť požiadavky ošetrojúceho lekára na patológa v diagnostike.

Význam klinických informácií pre exaktné posúdenie bioptického nálezu

Úspešné diagnostické vyšetrenie bioptického materiálu podmieňujú mnohé faktory. Ústrednou podmienkou je odborná erudícia patológa. Profesionálnu zručnosť bioptika musí však podporiť aj splnenie viacerých podmienok. *Conditiones sine qua non* možno rozdeliť na dve základné skupiny: tie, ktoré sa vykonávajú na klinických pracoviskách (ide o správny odber najvhodnejšej časti s patologickým prejavom na histologické vyšetrenie, správnu techniku pri odbere materiálu a správny postup pri odosielaní materiálu), a tie, ktoré sa vykonávajú na

pôde histopatologických pracovísk – ide o správne technické spracovanie excízie, vhodné a vhodne použité inštrumentárium, pokoj a čas na vyšetrenie, ako aj možnosť použitia špeciálnych (niekedy veľmi zložitých a finančne nákladných) postupov.

Erudovaný klinik, ktorý v praxi používa správnu techniku odberu materiálu, dodržiava dohodnutý postup pri jeho zasielaní na diagnostické pracovisko, vie správne využívať spektrum fixačných postupov na uchovanie tkanív, ako aj dodržiava opatrenia zabráňujúce zámene bioptického materiálu, môže od bioptika očakávať jednoznačný diagnostický záver.

Problémom ostáva už iba zdanlivo jednoduchá činnosť a tou je vyplnenie sprievodného listu k zásielke bioptického materiálu. Bioptická sprievodka (či už papierová, alebo elektronická) je na prevažnej väčšine pracovísk, žiaľ, najčastejšie jedinou formou spolupráce klinika s patológom. Aj z tohto dôvodu je potrebné, aby boli všetky vyznačené rubriky sprievodky starostlivo vyplnené. V zásade sa treba zamerať na nasledujúce informácie:

Odosielateľ: Vypísanie zariadenia a oddelenia, kde sa výkon diagnostikoval a vykonal, s adresou a nákladovým strediskom, zaručuje možnosť presného odoslania diagnostického nálezu pracovisku a možnosť následného zúčtovania výkonu. Ak sa na jednom klinickom pracovisku diagnostikuje, ale chirurgický výkon sa realizuje na ďalšom pracovisku, je vhodné uviesť obidve pracoviská (výsledky môžu byť na ne zaslané bez nevyhnutnosti zhotovovať ďalšie vyžiadané kópie). Ideálne je, keď sprievodku vyplní ošetrojúci lekár, a nie chirurg z údajov na sprievodnom „výmennom“ listku.

Meno pacienta a ďalšie údaje: Vyplniť meno pacienta nerobí nikomu problém. Problémy s evidenciou a opätovné vyhľadávanie údajov v registri môžu spôsobiť nesprávne napísané cudzokrajné mená alebo mená typu „Jozef Ferko“, z ktorých nie je jasné, ktoré je krstné meno a ktoré priezvisko. Odporúča sa akýmkoľvek spôsobom zvýrazniť priezvisko. Registrácia na pracoviskách patologickej anatómie je spravidla podľa abecedného zoznamu priezvisk. Rodné číslo pacienta a jeho poisťovňa niekedy v údajoch chýbajú. Pre dokumentačnú pracovníčku to vždy znamená zložitú a zdĺhavú pátranie po týchto údajoch. V prípade neúspechu v hľadaní znáša finančnú stratu bioptické pracovisko.

Vek pacienta: Údaj o rodnom čísle je dôležitý ako informácia pre poisťovňu potrebná na preplatenie výkonov. Pre diagnostikujúceho patológa, ktorý pacienta nevidí a diagnózu stanovuje iba na základe „kúska excízie“, je vek pacienta

nevyhnutným údajom. Existuje množstvo ochorení nádorového či nenádorového pôvodu, ktoré sa takmer výlučne vyskytujú v určitej vekovej skupine. Ako príklad možno uviesť incontinentio pigmenty novorodeneckého veku či seboroickú veruku, epitelové malígne nádory kože (spinocelulárny karcinóm či bazalióm) v pokročilom veku.

Adresa pacienta: Adresa pacienta sa môže zdať klinikovi nepodstatným údajom pre bioptiku. Aktuálna je však u pacientov s rovnakými menami a chybné uvedenými či niekedy aj rovnakými rodnými číslami. Je nevyhnutná v prípade žiadosti o opätovné pozvanie pacienta na ďalšie vyšetrenie, ak nenastane zhoda diagnóz a sú potrebné ďalšie vyšetrenia pacienta.

Predchádzajúce bioptické vyšetrenia: Riadok s týmto údajom najčastejšie zostáva prázdny. A pritom v algoritme povinností patológa ide o závažnú absenciu informácie. Úlohou patológa nie je len stanoviť diagnózu, ale pomerne často aj určiť dynamiku zmien patologického obrazu napríklad po celkovej alebo lokálnej terapii. Býva to napríklad pri systémovej terapii ťažkých chronických dermatóz, ako aj pri zložitých terapeutických postupoch lymfoproliferatívnych ochorení, recidivujúcich nádorových procesoch, metastázach a pod. V tejto rubrike by sa podľa možností mali uvádzať aj všetky doteraz vykonané histopatologické vyšetrenia pacienta i bez aktuálnej kauzálnej súvislosti. Patológovia navzájom často konzultujú nálezy s inými pracoviskami. Preto treba uviesť údaje o histopatologickom vyšetrení a jeho číslo aj v prípade, keď bol pacient vyšetrený na inom pracovisku.

Predmet vyšetrenia: O údajoch uvádzaných pri vyplňovaní tejto rubriky sa tradujú celé historky. Neprekonateľný je zápis, dávnejšie uvedený klinikom z nemenovaného pracoviska, ktorý do tejto rubriky napísal „koža z vojaka“. Aj v súčasnosti sa vyplňuje nedbalo, napríklad vo veľkej časti bioptických sprievodiek sa uvedie predmet vyšetrenia – „tumor“, „lézia“ alebo „patologické ložisko“. Nedostatočné údaje o predmete vyšetrenia zaťažuje patológa stratou času na študovanie a v konečnom následku spôsobuje použitie redundantných vyšetrovacích metód a nakoniec aj predĺženie času určeného na definitívnu diagnózu, čo môže poškodiť pacienta. Významným údajom je lokalizácia lézie. Určitou pomôckou, napríklad pre diagnózu morfeaformného (invazívneho) bazocelulárneho karcinómu, je spresnenie lokalizácie exulcerujúceho nádoru v oblasti kože mihalníc, spánkovej oblasti a pod. Pritom požadovaná (a klinikmi

iba málo uvádzaná) T-kódová klasifikácia má dosť numerických symbolov na bližšiu špecifikáciu lokalizácie.

Grafické znázornenie lézie je tým najjednoduchším a niekedy najvýstižnejším údajom o mieste, z ktorého sa excízia odobrala. Nie je potrebný „umelecký výkon“, stačí načrtnúť pomery v bezprostrednej blízkosti a miesto odobratia excízie, či už bolo vykonané z periférie lézie, alebo jej centra. Tento spôsob je uľahčením najmä pre klinikov s menšou verbálnou schopnosťou.

Klinický priebeh, terapia, ožarovanie a klinická diagnóza: „Tu tváre v. s. neo“ je príkladom nevhodného vyplnenia tejto rubriky. V záujme rýchlej a presnej diagnózy je podstatné uvádzať opis prvých príznakov, ich zmeny a čas trvania ochorenia. Biopticky veľmi podobné lézie benígnu keratoakantóm versus spinocelulárny karcinóm sa odlišujú rýchlosťou rastu. Kým keratoakantóm rastie rýchlo (týždne, mesiace), spinocelulárny karcinóm sa vyvíja dlhší čas. Iným príkladom je pyogénny granulóm a kapilárny hemangióm. Podobne významný je aj údaj, či existovala a aký mala vzhľad predchádzajúca lézia (dysplastický névus versus radiálne sa šíriaci malígny melanóm). Pri excíziách z hlbších tkanív je potrebný aj údaj o súvislosti nádoru s okolitými anatomickými štruktúrami. Lézie periférnych nervových štruktúr sa napríklad v rámci diferenciálnej diagnostiky v skupine nádorov z mäkkých tkanív jednoznačne potvrdzujú najmä pri makroskopicky zistenej súvislosti s nervom.

Terapia často mení vzhľad patologickej lézie. Bez potrebnej informácie patológ zvyčajne opisuje „veľmi chudobné zápalové a proliferatívne procesy“, napríklad pri dermatózach. Jednoznačne však posúdi prítomnosť atrofie kože, ak má údaj o tom, že sa dlhodobo aplikovali kortikosteroidové externá. Úspešne pokračujúca cytostatická terapia zvyčajne spôsobí výraznú nekrotizáciu proliferujúcich buniek, čo môže bioptik interpretovať ako „rozsiahle nekrózy v nádore“, čo v iných prípadoch znamená vyšší stupeň malignity nádoru. Ožarovanie tkaniva mení najmä charakter väziva. Klinická diagnóza by nemala chýbať, aj keď sa materiál na biopsiu posiela práve vtedy, keď obraz ochorenia nie je jednoznačný. Vhodnejšie je uviesť aspoň spektrum možných makroskopických diagnóz ako nijakú.

O fixácii materiálu sa hovorí v inej kapitole.

Detaily, ako je dátum odoslania, ktorý sa na pracoviskách patológie dopĺňa o dátum prijatia a meno s podpisom lekára zodpovedného za vyplnenie sprievodky, sú dôležité tak pre ďalší kontakt klinika a bioptika, ako aj pre možné súdne dohry

pri nezrovnalostiach obsahu či formy dokumentácie. (Adamicová, Fetisovová, 2003)

Preberanie materiálu

Bežnú operačnú biopsiu sanitári donesú na oddelenie patológie v určených prijímacích hodinách. Materiál aj čitateľne vypísaný bioptický lístok ešte raz prekontrolujú so zodpovednou pracovníčkou patológie a prevzatie materiálu si ňou nechajú podpísať do príslušného zošita.

Ďalšie spracovanie materiálu je vo výlučnej kompetencii pracovníkov patológie. Poverená laborantka prideli materiálu bioptické číslo, ktoré výrazne zapíše na bioptický sprievodný lístok. Nacionálne, číslo a klinické údaje z bioptického lístka sa prepisujú do počítača. Napriek dokonalej počítačovej technike sa odporúča prax, zavedená na martinskej patológii – zapisovanie údajov z príjmu materiálu do osobitnej bioptickej knihy.

Stručný postup pri histologickom spracovaní excízií kože

Po dokonalom fixovaní sa materiál exciduje, to znamená, že sa z operačne získaného materiálu odoberú časti, ktoré reprezentujú ochorenie uvedené na bioptickom lístku, ako aj všetky makroskopicky zmenené časti materiálu. Excidujúci lekár sa usiluje zhotoviť kolmý rez, zachytávajúci tak okrajové, ako aj typické časti lézie, ktorých veľkosť by nemala presahovať rozmery 1,5 x 2 x 0,5 cm, v prípade väčšej lézie ich odoberie niekoľko. „Punch“ biopsie kože sa materiál spracúva kompletne, úplne celý. Nádory sa odoberajú podobne, v závislosti od ich veľkosti. Údaje o tom, či bol materiál excidovaný kompletne, alebo vo viacerých bločkoch, sa musí zaznamenať na sprievodný bioptický lístok spolu s makroskopickým opisom lézie. Zvyškový materiál sa uskladňuje v pôvodných označených nádobách, ktoré sa dobre uzatvoria až dovtedy, kým patológ neurčí definitívnu diagnózu.

Príprava materiálu na rezanie tkanivových bločkov

Zalievanie excidovaného materiálu

Fixované tkanivo nemožno optimálne narezať bez ďalšej úpravy. Preto sa excidované bločky „zalievajú“. Na zalievanie sa používajú rozličné médiá, napr. parafín, celoidín, médiá rozpustné vo vode (želatína, celodal) alebo vosky rozpustné vo vode. Najpoužívanejším médiom je stále parafín. Pre potreby elektrónovej mikroskopie sa zalieva materiál do iných médií, ako je napr. Epon, Durcupan a iné.

Princíp zalievania do parafínu

Parafín presýti odvodnené tkanivo a vyplní v ňom všetky mikroskopické štrbinky tak, že potom možno tkanivo krájať na tenké rezy s hrúbkou niekoľko tisícín milimetra. Do parafínu však nemožno zalievať tkanivá, v ktorých sa majú dokázať lipidy. Tieto látky sa extrahujú použitými organickými rozpúšťadlami. Lipidy sa dokazujú v zmrazenom materiáli. Aj na zalievanie tuhých tkanív (napr. kosť v mäkkých tkanivách) sa využíva odolnejšia látka, napr. celoidín.

Zalievanie do parafínu prebieha v niekoľkých etapách:

- odvodnenie tkaniva,
- presýtenie tkaniva tekutinou rozpúšťajúcou parafín,
- presýtenie tkaniva parafínom,
- vlastné zaliatie.

Odvodnenie tkaniva, jeho presýtenie tekutinou rozpúšťajúcou parafín a presýtenie parafínom sa dnes vykonáva automaticky v programovateľných prístrojoch (autotechnikon). Autotechnikon má 12 nádob. V prvej je formalín na dofixovanie materiálu. V druhej až piatej sú alkoholy s rozličnou koncentráciou – od slabšej po absolútnu. V šiestej a siedmej nádobe je acetón (v minulosti sa používal benzén, ktorý bol pre kancerogénne vlastnosti vylúčený z postupu). Ďalšie tri nádoby obsahujú Neoclear (v minulosti xylén, vyradený z toho istého

dôvodu ako benzén). Posledné dve nádoby obsahujú riedky teplý parafín. Kým alkoholy slúžia na odvodnenie, acetón a Neoclear po odvodnení pripravujú tkanivá na dôkladné presýtenie parafínom. Celý proces v autotechnikone trvá približne 12 hodín.

Vlastné zaliatie sa robí parafínom, a to buď ručne, alebo pomocou špeciálneho zalievacieho prístroja. Materiál zaliaty do parafínu (tzv. bločku) sa schladí. Bloček je pripravený na rezanie.

Rezanie

Z bločkov sa pripravujú tenké histologické rezy (hrúbka najčastejšie 4-6 μm). Bločky sa režu na špeciálnych prístrojoch – mikrotómoch. Podľa konštrukcie môžu byť sánkové, rotačné a zmrazovacie. Ústrednou časťou prístroja je mikrotómový nôž, ktorý býva zhotovený z kvalitnej ocele, príp. sa používajú žiletky namontované v špeciálnom držiaku. Pre elektrónovú mikroskopiu sa ultratenké rezy zhotovujú skleným nožom. Rovnako dôležitou súčasťou mikrotómu je aj mikroskrutka, pomocou ktorej sa dosahuje požadovaná tenkosť rezu. Dnes sú mikrotómy rozličné, aj ovládané počítačovou technikou. Práca erudovanej laborantky je však stále pri kvalitnom spracovaní excidovaného materiálu nezastupiteľná.

Po správnom narezaní tkaniva v bločku sa rez preniesie na zohriate podložné sklíčko s lepiacim, najčastejšie želatínovým roztokom. Parafínové tkanivové rezy sa teplom narovnajú a roztokom želatíny prilepia na podložné sklíčko. Potom sa rezy ukladajú do formaldehydových pár na koaguláciu želatíny (asi 1 h v termostate) a nasleduje proces odparafínovania rezov, ktoré sa robí v dvoch radoch Neoclearu a v troch radoch alkoholu so zostupnou koncentráciou. Odparafínovaný rez sa tým pripraví na farbenie.

Treba zdôrazniť, že počas celého postupu spracovania materiálu treba starostlivo kontrolovať príslušné bioptické číslo, ktoré bolo materiálu pridelené pri jeho preberaní z rúk sanitára. To sa opakovane prepisuje na všetky prostriedky, v ktorých sa materiál spracúva v jednotlivých krokoch. Na podložné sklíčko sa bioptické číslo vybrúsi alebo vyreže diamantom, aby sa v používaných roztokoch nezmylo.

Farbenie

Nezafarbené tkanivové rezy sa dajú pozorovať len špeciálnymi optickými prístrojmi, ako je mikroskop s fázovým kontrastom. Pri pozorovaní nezafarbených preparátov vo svetelnom mikroskope sa nerozoznávajú jednotlivé tkanivové zložky, lebo sa navzájom nelíšia lomivosťou svetla. Preto sa rezy farbía vhodnými farbivami, pričom sa využíva to, že rozličné súčasti tkanív a buniek viažu rôzne farbivá, takže sa dajú v mikroskope zreteľne odlíšiť.

Existuje veľké množstvo farbiacich metód, z ktorých sa u nás najčastejšie používa metóda farbenia hematoxylínom a eozínom. Hematoxylínom sa zafarbí na modrofialovo (bazofilne) najmä jadrá a menej iné bazofilné súčasti plazmy, tiež základná hmota chrupky, vápno, niektoré grampozitívne baktérie atď. Eozínom sa zafarbí na ružovočerveno acidofilné (eozinofilné) súčasti plazmy, kolagénové vlákna, svalové vlákna, hyalín, amyloid, fibrín, fibrinoid a iné.

Medzi ďalšie najpoužívanéjšie farbenia patrí napríklad farbenie podľa van Giesona a trichrómom podľa Massona. Tieto farbenia špeciálne farbí kolagén, takže sa zreteľne odlišuje od fibrínu, fibrinoidu a amyloidu. Malloryho fosfovolfrámový hematoxylín sa používa špeciálne na farbenie fibrínu a mitochondrií. V Ústave patologickej anatómie JLF UK a MFN v Martine sa používajú podľa potreby aj ďalšie špeciálne farbiace metódy. Mnohé z nich sú vlastnou modifikáciou pracoviska.

Podmienky správnej diagnózy

Ak sa zachovajú základné podmienky správneho odberu, uchovania a spracovania materiálu, možno vo veľkej väčšine prípadov urobiť celkom jednoznačne diagnózu patologického procesu zachyteného v excízii. Len v malom množstve prípadov kožných ochorení bývajú histopatologické zmeny necharakteristické, takže sa dá stanoviť iba pravdepodobná alebo rámcová diagnóza (napr. nešpecifická dermatitída, exulcerovaná sliznica a pod.).

V niektorých prípadoch sa podarí stanoviť diagnózu skoro na prvý pohľad, čo zvädza k povrchnému prezretiu preparátu. Táto tzv. blesková diagnóza môže byť v mnohých prípadoch správna, no práve tie prípady, v ktorých sa ukáže ako

nesprávna, bezpodmienečne nútia k tomu, aby sa každý preparát pozorne prezrel a urobil sa záver až potom, keď sa dôkladne zhodnotia všetky chorobné zmeny, ktoré sa zistia v preparáte, a keď sa zoberú do úvahy všetky dôležité klinické údaje týkajúce sa chorobného procesu. Nakoniec treba pripomenúť, že dôkladné ovládanie morfológie prípadných technických a metodických artefaktov pri spracúvaní materiálu musí byť pre erudovaného bioptika samozrejmosťou.

Použitie histochemických, imunofluorescenčných a imunohistochemických metód v dermatohistopatológii

Histochemické metódy

Histochemické metódy umožňujú chemické dokazovanie látok tukového, sacharidového a bielkovinového charakteru, ako aj kovov a minerálnych látok priamo v bunkách alebo v medzibunkovej hmote. Využívajú špecifickú chemickú reakciu medzi dokazovanou látkou v tkanive a skúmadlom, ktoré sa vo forme roztoku aplikuje na rez. Charakteristickou vlastnosťou histochemických reakcií je, že sa pri nich tvorí farebný produkt, ktorý možno mikroskopicky pozorovať. Histochemické reakcie umožňujú látku podľa farby nielen chemicky identifikovať, ale aj presne lokalizovať a podľa intenzity zafarbenia odhadnúť jej množstvo.

Metóda	Určovaná štruktúra	Ochorenie
PAS (periodic acid – Schiff)	- glykogén v bunkách (pri diastáze zovej senzitivite) - kyslé mukopolysacharidy v základnej hmote - plesne - bazálna membrána (zhrubnutie)	- jasnobunkové nádory - granuloma annulare - dermatofytózy - lupus erythematosus
alcianová modrá (pH 2,5) toluidínová modrá (pH 7,0) podľa Giemsa a toluidínová modrá	- kyslé mukopolysacharidy - metachromatické cytoplazmatické granuly	- dermálna mucinóza - skleredém - urticaria pigmentosa
Olejová červená - O Massonov trichróm Verlhoffova van Giessonova Fontanova - Massonova	- lipidy (zmrazené rezy) - kolagén - elastín - melanín	- sebaceózný karcinóm - sklerodermia - pseudoxantoma elasticum - makulárna hypo- a hyperpigmentácia
methenamínová striebriaca metóda	- plesne - Donovanove telieska	- povrchové a hlboké mykózy - granuloma inquinale
konžská červená	- amyloid	- makulárny amyloid, systémová amyloidóza

Z diagnostického hľadiska je význam histochemických metód obmedzený. Tieto reakcie sledujú totiž zväčša iba zlomok nešpecifického bunkového metabolizmu. Všeobecne sa histochemické metódy využívajú na dôkaz anorganických substancií (napr. železo, kalcium a striebro), polysacharidov, mukopolysacharidov, mastocytov, lipidov, extracelulárnych štruktúr, mikroorganizmov a niektorých enzýmov. Väčšina histochemických postupov využíva materiál fixovaný formalínom, parafínové bločky a zmrazené rezy.

V tabuľke na strane 46 sú uvedené niektoré častejšie využívané histochemické metódy z našej praxe, štruktúry, ktoré sa identifikujú, a niektoré ochorenia, ktoré sú reprezentatívne pre nález danej histochemickej pozitivity.

Imunofluorescenčné metódy

Od roku 1950, keď Coons et al. opísali základné princípy imunofluorescenčných metód (IF), dosiahli tieto metodiky vysokú úroveň. Fluorescenčné techniky využívajú vlastnosti niektorých molekúl absorbovať svetlo s určitou vlnovou dĺžkou a emitovať žiarenie s väčšou vlnovou dĺžkou, ako absorbovali. Ak sa tieto látky, nazývané fluorofóry, osvetlia žiarením s ich absorpčnou vlnovou dĺžkou a pozorujú sa cez filtre, ktoré prepúšťajú iba emitované svetlo, na tmavom pozadí sa zjaví žiarenie. Pozorovanie preparátov metódami IF umožňuje špeciálny fluorescenčný mikroskop, ktorý má zvyčajne ortuťovú výbojku a sústavu filtrov. Metódy IF využívajú vlastnosti protilátok a fluorofórov. Ak sa na molekulu protilátky kovalentne naviaže fluorofór tak, že sa jej aktivita nezmení, získa sa veľmi účinná možnosť sledovania distribúcie jedného proteínu (resp. jednej antigénovej determinanty) v rámci jedného tkaniva alebo na úrovni jednej bunky. Medzi najčastejšie využívaný fluorofór patrí fluoresceín (emitujúci zelenú fluorescenciu) a rodamín (emitujúci červenú fluorescenciu). V súčasnosti sa komerčne ponúka viac rôznych fluorofórov.

Imunofluorescenčné metódy sa delia na nepriame a priame. Kým nepriamymi metódami sa dokazuje titer cirkulujúcich imunoglobulínov v sére pacienta, priamymi metódami (PIF) sa vizualizujú tkanivové depozity viazaných bielkovín priamo v bioptickom materiáli. V dermatológii ide zväčša o miesto morfy alebo jej okolia. Pri priamej metóde sa fluorofór priamo konjuguje s protilátkou žiadanej špecifickosti. Nepriama metóda je postup, pri ktorom sa preparát najprv inkubuje s primárnou neoznačenou protilátkou a potom sa táto protilátka viazaná na antigén

deteguje druhou protilátkou (anti-Ig) konjugovanou s fluorofórom. Výhodou tejto metódy v porovnaní s priamou metódou je to, že jednu konjugovanú protilátku možno použiť na detekciu viacerých antigénov.

Na trhu je v súčasnosti k dispozícii celý rad označených protilátok proti Ig rôznych živočíšnych druhov a rôznych tried. Na dôkaz špecifických protilátok u pacienta sa používa ešte iná, tzv. sendvičová metóda, čo je modifikovaná nepriama IF-metóda. Bunky sa fixujú tak, aby sa počas experimentu protilátka nevyplavila, potom sa inkubujú so špecifickou protilátkou proti tomuto antigénu a po premytí sú inkubované označenou protilátkou špecifickou pre predtým použitú protilátku. Ak sú v testovanej vzorke prítomné bunky produkujúce hľadané antigény, protilátky sa na ne naviažu. Prítomný antigén sa potom deteguje použitými špecifickými a označenými protilátkami.

Na zosilnené imunofluorescenčné označenie sa používajú priame aj nepriame metódy alebo ich kombinácie. Pre IF-metódy treba poznať optimálnu koncentráciu všetkých použitých protilátok. Nepriame IF-metódy vyžadujú negatívne kontroly, ktorými sa vylučujú, alebo potvrdzujú prípadné nešpecifické väzby druhých označených protilátok. Pri použití týchto metód vo viacnásobnej IF je nevyhnutné tiež overiť, či druhé použité protilátky nevykazujú nežiaducu skríženú reakciu.

Metóda separovania kože

Na „salt split skin“ test (SSS-test) separovania kože treba vzorku kože pripraviť osobitým spôsobom. Tkanivo uložené do Michelovho média (transportné médium) (Woollons et al., 1999) treba vypláchnuť vo fosfátovom pufri (Phosphate Buffered Saline – PBS) 30 min. Inkubuje sa v 10–15ml 1 mol/l chloride sodnom pri 40 °C počas 72 hodín. Epiderma sa jemne separuje od dermy a vytvára arteficiálny pľuzgier. Získané vzorky sa spracujú do 4 mí rezov. Fluorescencia sa hodnotí takto:

- 1+: keď sa pozitivita pozoruje iba pri veľkom zväčšení (40x)
- 2+: keď sa pozitivita pozoruje prehľadným aj veľkým zväčšením (20x, 40x)
- 3+: keď sa pozitivita pozoruje prehľadným zväčšením (10x)

Nálezy

Satyapal et al. (2002) opisujú nálezy zhotovené pomocou SSS-testu a rutinnou fluorescenčnou metódou. Vyšetřili 32 klinicky a histologicky potvrdených ochorení typu bulózne pemfigoid. Vo vzorkách spracovaných priamou IF (PIF) dokázali C3 v 100 % pozitívite aj v SSS-teste, aj pomocou rutínnej metódy. IgG lineárnu pozitívitu v oblasti BM zistili v 95 % prípadoch pomocou SSS-testu a v 90 % prípadoch pomocou rutínnej fluorescencie.

V 40,6 % prípadoch bola pozitívita C3 a IgG v hornej línii BM, v 9,4 % prípadov na báze pľuzgiera a v 50 % prípadov bola lineárna pozitívita kombinovaná, a to hore aj dole v oblasti BM (Woollons et al., 1999; Satyapal et al., 2002).

Niektoré z používaných PIF-metód v dermatohistológii, umiestnenie depozitov, ich charakter a ochorenie, pri ktorom sa zisťujú, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Umiestnenie depozitov	Charakter depozitov	Ochorenie
stratum corneum	opuzdrený, homogénny	akútna/subakútna dermatitída
stratum corneum	fokálny, granulárny	psoriáza
Intercelulárne	jemný, sieťovitý	pemfigus
Intercelulárne	hrubý, nepravidelný	spongiotická dermatitída
nukleárne	homogénny, granulárny, jadierkový	ochorenie spojivového tkaniva
bazálna membrána	lineárny, najmä C3	pemfigoid
bazálna membrána	lineárny, najmä IgG	EBA
bazálna membrána	lineárny, najmä IgA	lineárna Ig choroba
bazálna membrána	granulámy IgG	lupus erythematosus
papilárna dermis	granulárny IgA	dermatitis herpetiformis
Mikro cievy (venuly)	granulámy C3, IgG	hypersenzitívita, vaskulitída
Mikro cievy (venuly)	granulárny IgA	Henochova-Schönleinova purpura
mikrocievy (venuly)	homogénny IgA, A1b	porphyria cutanea tarda
cievy (artérie)	granulárny, segmentálny	polyarteriitis nodosa

Praktický algoritmus na použitie priamej imunofluorescencie v diagnózach kožných ochorení

Bazálna membrána	granulárna	súvislá pozitivita	IgA	dermatitis herpetiformis
			IgG a iné	LE
	lineárna	nesúvislá C3	nešpecifická	
		C3	starší pacient	bulózny pemfigoid
			Tehotná žena	herpes gestationis
			IgG najmä	EBA
			IgA najmä	lineárna IgA dermatóza

InterCelulárna		jemná, IgG a complement	pemfigus
		nepravidelná, všetky imunoreaktivity	spongioza

Cievy	lineárne, homogénne		porphyria cutanea tarda	
			IgA najmä	Henochova-Schönleinova purpura
	granulárne	malé cievy	IgG, C3 a iné	leukocytoklastická vaskulitída
		veľké cievy		polyarteritis nodosa

Papilárna derma		granulárny fibrín, C3, IgA	dermatitis herpetiformis
		fokálna granulárna + C3	nešpecifická

Imunohistochemické metódy

Imunohistochemické metódy (IH) sú podobné ako metódy IF, protilátka je tu však namiesto fluorofóru označená enzýmom, najčastejšie peroxidázou, alkalickou fosfatázou, glukózooxidázou alebo betagalaktozidázou. Aj IH-metódy sú buď priame, alebo nepriame. Pri priamych IH sa enzymaticky priamo označí špecifická protilátka. V porovnaní s IF-metódami majú výhodu v tom, že zabezpečujú trvalé zachovanie pôvodného stavu preparátov, ktoré možno vyhodnocovať v bežnom optickom mikroskope. Priame IH-metódy sa dnes využívajú v systémoch DAKO-EPOS, kde primárna špecifická protilátka aj označujúci enzým (peroxidáza) sú naviazané na polymérový nosič.

Nepriamych metód je viacero; pri dvojstupňovej je enzým naviazaný na sekundárnu protilátku, pri trojstupňovej sa na označenú sekundárnu protilátku naviaže terciárny enzým, ktorým je takisto označená protilátka (sendvičová metóda). Neskôr boli vyvinuté tzv. PAP-komplexy, v ktorých sa namiesto konjugátov sekundárnych protilátok s chrenovou peroxidázou použili komplexy peroxidáza – antiperoxidáza. Peroxidáza v rozpustných PAP-komplexoch je zachytená vo väzbovom mieste antiperoxidázovej protilátky a jej enzymatická aktivita teda nie je ovplyvnená konjugáciou. Viazaná peroxidáza sa potom deteguje rovnakým spôsobom ako endogénna peroxidáza. V súčasnosti je metódou voľby aplikácia avidínových (streptavidín, extravidín) – biotínových metód, využívaných na detekciu protilátok s vysokou väzbovou afinitou medzi avidínom a biotínom. Glykoproteín vaječného bielka – avidín môže viazať štyri molekuly biotínu (vitamín skupiny B). Pri tejto metóde sa na primárnu špecifickú protilátku naviaže sekundárna protilátka konjugovaná s biotínom. Tretím stupňom je komplex avidín-biotín-peroxidáza (alebo iný enzým), ktorý sa na sekundárnu biotínovú protilátku naviaže a prepožičia sústave výrazné zosilnenie signálu. V ďalšom postupe sa vizualizuje vhodným systémom. Vizualizácia konjugovaného enzýmu je posledným krokom v IH-dôkaze hľadaného antigénu. Používajú sa chromogény 3,3-diaminobenzidín (DAB), 3-amino-9-etylkarbazol (AEC), ako aj 4-chlór-1-naftol (CN).

Použitie alkalické fosfatázy v IH rozšírilo zavedenie metód APAAP (alkalická fosfatáza antialkalická fosfatáza), čo je určitá obdoba PAP, ktorej najväčšou prednosťou je nezávislosť od endogénnej peroxidázovej aktivity.

Použitie IH-metodík je náročné a vyžaduje spracovanie v špeciálnom laboratóriu. Pri spracovaní materiálu môžu vznikať rôzne nežiaduce interakcie, ktoré treba poznať, odhaliť a odstrániť. Preto aj diagnostikujúci histopatológ musí často odlíšiť správny výsledok reakcie od artefaktu. Na záver treba pripomenúť, že u nás sa pokladajú IH -metódy za pomocné, ktoré pomôžu pri histologicko-cytologickej analýze patologickej lézie.

Najvyužívanejšie IH-metodiky v dermatohistopatológii – ich hlavný nález (v norme)

MARKERY EPITELOVÝCH TKANÍV			
Epitelové bunky	cytokeratíny (CK)	I. typ	II. typ
rohovatejúce bunky		11, 9, 10	1,2
korneálne bunky		12	3
nerohovatejúce bunky		13	4
rýchlo proliferujúce bunky (orálny epitel)		16	6
suprabazálne a bazálne bunky		27, 15, 14	5
bazálne bunky		19	
Jednoduché epitelové bunky			
(aj Merkelove bunky)		20, 18	8, 7
Zmiešané epitely žliaz			
bazálna vrstva		14	5
lúmenové bunky		19, 18	8, 7
Ekkkrinné potné žľazy		19, 14	5, 8
Mazové žľazy		14	4, 5
Apokrinné žľazy		19, 14	7, 8
Vonkajšia vlasová pošva		17, 16, 14	5, 6
Epitelový membránový antigén (EMA) -lúmenový povrch epitelových buniek (vyskytuje sa aj v mezenchýmových tkanivách)			

MEZENCHÝMOVÉ TKANIVÁ	
Vimentín	- väzivo, elementy krvného radu, endotel, mezenchýmové bunky, melanocyty
Desmín	- svaly všetkých druhov
Aktín	- hladké svalstvo, myoepitelové bunky
Faktor VIII	- endotelové bunky
Laminín	- antigén bazálnej membrány
Kolagén IV	- antigén bazálnej membrány

NERVOVÉ TKANIVO A MELANOGENNÝ ANTIGÉN	
Proteín S-100	- periférny nervový systém, myoepitelové bunky, histiocyty a Langerhansove bunky, interdigitujúce bunky, melanogénny systém, iné
(HMB-45)	- premelanozómový antigén patologických lézií, melanómu, névové bunky s funkčnou névocelulárnou zložkou, dysplastické névy

Detekcia CD-antigénov

Protilátky rozpoznávajúce povrchové molekuly leukocytov sú zaradené do skupín nazývaných CD a označené poradovým číslom. V súčasnosti je známych viac ako 160. Toto označenie sa vzťahuje aj na antigénové molekuly, ktoré tieto protilátky rozpoznávajú.

V Ústave patologickej anatómie JLF UK a MFN v Martine sa využíva niekoľko typov CD-antigénov, najmä na detekciu nádorov hemopoetického systému.

V kožnej biopsii sa využívajú najčastejšie:

CD 1a	- Langerhansove bunky
CD 3	- pan T-lymfocytový marker
CD 4	- T-helperové lymfocyty (zmrazené rezy)
CD 8	- cytotoxické/supresorové – T-lymfocyty (zmrazené rezy)
CD 45 RA	- B-lymfocyt
CD 68	- histiocytové elementy a makrofágy

Z ďalších markerov sú to:

Ki-67	- s ľudským jadrovým antigénom exprimovaným v proliferujúcich bunkách (okrem GO)
PCNA (proliferating cell nuclear antigen)	- vzrast koncentrácie v priebehu bunkového cyklu (začína sa ku koncu G1, počas S-fázy dosahuje maximum a klesá pri G2 a M-fáze)
HSV	- antigén proti herpes simplex virus

Základný algoritmus imunohistochemických vyšetrení

Epitelové nádory

Adenoidné (akantolytické), pleomorfne, malobunkové a vretenobunkové formy spinocelulárneho karcinómu (SCC) a bazocelulárneho karcinómu (BCC)

- SCC: pozitívna expresia AE1/AE3, K903, CK5/6
- Slabo diferencované formy SCC: pozitívna expresia CAM5.2, AE1/AE3

SCC: EMA+, P63+, BerEp4-

- BCC: EMA-, BerEP4+

Nádory potných žliaz

- Pozitívna expresia: CK, CEA, CA72.4, CD15, p63
- EMA: výraznejšie + v malígnych nádoroch
- Endokrinné karcinómy: S-100+, apokrinné S-100-, GCDFP-15+
- Pagetova choroba: CK7+, GCDFP-15+, BerEP4+, CA72.4+
- Malígny melanóm: negatívny na Pagetove markery, HMB-45+, Melan A +, S-100+
- Bowenova choroba: AE1/AE3 a K903+, negatívna pre Pagetove a melanómové markery

Sebaceózne nádory

- Chýbajúca expresia S-100, CA72.4, GCDFP-15, CEA podobne ako nádory z potných žliaz s pozitivitou týchto markerov
- Nádory sebaceózných a potných žliaz CD15+, BerEP4+.
- EMA charakteristicky s „bublinkovou“ pozitivitou

Nádory z vlasového folikula

- Pilárny adenóm má imunoprofil podobný ako BCC: EMA, CEA, S-100, CD15, CA72.4 negatívne
- Desmoplastický trichoepitelióm (DTE) vs. invazívny (IBCC): EMA, CD15, chromogranín, CK20, sú negatívne v IBCC
- IBCC stromálne bunky stromelysín – 3+.

Endokrinné nádory

- PCNC pozitívny pri reakcii CK20 (dot-like pattern), NF, CD15, CD56, CD57, chromogranín, rozličné neuroendokrinné hormóny a vimentín
- Metastatický pľúcny malobunkový karcinóm: CEA+, TTF-1+, CK20+, PCNC má konverzný profil
- Kožný Ewingov sarkóm/PNET má fokálnu + CK, vimentín+, CK20-, EMA-

Pseudoneoplastické lymphoidné proliferácie kože

– CD4+ intraepidermálne lymfocyty sú negatívne pri použití CD3, CD5, CD7, CD43 alebo CD45RO – pozorujú sa častejšie pri mycosis fungoides ako pri nenádorových proliferáciách

– B-bunkový lymfóm má častejšie koexpresiu CD20 a CD43, keď > 75 % lymfocytov sú B-bunky a keď Ki-67 je > 30 = buniek

– Bunky pri Kikuchiho chorobe sú histiocyty: negatívne pre B- a T- markery, pozitívne pre CD68 a MAC387

– Langerhansova histiocytóza: S-100+, fascin, CD1a, CD31

Fibrohistiocytové nádory

– Dermatofibrosarcoma protuberans: difúzne CD34+, FXIIIa-

– Dermatofibroma: CD34-, FXIIIa-,

– Malígný fibrózny histiocytóm a atypický fibroxantóm nemá špecifický imunoprofil

Nádory periférnych nervov

– S-100 distribúcia závisí od typu

– Typické CD56+, CD57+

– Granular cell tumor a neurofibrómy: FXIII+, kalretinín-, inhibín+

– Perineurómy: EMA+, negatívne pre iné markery

Vaskulárne neoplazmy

– Odporúčaný panel vyšetrení je CD31, CD141, CD34, FLI-1 alebo Ulex

– Epiteloidné angiosarkómy môžu exprimovať AE1/AE3 a CAM5.2

– Protilátka HHV8LNA je vysokošpecifická pre Kaposiho sarkóm

Vybrané ochorenia kože, ich systematika a stručná histologická diagnostika

Nezápalové procesy

Jednoduchá hyperkeratóza
<input type="checkbox"/> Ichthyosis vulgaris lamelárna kompaktná ortokeratotická vrstva abnormality stratum granulosum
Papilomatóza a akantóza
<input type="checkbox"/> Verruca vulgaris rôzne papilomatózne epitelové proliferácie superficiálna koilocytóza oceľovosivá intranukleárna inklúzia alterovaný kondenzovaný cytoplazmatický keratín predĺžené, okrúhle keratínovo-hyalínové granuly
Patologické pigmentácie
<input type="checkbox"/> Melanodermia epidermis nezmenená hrubý, hrdzavý melanín vo forme hrubých zŕn a hrudiek uloženie melanínu v bazálnej vrstve, menej v Malpighiho vrstve <input type="checkbox"/> Tetováž arteficiálne vnesenie farebného pigmentu do kória a epitelu najčastejšie antrakotického
Areaktívne ukladanie patologických metabolitov
<input type="checkbox"/> Calcinosis cutis amorfné depozity vápenných solí v kóriu a podkoží depozity ohraničené väzivom s tendenciou na jazvenie obrovskobunková reakcia v okolí

Degeneratívne zmeny väziva kória
<p><input type="checkbox"/> Pseudoxantoma elasticum</p> <p>atypická štruktúra a farbitelnosť väziva</p> <p>v strednom a hlbokom kóriu degenerované, ale zmnožené elastické vlákna</p>
Edém kória
<p><input type="checkbox"/> Urticaria (angioneurotický edém)</p> <p>roztrúsený, superficiálny, perivaskulárny infiltrát lymfocytov a neutrofilov</p> <p>intralúmenové neutrofily adherujú k endotelovým membránam</p> <p>povrchový dermálny edém s rozšírením lymfatických ciev</p> <p>intersticiálne neutrofily a nukleárna debris v niektorých léziách</p>

Nešpecifické zápal

Pľuzgiere
<p>Intraepidermálne a intraepitelové pľuzgiere z balónovej a retikulárnej degenerácie</p> <p><input type="checkbox"/> Herpes simplex –</p> <p>včasne :</p> <p>svetlé keratinocyty sklovitého vzhľadu</p> <p>mnohojadrové keratinocyty</p>
<p>eozinofilné cytoplazmatické inklúzie</p> <p>intraepidermálna a intraepitelová formácia vezikúl</p> <p>neskôr:</p> <p>epitelová a dermálna nekróza</p> <p>zápal pokračuje do hlbšej časti dermis a epitelu</p> <p>Pľuzgiere z akantolýzy</p>

☐ Pemphigus vulgaris

intraepitelové akantolytické pľuzgiere
superficiálny zmiešaný mononukleárny a eozinofilný infiltrát
dôkaz intercelulárnych imunitných depozitov

Subkorneálne pľuzgiere

☐ Impetigo herpetiformis

neutrofily (niekedy aj eozinofily) medzi stratum corneum
formácia krúst
subkorneálne pustuly
príležitostne superficiálny akantolytický epidermálny pľuzgier
reaktívny lymfocytický infiltrát okolo superficiálneho plexu

Subepidermálne a subepitelové pľuzgiere

☐ Dermatitis herpetiformis Duhring

subepidermálne zápalové pľuzgiere
neutrofilné mikroabscesy v dermálnych papilách
vakuolárna degenerácia bazálnych buniek
IgA a fibrínová granulóza (+) v dermálnych papilách

Intraepidermálne pľuzgiere z intracelulárneho edému a spongiózy

☐ Eczema (dermatitis) acuta et subacuta

intraepidermálne pľuzgiere
edém
dilatácia ciev horného kória
intenzívny zápal horného kória

Nehnisavé zápaly s akantózou a edémom epidermis

☐ Eczema (dermatitis) chronica

intraepidermálne zmeny ustupujú

akantóza epidermis s hyperkeratózou
ložiskovo parakeratóza
dilatované kapiláry v širokých papilách
horné kórium s chronickým zápalom

Zápaly s poruchami rohovania a akantózou bez edému

Hyperkeratóza s ložiskami parakeratózy

☐ Psoriasis vulgaris

- fokálne až difúzne parakeratotické krusty
- fokálne až difúzne chýbanie stratum granulosum
- akantóza bez spongiózy
- početné suprabazálne mitózy
- stenčenie suprapapilárnej epidermálnej vrstvy
- edém, predĺženie dermálnych papíl
- dilatácia a pokrútenie dermálnych kapilár
- neutrofily v hornej epidermálnej vrstve

Hyperkeratóza so zotretím dolnej hranice epidermis alebo epitelu

☐ Lichen ruber

- husté infiltráty lymfocytov v papilárnej dermis či submukóze,
- stierajúce hranice bazálnej membrány
- epidermálna hyperplázia so zonálnou hypergranulózou a hyperkeratózou
- skvamatinizácia a dyskeratóza bazálnej vrstvy buniek
- príležitostne štrbiny medzi epidermis a dermis
- formácia koloidných teliesok v papilárnej dermis
- typická „pílkovitá“ akantóza epidermis/epitelu

Dyskeratóza

☐ Morbus Darieri

- fokálna hyperortokeratóza
- suprabazálna akantolýza
- uchovanie dermálnych papíl vystlaných intaktným stratum basale
- dyskeratóza akantolytických buniek
- veľké verukózne papuly

Zápaly so zmenami väziva a atrofiou epidermis

☐ Sklerodermia

- skleróza hlbokkej dermis s progresiou do hornej dermis a podkožia
- zhrubnutie subkutánnych väzivových sept
- progresívna adnexálna a epidermálna atrofia
- zhrubnutie, zblednutie a homogenizácia kolagénu

hlboký lymfoplazmocytárny angiocentrický infiltrát

Hnisavé zápaly

Čisto hnisavé zápaly

☐ Impetigo

povrchové, nepresne ohraničené subkorneálne pľuzgieriky
s obsahom polynukleárov a fibrínu
okolo pľuzgiera s polynukleármi je silná spongióza
príslušný úsek kória je edematózný, s dilatovanými cievami
v okolí je zmiešaný aktívny zápalový infiltrát

Hnisavé zápaly s granulomatóznou zložkou

☐ Acne vulgaris

iniciálne – komedo: čap hyper- aj parakeratotickej rohoviny
zasahujúci hlboko do folikula
zúženie epitelovej výstelky folikula
alterácia mazových žliaz (atrofia, rozpad, dilatácia)
v okolí folikula aj mazových žliaz nešpecifický zápal
neskôr obrovské bunky okolo cudzích telies
intrafolikulárny a perifolikulárny leukocytárny zápal
cievy v rozsahoch zmien dilatované
záver – plošná proliferácia mierneho stupňa až keloid

Nekrotizujúce a ulcerujúce zápaly

Ložiskové zápaly malého rozsahu

☐ Acne varioliformis

akumulácia leukocytov v povrchovejších častiach folikulov
okolie pustuly výrazne edematózne
nekrotický rozpad epidermis a priľahlých častí kória

od povrchu tvorba príškvaru
 v edéme a perifolikulárne hustý zápalový infiltrát
 v cievach leukostáza, zápal zmiešaného typu
 niekedy trombotizácia ciev
 nekrotické ložisko pod príškvarom sa hojí jazvou

Zápaly presahujúce rozsah kože

☐ Gangréna

skorá devastácia epidermis
 v kóriu a podkoží bezštruktúrne rozpadnuté nekrotické tkanivo
 edém, dilatácia ciev, hemorágie, malá bunková reakcia
 v Gramovom farbení možnosť nálezu patogénnych
 mikroorganizmov

Cievne zmeny

Podskupina artérií

☐ Polyarteriitis nodosa

segmentálna nekróza intimy a medie
 drobné aneuryzmy postihnutého úseku
 trombóza a zápalová infiltrácia steny a okolia
 zápal komponovaný Le, Eo, Ly a Pl
 granulomatózna až fibrózna premena postihnutého úseku

Podskupina arteriol

☐ Erythema elevatum diutinum

v epidermis hyperkeratóza, parakeratóza, akantóza, edém
 horné kórium s leukocytárnou infiltráciou, lymfocytmi,
 eozinofilmi, histiocytmi
 karyorektický rozpad jadier
 cievy dilatované, zhrubnuté, s aktivovanými endotelovými
 bunkami
 okolie ciev s hrubým plášťom silno acidofilného, hyalinizovaného
 väziva
 staršie prejavy sa rovnajú fibróze

Podskupina kapilár

☐ Morbus Schamberg

kapilaritídy v horných vrstvách kória
 chronické zápalové infiltráty v okolí kapilár
 diapedéza červených krviniek
 v starších léziách prítomnosť hemosiderínu

Podskupina vén

☐ Thrombophlebitis

histologický obraz sa mení podľa štádia a príčiny
 z a č i a t o k – dilatovaný lúmen preplnený krvou, endotelové
 bunky aktivované, steny vén edematózne
 lúmen uzavretý trombom
 reparatívny zápal zmení flebotrombózu na nehnisavú
 tromboflebitídu, hnisavý trombus zapríčiní hnisavú
 tromboflebitídu
 leukocytárne infiltráty v cievnej stene
 imigráciou zápalu vznik periflebitídy
 neskôr – do infiltrátu sa miešajú fibroblasty
 organizácia trombov

Granulomatózne zápaly

Nešpecifické granulómy	
Granulómy okolo cudzích telies	
<input type="checkbox"/> Granuloma post morsum insecti	mnohotvárnny mikroskopický obraz pseudoepiteliomatózna hyperplázia
	zápalový infiltrát rozdelený väzivovými septami eozinofilový, plazmocytový, lymfocytový, leukocytový, histiocytový a mastocytový a obrovskobunkový zápal
Granulómy okolo zmeneného väziva	
<input type="checkbox"/> Granuloma annulare	angiocentrická dermatitis s fokálnou intersticiálnou

<p>hystiocytovou infiltráciou vo včasných léziách</p> <p>dermálna mucinózna degenerácia (nekrobióza)</p> <p>histiocytová agregácia v okolí dermálnej nekrobiózy</p> <p>Granulómy okolo zmeneného tukového tkaniva</p> <p><input type="checkbox"/> Lupus panniculitis</p> <p>zmeny lokalizované zvyčajne v hlbokkej dermis a subcutis</p> <p>zmiešaná septálna a lobulárna panikulitída</p> <p>lymfocyty a plazmatické bunky v infiltráte</p> <p>hyalinizovaná tuková nekróza a atrofia</p> <p>chýba nekrotizujúca vaskulitída</p> <p>mucinózne depozity</p>
<p>Špecifické zápaly (granulómy)</p>
<p><input type="checkbox"/> Tuberkulóza</p> <p>kazeózna nekróza</p> <p>pozitívny dôkaz mykobaktérií tbc (Ziehl-Nelsen,auramín)</p> <p>lymfocytový infiltrát okolo nekrózy</p> <p>obrovské bunky Langerhansovho typu a epiteloidné bunky</p>

Dynamika histomorfologického obrazu psoriázy a opis jej jednotlivých typov

Kožné prejavy ložiskovej psoriázy charakterizované zápalovým začervenaním, ostrým ohraničením s najrôznejšou konfiguráciou a striebornolesklým olupovaním majú svoju typickú histomorfológiu (Braun-Falco et al., 2001). Pri bioptickej diagnóze psoriázy histopatológovi spravidla stačí použitie štandardného histologického farbenia – hematoxylínom a eozínom. Excízia z kože fixovaná 10 % formalínom reflektuje variabilný charakter klinických prejavov ochorenia, lokalizáciu a vývinové štádium jednotlivých morf. Do úvahy treba brať aj možné individuálne odchýlky a liečebné ovplyvnenie morfy. Podkladom patologického obrazu psoriázy je zvýšená priepustnosť a proliferácia ložiskových ciev,

vystupňovaná chemotaxia a narušený proces apoptózy (Adamicová et al., 1999; Adamicová, Fetisovová, 2004). Opis histopatologického obrazu psoriázy je jedným z typických príkladov morfológických zmien vývoja ochorenia z hľadiska jeho dynamiky a zmien, ktoré spôsobujú terapeutické postupy.

Včasnú léziu

Základným bioptickým obrazom včasnej psoriatickej lézie sú histologické zmeny dermy. Vývoj psoriatických ložísk sa začína zmenou a proliferáciou papilárnych kapilár, ktoré sa stávajú kľukatými, dilatovanými a často kongestívnymi. Následkom týchto morfológicky diagnostikovateľných zmien sú funkčné zmeny v zmysle parciálnej priepustnosti kapilár, z ktorého rezultuje edém papíl a prítomnosť perivaskulárneho, prevažne mononukleárneho infiltrátu s rozličnou hustotou. Uvedené cievne zmeny sú charakteristické pre všetky formy psoriázy a bývajú opisované aj v bioptickom obraze lézií ustupujúcich po úspešnej terapii.

Tak ako pri iných ochoreniach kože, kde je prítomný zápalový infiltrát v hornej derme, aj pri psoriáze lymfocyty nachádzajúce sa v derme migrujú cez dermo-epidermovú bariéru do spodných častí epidermy, ktorá môže byť spongiotická. Následne sa v hornej epiderme môže objaviť fokálna vakuolizácia a nakoniec vymiznutie granulárnej vrstvy a formovanie parakeratotických okrskov. Neutrofily migrujúce smerom k povrchu epidermy z dermálnych kapilár cez štrbiny v bazálnej membráne smerom až do stratum corneum kompletizujú obraz včasnej lezionálnej psoriázy (Kadda et al., 1999; Lever et al., 1990).

Vyvinuté lézie (klasická ložisková psoriáza)

V bioptickom obraze vyvinutého psoriatického ložiska dominuje charakteristická hrebeňovitá – zväčša pravidelná akantóza. Epitelové čapy sa predlžujú, na báze sú hladko formované a medzi nimi sú predĺžené edematózne papily, takisto s hladkými vrcholami.

Niekedy možno pozorovať fúziu priľahlých epidermových výbežkov. Typické je aj suprapapilárne stenčenie epidermy, ako aj konfluujúca parakeratóza na povrchu alterovanej epidermy. Suprabazálne časti epidermy môžu byť aktívne

rozdelené. Veľké papilárne kapiláry sú skrútené a obkolesené perivaskulárnym lymfocytovým infiltrátom, podobne ako cievy horného vaskulárneho plexu v subpapilárnej derme.

Aktívne vyvinuté lézie sú charakterizované vývojom Munroových mikroabscesov (pseudoabscesov) a spongiformných Kogojových pustúl. Kým Munroove pseudoabscesy predstavujú akumuláciu neutrofilov v parakeratotickom stratum corneum, Kogojove spongiformné pustuly sa nachádzajú tak v keratínovej vrstve, ako aj v podobe malých agregátov neutrofilov a niekedy aj lymfocytov v epiderme s ložiskami spongiózy (Kadda et al., 1999; McKee et al., 2005).

Zmeny epidermových keratinocytov pri ložiskovej psoriáze

Nápadným znakom epidermových keratinocytov v aktívnom psoriatickom ložisku je signifikantná hyperproliferácia spojená s ich predčasným a patologickým dozrievaním. Kým v zdravej koži trvá migrácia keratinocytov od bazálnej vrstvy po stratum corneum 28 dní, pri psoriáze trvá tento proces iba 4 dni. Hyperproliferácia keratinocytov vyplýva z expresie proliferatívnych keratínov K6 a K16 a straty normálnej diferenciácie keratínov K1 a K10. Absencia stratum granulare sa dáva do súvislosti s predčasnou suprabazálnou expresiou involukrínu a transglutaminázy. Jadrá keratinocytov perzistujú v stratum corneum (parakeratóza). Aj keď je epiderma značne zhrubnutá – akantotická, výrazné predĺženie dermálnych papíl do epidermy spôsobuje, že priamo nad dermálnymi papilami je epiderma stenčená a fragilná, čo je podkladom typického klinického príznaku, fenoménu krvavej rosy.

Epidermálne keratinocyty produkujú nadbytok transformačného rastového hormónu – faktor alfa (TGF- α). To svedčí o vyššej citlivosti epidermových kmeňových buniek na rastové účinky cytokínov pochádzajúcich z T-lymfocytov, akým je interferón gama (IFN- γ ; Adamicová, Fetisovová, 2004).

Zmeny kapilár

Na začiatku, pri vzniku psoriatického ložiska v prelezionálnej koži, sa zisťujú zmeny endotelových buniek v zmysle vaskulárnej endotelovej bunkovej proliferácie a zvýšenej vaskulárnej permeability. Môžu závisieť od faktorov

produkovaných keratinocytmi, akým je napr. vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF). Angiogenéza a vazodilatácia, prejavujúce sa na papilárnych dermálnych krvných cievach pri psoriáze, sú sprevádzané expresiou angiogenesis-associated antigen α -2 β -3. Prestup edematózneho tekutiny do papilárneho väziva nakoniec umožňuje postupná „venulizácia“ pôvodnej kapiláry (McKee et al., 2005; Výbohová, Adamicová, 2004).

Osobité formy psoriázy

Histologický obraz rozličných druhov psoriázy môže byť podobný, ale aj odlišný od ložiskovej psoriázy. Diagnózu osobitých foriem psoriázy podporí údaj klinika o rozmeroch, lokalizácii a charaktere ložísk a iných príznakoch ochorenia.

Pustulózna psoriáza

Pustulózna psoriáza sa vo svojej generalizovanej aj ložiskovej forme môže vyvinúť z klasických ložísk psoriázy. Kým pri ložiskovej psoriáze sa nachádzajú spongiformné Kogojove pustuly vo forme miniformácií a iba vo včasnom štádiu ochorenia, pri variantoch pustulóznej psoriázy sú ich charakteristickou črtou. K rozvoju ochorenia sa pridružuje spongióza, stenčenie epidermy, zväčšovanie pustúl a cytolýza epidermálnych buniek v centre pustúl. Neutrofily emigrujú do rohovej – parakeratotickej vrstvy a vznikajú Munroove pseudoabscesy.

Predpokladá sa, že nielen pustulózne formy psoriázy vrátane acrodermatitis continua Hallopeau a impetigo herpetiformis, ale aj keratoderma blenorrhagicum (Reiter), pustulózný Andrewsov bakterid a Sneddonova–Wilkinsonova subkorneálna pustulózna dermatóza sú rozličnými prejavmi pustulóznej psoriázy. Pri náleze spongiformných pustúl treba myslieť na ich nešpecifický charakter pri psoriáze. Erytrodermická psoriáza má najmenej charakteristický histopatologický obraz. Býva prítomná akantóza, parakeratóza s obsahom neutrofilov, mierna exocytóza zápalových bunkových elementov a výrazná dilatácia povrchových krvných ciev. Stratum corneum môže úplne chýbať. Nález býva na nerozoznanie od chronickej dermatitídy (McKee et al., 2005).

Palmoplantárna psoriáza

Palmoplantárna psoriáza je osobitou formou psoriázy. Okrem prejavov na dlaniach a stupajach môžu byť prítomné ložiská psoriasis vulgaris kdekoľvek na povrchu tela. Diferenciálnodiagnostické rozdiely sú uvedené v tab. 1 (Dobrič et al., 1996).

Tab. 1. Diferenciálna diagnostika histologického obrazu medzi psoriasis vulgaris a psoriasis palmoplantaris

Psoriasis vulgaris	Psoriasis palmoplantaris
Splývavá parakeratóza	Fokálna parakeratóza
Malé ortokeratotické ložiská	Rozsiahle ortokeratotické ložiská
Hypogranulóza alebo absencia granulózy	Hypogranulóza. Úplná absencia granulózy je zriedkavá
Psoriaziformná epidermálna hyperplázia s tenkými epidermálnymi čapmi	Psoriaziformná epidermová hyperplázia (tenké epidermálne výbežky sú zriedkavé)
Vyšší počet mitóz v dolnej časti epidermy	Vyšší počet mitóz v hornej derme
Tenké dermálne papily	Zriedka sú dermálne papily
Dilatované a skrútené kapiláry v papilárnej derme	Dilatované kapiláry v papilárnej derme
Lymfohistiocytový infiltrát v papilárnej derme	Lymfohistiocytový infiltrát v papilárnej derme
–	Subkorneálne vezikuly s diskretnou spongiózou v okolí

Diferenciálna diagnostika

Diferenciálna diagnostika v bioptickom obraze robí niekedy problémy. Pre exaktnú diagnózu je potrebné histopatológovi uvádzať čo najúplnejšie klinické údaje. Histomorfologicky najpodobnejšie ochorenia sú uvedené v tab. 2 (Mc Kee, 1996; McKee et al., 2006).

Tab. 2 Diferenciálna diagnostika histomorfologicky podobných ochorení

Psoriaziformný ekzematid (dermatitis seborrhoica)	„Psoriatické“ zmeny slabšie vyvinuté, intraepidermálne vezikuly
Chronická ekzém-dermatitída	Výrazná spongióza, menšia parakeratóza,

	mikroabscesy spravidla neprítomné
Neurodermitis circumscripta	Viac hyperkeratózy a menej parakeratózy, chýba redukcia suprapapilárnej epidermy
Pityriasis rubra pilaris	Výraznejšia hyperkeratóza vo folikuloch
Psoriaziformný syfilid	Mohutná plazmocytová infiltrácia
Premykotické štádium mycosis fungoides	Polymorfia infiltrátov, imunohistochemické vyšetrenia
Lichen simplex chronicus	Hypergranulóza, chýba stenčenie suprapapilárnej epidermy
Papuloskvamózna „drug-eruption“ (lítium, propranol)	Prítomnosť vyššieho počtu eozinofilov
Psoriaziformná trichofýcia	PAS-metóda a Grocottova impregnácia. Nález pozitívnych mikroorganizmov
Chronická kontaktná dermatitída	Pozitívna anamnéza – kontakt s alergizujúcimi a iritujúcimi látkami

Na záver treba zdôrazniť, že korektná bioptická diagnostika psoriázy vyžaduje úzku spoluprácu patológa s dermatológom. Suficientné klinické informácie o pacientovi so psoriázou, ako aj značná erudovanosť dermatohistopatológa zatiaľ v rutinnej praxi neprekonali žiadne laboratórne metódy vrátane moderných molekulových technológií ani v súčasnosti, na začiatku tretieho milénia.

Vybrané príklady riešenia náročnejších prípadov

Klinicko-patologický obraz rádiodermatitídy v nezvyčajnej lokalizácii

Chronická rádiodermatitída (radiodermatitis chronica, röntgendermatitis chronica, rádioderma, röntgenderma) je takmer vždy profesionálnym ochorením. Zo staršej slovenskej literatúry sú známe prípady rádiodermatitídy najmä u zdravotníckych pracovníkov (Fetisovová, 2003). Chronická rádiodermatitída najčastejšie vzniká po röntgenovom žiarení, aplikácii rádia a rádioaktívneho kobaltu. Ochorenie vyvolané hraničnými lúčmi alebo tóriom X (dnes obsolétne) je zvyčajne benígne, pretože účinok žiarenia je povrchový (Braun Falco et al., 2001). Vzniká po rádiodermatitídach II. a III. stupňa vyvolaných dávkami väčšími ako 12–15 Gy. Môže však vzniknúť aj po častom a opakovanom ožarovaní kože alebo sumáciou nepatrných dávok v priebehu niekoľkých mesiacov alebo počas 2–10 rokov.

Pre chronickú rádiodermatitídu je charakteristická trvalá, spravidla sklerotická atrofia kože v postihnutej oblasti so stratou kožných adnexov, s poruchami tvorby pigmentu (škvrnité hyper- a depigmentácie) a teleangiektáziami, ako aj röntgenovou elastózou, takže vzniká strakatá poikilodermatická koža (Braun-Falco et al., 2001).

Cieľom kapitoly je opísať, dnes už nie často uvádzané, klinické a histologické charakteristiky chronickej rádiodermatitídy a upozorniť na jej výskyt v lokalitách kože, v ktorých sa bežne, ako profesionálne ochorenie, neopisuje.

Kazuistický prípad

Šesťdesiatročný dôchodca počas 42 rokov pracoval ako röntgenový laborant na rozličných diagnostických aj terapeutických oddeleniach zdravotníckych zariadení. V rodinnej anamnéze sa nevyskytli pozoruhodnosti. V osobnej anamnéze bol výrazný nález na lokomotorickom systéme, s gibbusom,

sinistrokoliózou, miernou brachyméliou horných končatín a kyfioskoliotickým hrudníkom, sprevádzaný kardiálnymi klinickými komplikáciami. Terajšie ochorenie na koži sa vyvíjalo podľa pacienta asi posledných 10 pracovných rokov. Vznik prvých príznakov na koži bol diskrétny. Na hrudníku a na lakťoch sa začala prejavovať suchosť, strácalo sa ochlpenie. Neskôr sa lézia neupravovala ani po lokálnej konzervatívnej liečbe. Patologické ložiská sa zväčšovali, vznikali drobné izolované až plošné keratózy, erózie až ulcerácie. S progresiou klinického nálezu sa vyvíjali aj zmeny v pigmentácii ložísk. Výrazná bola ich škvrnitosť a nepravidelné hnedé sfarbenie rozličnej intenzity.

Histologický nález

Excízia z kože hrudníka a excízia z kože ľavého lakťa boli podobné. Epiderma nepravidelná, ložiskovo atrofická, v niektorých miestach necharakteristicky akantotická. Výrazná bola hyperkeratóza bez parakeratózy. Bunky stratum Malpighi boli iba mierne degeneratívne zmenené ako intracelulárny edém a homogenizácia. Jednoznačne definované dyskeratotické bunky sa nenašli. Dermálny kolagén bol hojnejší, iniciálne hyalinizovaný. Početnejšie boli prítomné fibroblasty, niektoré s abnormálnymi jadrami. Dominujúcim nálezom bola novotvorba kožných ciev v derme, niektorých s fibrózne zhrubnutou stenou a s aktivovanými, dužinatými endotéliami, bez prejavov aktívnej vaskulitídy. Trombózy neboli prítomné. Iba v okrajových častiach excízie boli niektoré cievne lúmeny vyplnené erytrocytmi. Obraz dopĺňali nepravidelnosti v pigmentácii bazálnej vrstvy epidermy a mierna inkontinencia melanínu. V excíziách sa detegoval iba minimálny zápalový infiltrát chronického nešpecifického typu najmä v okolí niektorých alterovaných ciev.

Diagnostický záver: Zmeny epidermy, dermy a jej súčasti zodpovedajú chronickej rádiodermatitíde.

Diskusia

Chronická rádiodermatitída sa systémovo zaraďuje medzi ochorenia vyvolané fyzikálnymi faktormi. Patrí medzi ne ionizujúce žiarenie, ultrafialové žiarenie, viditeľné svetlo, infračervené a laserovolúčové žiarenie a elektrické, magnetické a elektromagnetické polia. Poškodenie kože ionizujúcim žiarením je vyvolané

mechanizmom ionizácie, t. j. integrovanie sa s elektrónovými obalmi alebo atómovým jadrom. Spôsob integrácie závisí od druhu a energie ionizujúcich častí. Podľa spôsobu ionizácie sa rozdeľuje na priamo a nepriamo ionizujúce. Priamu ionizáciu môžu spôsobiť iba nabité častice (alfa, beta, protóny, pozitrony atď.). Nepriamu ionizáciu spôsobujú častice bez elektrického náboja – fotóny (žiarenie gama), neutróny a iné.

Röntgenové žiarenie je frekvenčne za žiarením gama, spôsobuje nepriamu ionizáciu. Lúče sú tvorené elektrickým aj magnetickým poľom. Elektromagnetické žiarenie je vlnovo sa šíriace kvantum energie. V rádiodiagnostike a rádioterapii sa využívali najmä dva druhy elektromagnetického žiarenia: žiarenie X a žiarenie gama. Obidve žiarenia majú rovnakú biologickú účinnosť (Kaušic et al., 2003). Na pracoviskách rádiodiagnostiky a rádioterapie, kde pracoval aj pacient s uvádzaným ochorením kože, sa vyskytovali aj iné žiariče, a to ^{60}Co (s polčasom rozpadu 5,26 roka), ^{137}Cs produkujúce lúče gama, ^{90}Sr (žiarič beta), ako aj ^{241}Am a ^{226}Ra (žiarič alfa) a i. (Fetisovová, 2003).

Podstata mechanizmu pôsobenia ionizujúceho žiarenia spočíva v interakcii žiarenia s hmotou. Pri interakcii nastáva v hmote absorpcia energie žiarenia sprevádzaná rozmanitými zmenami v hmotnom prostredí. Následkom týchto fyzikálnych zmien sú chemické, resp. biochemické zmeny a tie spôsobujú zmeny biologické. Na ionizujúce účinky žiarenia sú citlivé takmer všetky bunky. Niekedy už malé množstvo energie deponované v bunke alebo v tkanive stačí na vyvolanie signifikantných biologických zmien. Rádiosenzitivita kože a jej adnexov klesá v tomto poradí: stratum germinativum, epiderma, vlasové folikuly, mazové žľazy.

Nami opísané histomorfologické zmeny korešpondujú s opismi chronickej rádiodermatitídy, ako ich uvádza Bednář, Ackermann, Kissane, McKee a Braun-Falco et al. Uvádza sa nepravidelná epiderma s atrofiou a hyperpláziou. V našom materiáli prevažovala výrazná numerická atrofia bez nápadnejšej hyperplázie, čo môže svedčiť o zníženej produkcii kmeňových buniek v kambiovej zóne kože. Bežne sa pozoruje hyperkeratóza, ktorú sa zaznamenala aj v materiáli Ústavu patologickej anatómie JLF UK a MFN v Martine. Častý je výskyt degeneratívnych zmien epidermálnych buniek. V ložiskách chronickej rádiodermatitídy sa tieto zmeny zaznamenali iba vo forme ojedinelého bunkového edému a homogenizácie niektorých buniek epidermy. Jednoznačne dyskeratotické bunky sa nezistili. Kolagénové vlákna dermy boli zhrubnuté, mierne opuchnuté a nepravidelne vinuté. Poškodenie dermového väziva dopĺňala atrofia až absencia kožných adnexov.

Typickým nálezom boli fibroblasty, niektoré s abnormálnymi, hyperchrómnymi jadrami, ktoré vzdialene pripomínali „radičné fibroblasty“ v mladších štádiách poškodenia. Vysvetlením môže byť reakcia na poškodenie kolagénu dermy aj malými dávkami žiarenia počas dlhšieho času (Braun-Falco et al., 2001).

Najvýraznejším nálezom v materiáli boli zmeny kapilár, arteriol a venúl v oblasti horného vaskulárneho plexu. Podkožne uložené cievy sa pre plytkosť excízie nemohli hodnotiť. Kapiláry a arterioly mali okrem výraznejšie aktivovaných endotelií aj zhrubnuté až fibrózne stený. Napriek použitiu špeciálnych metód na dôkaz kyslých mukosubstancií, a to Halleho metódy a alciánovej modrej, ako aj amyloidu pomocou konžskej červenej a tioflavínom S, sa depozity týchto látok v cievnych stenách nedokázali. Taktiež sa nedokázali morfológické prejavy porušenej funkcie stený kapilár, arteriol a venúl, ako napríklad výraznejší edém či prítomnosť erytrocytov alebo hemosiderínu v ich okolí alebo prítomnosť trombov v lúmenoch ciev. Tieto zmeny by mohli vypovedať skôr o akútnych prejavoch rádiodermatitídy.

Pri chronickej rádiodermatitíde ako profesionálnom ochorení sa v literatúre za najčastejšie miesto poškodenia pokladajú prsty a ruky (Braun-Falco et al., 2001; Fetisovová, 2003). Pacient, ktorého prípad je vyššie opísaný, mal tieto miesta nepoškodené. Podstatný patologický nález bol lokalizovaný na hrudníku, menej na lakt'och. S ohľadom na telesný habitus pacienta, ktorý mu znemožňoval bežne zaužívané používanie prístrojov a materiálov na pracoviskách, pokladáme diagnostikované chronické ochorenie kože s typickými makroskopickými aj histologickými charakteristikami za profesionálnu chronickú rádiodermatitídu spôsobenú účinkami pri chronickej expozícii opakovaným nízkym dávkam počas mnohých rokov (Fetisovová, 2003). Pacientovi bola po bioptickom diagnostikovaní lézií a klinicko-patologickom konsenze priznaná choroba z povolania. Zakrátko nato zomrel v mieste bydliska na srdcovo-cievne zlyhanie z dôvodov prevencie vzniku kožných malignómov, ktoré sú častým následkom chronickej rádiodermatitídy (Braun-Falco et al., 2001).

Záver

Chronická rádiodermatitída je v súčasnosti už zriedkavo diagnostikovaným a opisovaným poškodením s ohľadom na sofistikovanú bezpečnostnú techniku používanú pri diagnostike a terapii pomocou žiaričov. Aj ochrana zdravia

personálu pri používaní týchto prístrojov je účinnejšia ako v minulosti. Napriek tomu sa u nás môžu aj dnes vyskytovať prípady nediagnostikovanej profesionálnej rádiodermatitídy najmä vtedy, keď sú lézie v iných ako typických lokalizáciách. Opísaný prípad potvrdzuje potrebu dobrej a kvalifikovanej spolupráce klinika a patológa, spolu s dôkladne odobranou anamnézou od pacienta. Včasné rozpoznanie rádiodermatitídy umožní účinne predchádzať ďalším závažným ochoreniam kože, najmä neopláziám.

Adenokarcinóm prsnej žľazy muža a jeho diferenciálna diagnóza

Úvod

Adenokarcinómy infiltrujúce kožu môžu v praxi histopatológa spôsobiť diagnostické ťažkosti, pretože prioritnou otázkou je určenie, či ide o primárny, alebo sekundárny nádor.

Skupinu primárnych adenokarcinómov kože adnexálneho pôvodu histologicky napodobňujú metastázy adenokarcinómov z iných tkanív a orgánov. Kožné metastázy *vice versa* spôsobujú problém v rozhodovaní o ich histogenetickom a topografickom pôvode. Metastázy do kože nie sú časté bioptické prípady. Malý, ale signifikantne významný počet pacientov s metastázami do kože máva niektorú z interných malignít, či už klinicky diagnostikovanú, alebo nie. U žien je najčastejšou kožnou metastázou karcinóm prsníka. Z ďalších primárnych nádorov vysielajúcich metastázy do kože sú u žien častejšie karcinómy hrubého čreva, pľúc a ovárií. U mužov sa najčastejšie vyskytujú metastázy z karcinómu pľúc, nasledujú metastázy adenokarcinómu hrubého čreva, obličiek a žalúdka a karcinómy orofaryngálnej oblasti. V oblasti prsníka sa uvádzajú metastázy adenokarcinómu prostaty (WHO, 2001).

Kazuistický prípad

Päťdesiatšesťročný muž mal štyri roky vyvíjajúcu sa podkožnú tumoróznou léziu v ľavej pektorálnej oblasti na hrudníku vo fixovanom materiáli s veľkosťou 3 x 2 x 1 cm, belavosivej farby, infiltrujúcu podkožie a okraje nádoru asi 0,5 mm, s tuhou

konzistenciou. Časť nádoru, bez predchádzajúcej liečby a histologického vyšetrenia, bola odoslaná na peroperačnú biopsiu. Vyšetrenie „rýchlej“ biopsie určilo adenokarcinóm s nemožnosťou jednoznačne určiť jeho histogenézu. Na definitívne histologické vyšetrenie chirurg zaslal materiál *in toto* 10 x 6 x 3,5 cm krytý kožou. V centre zachytenej kože bola diagnostikovaná okrúhla lézia s priemerom 2,5 cm, s mierne navolitými okrajmi. Po jej vertikálnom narezaní sa zistil tumorózny útvar s maximálnym rozmerom 3,5 cm, ktorý zasahoval do kože aj podkožia. Išlo o sivobelavú masu solídneho vzhľadu bez makroskopických znakov nekrózy alebo krvácania. Rast nádoru bol infiltratívny.

Materiál a metodika

Materiál bol fixovaný 10 % formalínom a spracovaný bežnou technikou parafrínových bločkov. Rezy boli farbené hematoxylínom a eozínom a spracované imunohistochemickými postupmi na dôkaz estrogénových (ER, DAKO, 1 : 75) a progesterónových receptorov (PR, Immunotech, 1 : 50), ako aj vyšetrením HER-2 (HercepTest, DAKO).

Histologický a imunohistologický nález

Rovnako ako v peroperačnom vyšetrení nádoru aj vo formalínom fixovanom materiáli bol podobný histologický obraz. Išlo o nález žľazovitých formácií tubulárneho, resp. duktálneho charakteru. Vo väčších nádorových duktálnych štruktúrach sa nachádzali intraluminálne výbežky epitelu, ložiskovo sa spájajúce do kribriformných vzorov. Cytologicky mali nádorové epitélie charakter svedčiaci o strednom až vyššom stupni celulárnej atypie. Nádorové štruktúry infiltrovali medzi potné žľazy, ale bez ich deštrukcie. Mitotická aktivita nepresahovala 10 mitóz v 10 veľkých zorných poliach (pri zväčšení 480x). V lymfatických cievach boli prítomné trsy nádorových buniek. Koža bola infiltrovaná nádorovými štruktúrami. Podobne sa karcinómové štruktúry nachádzali aj perineurálne. V okrajoch a spodine chirurgickej excízie sa nedokázali karcinómové štruktúry.

Imunohistochemickými postupmi sa zistila pozitivita EMA, CEA, CK7, ER v 90 % nádorových buniek a PR v 90 % nádorových buniek. HercepTest bol vyhodnotený ako negatívny s intenzitou reakcie 1+.

Záverečná diagnóza znela: duktálny invazívny karcinóm mužskej prsnej žľazy

s metastázami do lymfatických uzlín.

Diskusia

V súvislosti s prezentovaným prípadom sa sledovala incidencia výskytu karcinómu mužskej prsnej žľazy v našej populácii a jej pomer k výskytu iných adnexových kožných karcinómov.

Pomer výskytu karcinómu mužskej žľazy ku karcinómu prsníka u žien má frekvenciu menšiu ako 1 : 100 (Zaviačič et al., 2002). V roku 2003 bolo na Slovensku hlásených 19 nádorov mužského prsníka, vo vekovom rozmedzí od 45 do 85 rokov s najvyšším počtom diagnostikovaných nádorov medzi 70. a 74. rokmi (Ondrušová et al., 2006). Koľko je u nás diagnostikovaných primárnych adnexových karcinómov kože, možno však iba odhadovať. V štatistických údajoch sa objavuje zväčša len skupinový údaj o nemelanómových karcinómoch kože bez bližšej špecifikácie. Najnovšie údaje uvádzajú 1 704 hlásených nemelanómových karcinómov kože (Ondrušová et al., 2006). Z tejto skupiny karcinómov tvoria adnexálne kožné karcinómy na pracovisku ÚPA JLF UK a MFN v Martine maximálne 2 % (Adamicová et al., 2006). Incidencia adnexálnych nádorov v ostatných 20 rokoch je asi 0,6 u žien a 0,7 u mužov (Kaušic et al., 2003). Diagnózu adnexálnych karcinómov kože v dermatohistopatológii možno teda pokladať za približne rovnako zriedkavú ako diagnózu karcinómu mužskej prsnej žľazy.

Podobnosť v číslach incidencie adnexálnych kožných nádorov a karcinómu mužského prsníka nie je ich jediným spoločným znakom. Podobný je ich histologický obraz, ako aj imunohistochemický fenotyp, čo úzko súvisí s embryonálnym vývinom štruktúr, z ktorých vychádzajú. Tak „vlastné“ adnexy kože, ako aj prsná žľaza obidvoch pohlaví sa ontogeneticky vyvíjajú z rovnakého základu zanorením ektodermových pruhov do mezodermového tkaniva. Mliečna žľaza je v podstate modifikovaný a vysokošpecializovaný typ potnej žľazy. Začiatok intrauterinného vývinu prsníka je v 5.–6. týždni. Ektodermové pruhy sa rozvíjajú následkom induktívnych vplyvov mezenchýmu. Kým mliečna žľaza sa vyvíja už od 6. týždňa vnútramaternicového života plodu v oblasti primitívnej mliečnej lišty, ostatné kožné adnexy sa utvárajú medzi 12.–16. týždňom z toho istého základu na takmer celom povrchu integumentum commune. Postpartálny diferencovaný vývin mužského a ženského prsníka závisí od ich odlišného hormonálneho mikroenvironmentu (Standrick, 2004).

Karcinóm prsníka u mužov je výrazne hormonálne dependentný. Vysoké hodnoty estrogénov súvisia najmä s poruchami pečeneových funkcií a s liečbou estrogénmi pre karcinóm prostaty. Karcinómy prsníka u mužov sa všeobecne správajú agresívne, preto je indikovaná agresívnejšia chemoterapia ako u žien s karcinómom prsníka. Pre výraznú hormonálnu závislosť má svoje miesto aj hormonálna liečba. Prognóza karcinómu prsníka u mužov je všeobecne horšia ako u žien (Kaušic et al., 2003).

Histologický obraz primárnych a metastatických adenokarcinómov v koži nemožno vždy odlíšiť iba na základe pozorovania v klasickom svetelnom mikroskope. Základom diferenciálnej diagnostiky býva dôkaz spojenia s adnexálnymi štruktúrami kože, čo favorizuje primárne adenokarcinómy (Murphy, 1995). Chýbanie takého spojenia svedčí skôr o výskyte metastázy alebo o inej histopatogénnej adenokarcinómu, rovnako ako sa uvádza v opísanom prípade.

Atypické duktálne štruktúry možno dokázať vo viacerých typoch kožných adnexálnych karcinómov. Typickým príkladom môže byť duktálny ekkrinný karcinóm alebo primárny adenoidno-cystický karcinóm, ktorý vychádza z potných štruktúr (Adamicová et al., 2006; McKee et al., 2005). Presnosť určenia histogenetického pôvodu nádoru výlučne na základe štandardných histologických metód klesá pri slabo diferencovaných nádoroch. Na ich exaktnú diagnostiku treba využiť sofistikovanejšie metódy ako elektrónovú mikroskopiu alebo imunohistochemické či molekulovogenetické postupy (WHO, 2005).

V súčasnosti sa na väčšine bioptických pracovísk využívajú na diagnózu nádorových a iných ochorení imunohistochemické metodiky. Aplikáciou imunohistochemických techník na štúdium buniek a tkanív sa docieľuje ich presnejšia fenotypizácia. Tento fakt umožňuje v mnohých prípadoch určiť pôvod metastatického nádoru z neznámeho primárneho ložiska, alebo potvrdiť histogenetický pôvod slabo diferencovaného primárneho nádoru. Pre bežnú prax je v súčasnosti dostupných približne tristo primárnych protilátok, panel protilátok sa však veľmi rýchlo rozrášťa (Hlavčák, 2003).

Pre potreby imunodiagnostiky adnexálnych karcinómov kože sa využíva zväčša panel monoklonálnych protilátok epitelového pôvodu. Najčastejšie sa aplikuje epitelový membránový antigén (EMA), karcinoembryonálny antigén (CEA), skupina cytokeratínov (napr. Ck7, Ck8, Ck18 a i.). Na potvrdenie myoepitelovej súčasti karcinómov sa často používajú protilátky, ako je S-100 proteín alebo hladkosvalový aktín (SMA), resp. p63, Ck5/6, Ck14, 17 a pod. (Hlavčák, 2003;

McKee et al., 2005).

Pri nádoroch prsníka býva pozitivita aj pri použití monoklonálnych protilátok na dôkaz epitelového pôvodu, podobne ako pri kožných adnexálnych karcinómoch. Navyše sa na diagnózu nádorov prsníka využívajú aj ďalšie monoklonálne protilátky. S ohľadom na rovnaký embryonálny pôvod potných žliaz a prsnej žľazy reagujú tieto protilátky podobne tak v normálnych tkanivách potných žliaz a prsníka, ako aj v karcinómoch, ktoré sa z nich vyvíjajú (tab.1; Adamicová et al., 2006; McKee et al., 2006).

V tab. 1. sú uvedené percentuálne podiely zistených pozitívnych nálezov v bunkách karcinómu iba orientačné. Rozliční autori uvádzajú iné hodnoty. Napr. Rosen (2001) nachádzal u mužov až 85 % pozitívnych buniek pri dôkaze antigénu ER, vo WHO – „*blue book*“ (2001) sa uvádza rozpätie ER od 60 do 95 % v bunkách adenokarcinómu, ten istý zdroj rozširuje škálu positivity PR od 45 do 85 %. Dôležité je aj hodnotenie cytotopografickej lokalizácie a intenzity sledovanej positivity. Jadrová imunoreaktivita ER je zvyčajne slabšia pri karcinómoch potných žliaz, a preto silná pozitivita svedčí skôr o prsníkovom pôvode karcinómu. Negatívny nález ho však nevylučuje (Kajo et al., 2001; O'Malley, Pinder, 2006; Rosen, 2001).

V biptickej praxi možno diagnostikovať adenokarcinóm kdekoľvek na koži. V prvom slede biptik vylučuje či potvrdzuje primárny adenokarcinóm kože vychádzajúci z kožných adnexov, často z potných žliaz. Vylúčiť metastázu prsníkového karcinómu je niekedy mimoriadny diferenciálnodiagnostický problém (z dôvodov uvedených vyššie). V takom prípade po vyčerpaní dostupných histologických metodík biptikovi môže dopomôcť k správnej diagnóze iba precízne ovládanie všetkých relevantných klinických údajov (Adamicová, Fetisovová, 2003), ako aj nález prekursorových lézií v blízkosti alebo priamo v sledovanom tkanive. Do kože však môžu metastázovať aj karcinómy z iných orgánov. V súčasnosti sú veľkým prínosom imunofenotypické znaky získané použitím cytokeratínových protilátok CK7 a CK20, ktoré môžu prispieť k diskriminácii adenokarcinómov rôzneho pôvodu (Chu, Weiss, 2002; tab. 2).

Záver

S ohľadom na embryonálnu vývinovú príbuznosť majú primárne

adenokarcinómy kožných adnexov a modifikovaných adnexov ženského a mužského prsníka podobnú histologickú štruktúru a imunohistochemický fenotyp. V súčasnej rutinej praxi odlíšenie týchto dvoch rôznych nádorov býva problematické a niekedy je takmer nemožné bez presných a suficientných klinických informácií. Zložitá je aj diferenciálna diagnostika kožných adnexálnych karcinómov a metastáz adenokarcinómov z iných orgánov. V takýchto prípadoch sa osvedčuje používať okrem základného panelu protilátok proti epitelovým antigénom aj cytokeratíny CK7 a CK20, ktoré môžu nasmerovať pozornosť bioptika na primárny pôvod karcinómu.

Tab 1. Pozitivita rutinne používaných monoklonálnych protilátok v karcinómoch potných žliaz a karcinómoch prsnej žľazy (upravené podľa Chu, Weiss, 2002)

Potilátky	Karcinóm z potných žliaz	Karcinóm prsnej žľazy
EMA	+	+
CEA	+	+
ER	+	+ (70 %)
PR	— *	+ (60–65 %)
GCDFP-15	+	+ (50–75 %)
HER2	— *	+ (10–34 %)

* vlastné nálezy

Tab 2. Využitie cytokeratínov CK7 a CK20 pri diferenciálnej diagnostike niektorých karcinómov a ich metastáz (podľa Chu, Weiss, 2002)

Orgán/tkanivo	CK7	CK20	%
Karcinóm potných žliaz	+	—	Neznáme
Infiltrujúci DCa	+	—	86
Infiltrujúci LCa	+	—	94
Kolorektálny adenokarcinóm	—	+	82
Cholangiokarcinóm	+	+	65
Plúcny adenokarcinóm	+	—	90
Svetlobunkový Ca obličky	—	—	80

Problematika diagnostiky adnexálnych nádorov v tabuľkovom prehľade

**Tab. 1. Benígne lézie adnex usporiadané podľa znižujúceho sa stupňa
diferenciácie pôvodných tkanív (Adamicová et al., 2006)**

Nádor	Vlasová diferenciácia	Sebaceózna diferenciácia	Apokrinná diferenciácia	Ekrinná diferenciácia
Hyperplázia (Hamartóm)	Névus vlasového folikula	Nevus sebaceus Sebaceózna hyperplázia „Fordyce´s condition“	Apokrinný névus	Ekrinný névus
Adenóm	Trichofolikulóm Dilatovaný pór Akantóm pilárnej pošvy Mnohopočetné fibrofolikulómy Mnohopočetné fibrodiskómy	Sebaceózný adenóm	Apokrinný hidrocystóm Hidradenoma papilliferum Apokrinný syringocystadenoma papilliferum Tubulárny apokrinný adenóm Erozívna adenomatóza bradavky	Ekrinný hidrocystóm Syringóm (ekrinný syringocystaden óm papilliferum)
Benígny epitelióm	Trichoepitelióm Desmoplastický trichoepitelióm Trichoadenóm Generalizovaný hamartóm vlasového	Sebaceóm	Apokrinný cylindróm (Apokrinný chondroidný syringóm)	(Ekrinný cylindróm) Ekrinný poróm Mucinózna syringo-

	folikula Pilómatrixóm Proliferujúca trichilémová cysta Trichilemóm Nádor folikulového infundibula			metaplázia Ekkrinný spiradenóm Jasnobunkový hidradenóm Ekkrinný chondroidný syringóm
Primordiálny epitelióm	Keratotický bazocelulárny epitelióm	Bezocelulárny epitelióm so sebaseóznou diferenciáciou	Adenoidný bazocelulárny epitelióm s apokrinnou diferenciáciou	Adenoidný bazocelulárny epitelióm s ekkrinnou diferenciáciou

Tab. 2. Algoritmus diagnostiky adnexálnych nádorov kože z pohľadu štruktúrových charakteristík

Cystický a papilárny vzhľad	Folikulárne infundibulum	Folikulárna infundibulárna cysta „Dilated pore of Winer“ Akantóm pilárnej pošvy
	Folikulárny istmus	Trichilemálna cysta Proliferujúca pilárna cysta Steatocystóm
	Folikulárny bulbus	Cysta vlasového matrixu Apokrinný hidrocystóm

	Folikulárne apokrinné žľazy	Hidradenoma papilliferum Syringocystadenoma papilliferum
Malé hniezda, dukty a pruhy	Folikulárne Duktulárne	Trichoadenóm Trichoepitelióm Trichofolikulóm Syringóm Cylindróm Tubulárny adenóm Zmiešaný nádor
Nádory s expanzívnymi uzlami a pruhmi	Poróm Trichilemóm Nodulárny hidradenóm Spiradenóm	
Nádory s lipidovými bunkami	Sebaceózna hyperplázia Nevus sebaceus Sebaceózny adenóm Sebaceózny epitelióm	
Malígne nádory	Sebaceózny karcinóm Ekrinný porokarcinóm Mikrocystický adnexálny karcinóm Apokrinný karcinóm	

Tab. 4. Histologické pomôcky na rozlíšenie dignity kožných adnexálnych nádorov

Histologické črty	benígne nádory	malígne nádory
Orientácia	vertikálna	horizontálna
Hranice	hladké	infiltrujúce okolie
Cytológia	blandná	atypie
Mitózy	zriedkavé	zvýšený počet (atypické)
Vaskulárna infiltrácia	neprítomná	môže byť

Tab. 5. Nádory špecifických lokalizácií

Končatiny	papilárny a digitálny adenokarcinóm papilárny a ekkrinný adenóm
Axily	apokrinný karcinóm
Vulva a peritoneum	hidradenoma papilliferum duktopapilárny apokrinný karcinóm

Tab. 6. Nádory s možným mnohopočetným výskytom

Cylindróm
Syringóm
Poróm
Trichoepitelióm
Trichilemóm (Cowdenovej syndróm)
Sebaceózne nádory (Torrého–Muirov syndróm)

Tab. 7. Nádory detského veku

Syringóm
Syringocystadenoma papilliferum
Poróm
Cylindróm
Pilomatrixóm
Trichoepitelióm

Tab. 8. Imunohistochemický profil niektorých adnexálnych nádorov

Folikulárne nádory	
Trichilemóm	EMA +, CEA +
Trichilemálny karcinóm	HMWCK+, CEA -, EMA –
Malígný proliferujúci pilárny nádor	CD34 +, p53 proteín +
Trichoepitelióm	CK15 +, bcl2 (periférne) +, CD34 + (v stróme)
Desmoplastický trichoepitelióm	P53 -, bcl-2 -, MIB-1 extrémne nízky index, CD34 + (v perilezionálnych fibrocytoch)
Trichoblastóm (trichoblastický karcinóm)	CK6 +, CK 8 +, CK 14 +, CK 17 +, CK 7 -
Neurofolikulárny hamartóm	S-100 +, NSE +/-, synaptofyzín +/-, HA CD34 -, GFAP -, Leu-7 -
Nádory sebaceózných žliaz	
Sebaceózný karcinóm	EMA +, CEA -
Nádory potných žliaz a zmiešané nádory	
Apokrinný hidrocystóm a apokrinný cystadenóm	SMA + (myoepitélie), S100 +/-, K7 +, K8 +, K18 + (luminálna vrstva epitélií)
Syringocystadenoma papilliferum	AE1/AE3 +, CAM 5,2 +, EMA +, CEA +, SMA + (vnútorná vrstva buniek), GCDFP-15 +, HMFG-1 +/-, HMFG 2 +

Syringocystadenokarcinoma papilliferum	AE1 +, EMA +, CEA +, HMFG-2 +/-, GCDFP +/-
Hidradenoma papilliferum	LMW K +, EMA +, CEA +, HMFG +, GCDFP-15 +, ER +, PR +/-, AR + 20 % S-100 +, SMA + (myoepiteliálne bunky)
Tubulárny apokrinný adenóm	EMA +, CEA + (luminálna vrstva epitelií) HMFG-1 +/-, GCDFP +/-, S100 +, SMA + (myoepitélie)
Apokrinný karcinóm	LMW k (CAM 5,2) +, AE1/AE3 +, EMA +, CEA +, GCDFP-15 +, lyzozým +/-, A1AT +/-, A1ACT +/-, S-100 +/-
Zmiešaný nádor	H a LMW K (AE1/AE3) +, EMA +, CEA +, GCDFP15 +, S-100 + (na povrchových bunkách), SMA +/-, MSA +/-, Vim + a S-100 + (v stromálnych bunkách) Hyalínne bunky CAM 5.2 +, CK10 – CK14, SMA/MSA + jednoduché epitélie CK14 + bunky (duktálno-bazálne alebo myoepiteliálne) Polyedrické bunky CK14 +, CK10 – Vretenovité bunky CK14 +, SMA +, MSA +, CAM 5.2 -, CK10 -
Malígny zmiešaný nádor	panCK +, AE1/AE3 +, EMA +, CEA +, S-100 +/-,
Myoepitelióm a malígny myoepitelióm	Vim +, CH +, EMA +, S100 +/-, SMA +/-, Calponin +/-, GFAP +/-, Des. -

Ekkinný poróm a ekkinný porokarcinóm	EMA +, CEA +, p53 početnejšia pozitivita ako pri benígnej forme
Agresívny digitálny papilárny adenokarcinóm	Keratín +, S-100 +, CEA +
Hidradenóm	AE1/AE3 +, EMA +, CEA +
Dermálny cylindróm	CEA + (luminálne), HMFG -, CK6 +, CH19 +, CK7 +, EMA +, IGH-4 + (ekkrinný pôvod neoplazmy)
Malígný cylindróm	CAM 5.2 +, EMA +, CEA +, S-100 +/-, GCDFP-15 +/-
Ekkinný spiradenóm	IGH-4 +, CK7 +, CK8 +, CK18 +, EMA +, CEA +
Ekkinný spiradenokarcinóm	EMA +/-, CEA +/-, S100 + (stromálne bunky) CAM 5.2 +, EMA +, p53 početná pozitivita

Niektoré z častejšie používaných eponým v dermatohistopatológii

Termíny motivované menom objaviteľa sú v medicíne veľmi časté. Eponymá sú pomenovania na označenie nejakého javu alebo predmetu, ktorý súvisí so skutočnou alebo legendárnou osobou. Využíva sa tu teda meno osoby, ktorá určitý jav objavila alebo opísala ako prvá, resp. podstatne prispela k jeho rozšíreniu. Slovenský terminológ Ivan Masár nazýva takéto typy novším názvom – dedikačné termíny (Bujalková, M.: Eponymá v lekárskej terminológii. Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 5, s. 271–272).

Ku kultúre lekárskeho stavu prináleží aspoň parciálne poznať objaviteľov významných míľnikov v medicíne. Osobností, ktoré sa zaslúžili o bádanie v oblasti ars medica, je veľa. Niektoré sú také významné, že na ich počesť sa používali a používajú názvy diagnóz, syndrémov, symptémov či vyšetrovacie postupy a pod. Pri súčasnom všeobecnom a koordinovanom strácaní pamäti na veci minulé a minimalizovaní významu skutočných osobností poznania a vedy sa stáva, že v odbornej literatúre miznú zaužívané a známe, historicky akceptované mená. Tradičné názvy sa nahrádzajú novými, niekedy komplikovanými pojmami, ktoré nemusia byť jednoznačne zrozumiteľné lekárskej obci. Vzniká terminologický chaos, pri ktorom autori prác uvádzajú mnohé synonymá v úsilí vysvetliť, o ktorom ochorení vlastne hovoria.

Jednou z klinických disciplín, v ktorej sa ešte konzervuje väčšina tradičných pomenovaní ochorení, je dermatovenerológia. V nasledujúcom texte sa pokúsime pripomenúť niektorých uznávaných autorov a ich diagnostický prínos do medicíny najmä v oblasti dermatohistopatológie.

Abrikosov, Alexej Ivanovič – ruský patológ (1875–1955). **Abrikosovov myoblastóm** je pomaly rastúci nádor pozostávajúci z buniek charakteristického granulárneho vzhľadu cytoplazmy. Histogeneticky ide najskôr o nádor pochádzajúci z nervových pošiev. Častým miestom výskytu je jazyk, gingíva a koža.

Albright, Fuller – americký endokrinológ (1900–1969). je známy ako klinický výskumník kalciového metabolizmu a porúch kostného systému. Podľa jeho mena je pomenovaný **Albrightov syndróm I** – na X-chromozóm viazaná dominantná porucha, prítomná v detstve, prejavujúca sa osifikáciou kože a podkožia. Veľa

pacientov má zníženú odpoveď na paratyreoidný hormón (PTH) s hypokalciémiou, hyperfosfatémiou a eleváciou PTH („pseudohypoparatyreoidizmus“). Niektorí jednotlivci majú normálne sérové hodnoty kalcia a fosforu, bez hormonálnej rezistencie („pseudopseudohypoparatyreoidizmus“).

Albrightovo meno sa vyskytuje spolu s ďalšími autormi v ďalších deviatich syndrómoch.

Andrews, George, Clinton – americký dermatológ (1891–1978). **Andrewsov pustulárny bakterid**. Pyoderma palmoplantárnej lokalizácie, v klinickej aj histologickej diferenciálnej diagnostike problémovo rozlíšiteľná od pustulárnej psoriázy dlaní a stupají.

Arndt, Georg – nemecký dermatológ (1874–1929). **Arndtov–Gotttronov skleromyxedém**. Zriedkavé ochorenie s proliferáciou fibroblastov a excesívnou prítomnosťou kyslých mukopolysacharidov v koži.

Auspitz, Henrich – rakúsky dermatológ (1835–1886). **Auspitzov fenomén**. Diagnostický pri aktívnej forme psoriázy. Pri metodickom škrabaní ložiska vznikne bodkovité krvácanie. Histologická podstata spočíva v zúžení suprapapilárnej časti epidermy, kde po zoškrabnutí parakeratotickej lamely „presvitajú“ dilatované a skrútené kapiláry v zakončeníach papíl dermy.

Bärfverstedt, Bo Erik – švédsky dermatológ (1905–1990). **Bärfverstedtova lymfadenosis benigna cutis**. Ektopická tvorba polyklonálneho lymfocytárneho tkaniva, v súčasnosti zradená do obrazu boreliózy.

Barré, Jean Alexandre – francúzsky neurológ (1880–1967). **Barrého–Massonov syndróm**. Benígny nádor, ktorý pozostáva z cievnych priestorov a glomusových buniek. Často prítomný ako bolestivý uzol pod nechtom.

Bazex, André – francúzsky dermatológ (1911–1988). **Bazexov syndróm**. Je spájaný s malígnymi ochoreniami dýchacieho a tráviaceho systému s olupovaním kože na bruškách prstov a nechťových valov, v nose a ušniciach.

Bednář, Blahoslav – československý patológ (1916–1989). **Bednářov nádor**. Pigmentový dermatofibrosarcoma protuberans opísaný ako storiformný neurofibróm roku 1957. Vyskytuje sa v koži.

Behcet, Hulusi – turecký dermatológ (1889–1948). **Behcetov syndróm** charakterizovaný rekurentnou aftóznou stomatitídou, genitálnymi vredmi a postihnutím očí (relapsy iridocyklitídy, uveitídy, retikulárne vaskulárne zmeny, atrofia optiku). Syndróm zahŕňa ešte pustulácie v mieste venepunkcie, artropatiu a niekedy meningomyelitídu.

Birbeck, Michael – britský vedec (20. storočie). **Birbeckove granuly**. Cytoplazmatické granuly detegované pomocou ELMI, nachádzajú sa v Langerhansových bunkách kože a majú tvar tenisovej rakety.

Blaschko, Alfred – nemecký venerológ, leproológ a vedec (1858–1922). **Blaschkove línie**. Systém línií na povrchu ľudského tela, ktoré zodpovedajú vývinovému rastovému vzoru kože. V týchto líniách sa prejavujú niektoré lézie, napr. lineárny epidermálny névus alebo incontinentia pigmenti.

Bowen, John Templeton – americký dermatológ (1857–1940). **Bowenova choroba**. Karcinóm kože vyvíjajúci sa najskôr v závislosti od solárnej expozície u starších ľudí. Medzi ďalšie opísané príčiny môže patriť expozícia arzénu, imunosupresia a vírusová infekcia.

Breslow, Alexander – americký patológ (1928–1980). **Hĺbka invázie podľa Breslowa**. Hodnotí hrúbku malígneho melanómu v milimetroch, meranú okulárnym mikrometrom. Koreluje s päťročným prežívaním pacienta.

Brocq, Anne-Jean Louis – francúzsky dermatológ (1856–1928). **Brockova choroba I**. Ide o lokalizovanú ohraničenú plochu zhrubnutej kože s lichenifikáciou, zapríčinenou sčervenaním a škrabaním. **Brockova choroba II**. Chronická forma pityriasis lichenoides, charakterizovaná ložiskami malých hnedých tuhých papúl s typickou „oblátkovou“ šupinou.

Burkitt, Denis – britský chirurg (1911–1993). **Burkittov lymfóm**. Malígne ochorenie lymforetikulárneho systému zapríčinené Epsteinovým–Barrovej vírusom.

Buschke, Abraham – nemecký dermatológ, rodom Poliak (1868–1943). **Buschkeho choroba**. Idiopatické ochorenie charakterizované jamkovitými uzlami podkožia, najmä na zadnej strane a na bočných stranách krku. Často spôsobené predchádzajúcim febrilným ochorením zapríčineným streptokokovou infekciou. Histologicky je typický skleredém v derme. **Buschkeho–Lowensteinov tumor** je veľká pseudoepiteliomatózna lézia v genitoanálnej oblasti zapríčinená HPV infekciou so sexuálnym prenosom. Niektorí súčasní autori ho pokladajú za formu verukózneho karcinómu „low grade“ dignity.

Celsus, Aulus Cornelius – rímsky lekár (53 p. K.–7 p. K.). **Celsove štyri základné znaky zápalu**: calor, tumor, rubor, dolor. V 19. storočí k nim doplnil Virchow piaty znak „functio laesa“.

Civatte, Achille – francúzsky dermatológ (1877–1956). **Civatteho telieska**. Eozinofilné degenerované keratinocyty pri niektorých chronických lichenoidných

dermatózach.

Clark, Wallace jr. – americký dermatopatológ (1924–1997) **Clarková hladina**. Systém udáva hĺbku invázie malígneho melanómu a inváziu do dermy a podkožného tuku. Zistené hodnoty sa využívajú na prognózu prežitia. **Clarkov névus** je melanocytová lézia charakterizovaná architektonickou nepravidelnosťou a rôznym stupňom jadrovej atypickosti melanocytov.

Darier, Jean Ferdinand – francúzsky dermatológ narodený v Maďarsku (1856–1938). **Darierova choroba** je autozómovo-dominantná porucha keratinizácie, objavujúca sa v prvej alebo druhej dekáde života. Základným prejavom sú rôzne veľké papuly ružovohnedej farby s drsným povrchom. Postihnuté sú najmä seboroické časti kože. Niekedy sa nachádzajú bodkovité keratózy na dlaniach a stupajach. Hlavným histologickým obrazom sú prejavy dyskeratózy, tzv. „corps ronds“.

Degos, Robert – francúzsky dermatológ (1904–1987). **Degosov akantóm**. Benígny nádor epidermálneho pôvodu. Ide o pomaly rastúci, 1–2 cm veľký ružovočervený útvar s ostrými hranicami, zvyčajne na dolných končatinách. Typickým histologickým nálezom sú veľké svetlé rohovatejúce bunky s veľkým obsahom glykogénu.

Dempsey, sestra Mary Joseph – americká katolícka rádová sestra (1856–1939). „**Sister Joseph Nodule**“ je tuhý umbilikálny uzol. Ide o metastázu nádoru žalúdka alebo ovária, hrubého čreva a zriedka iných orgánov. Prognóza (quod vitam) je zlá.

Dercum, Francis Xavier – americký neurológ (1856–1931). **Dercumova choroba**. Mnohopočetné bolestivé symetrické lipómy. Častejšie diagnostikované u obéznych žien v štvrtej až šiestej dekáde života.

Devergie, Marie Guillaume Alphonse – francúzsky dermatológ (1798–1879). **Devergieho choroba**. Papuloskvamózne ochorenie prejavujúce sa oranžovo-červenými ložiskami na rukách a hrudníku. Chronické-zápalové pityriaziformné olupujúce sa ochorenie, dnes známe ako pityriasis rubra pilaris.

Duhring, Louis Adolphus – americký dermatológ (1845–1913). **Dermatitis herpetiformis Duhring**. Zápalové ložiská so skupinkami červených papúl alebo vezikúl, exkoriácií alebo šupín, často hemoragických. Histologicky charakterizované subepiteliálnymi plŕuzgiermi a degeneratívnymi zmenami epidermových buniek s prítomnosťou eozinofilov.

Ehlers, Edvard – dánsky dermatológ (1863–1937). **Ehlersov-Danlosov syndróm**. Skupina geneticky determinovaných ochorení spojivového tkaniva

charakterizovaných fragilitou kože a krvných ciev, extrémnou pohyblivosťou kĺbov a hyperextenzibilnou kožou.

Fegeler, Ferdinand – nemecký dermatológ (1920). **Fegelerov syndróm**. Získaný nevus flammeus po traume. Diferenciálnodiagnosticky je dôležité odlišiť jednostranný syndróm névoidnej teleangiektázie a eruptívne pavúčikovité névy.

Fitzpatrick, Thomas Bernard – americký dermatológ (1920–2003). **Fitzpatricková klasifikácia kožných typov**, založená na fototype a reakcii na slnečné žiarenia: Typ I – veľmi bledý alebo pehavý, typ II – bledý až olivový, typ III – hnedý, typ IV – tmavohnedý, typ V – čierny.

Fontana, Arturo – taliansky dermatológ (1873–1950). **Striebriaca impregnácia podľa Fontanu** a Massona. Pomocou tejto impregnácie sa znázorňuje melanín na čierne. **Fontanovo farbenie** na dôkaz *Treponema pallidum*.

Fordyce, John Addison – americký dermatológ (1858–1925). **Fordyceho angiokeratóm**. Malé tmavočervené alebo červené papuly na skrôte alebo vulve u starších ľudí, spôsobené dilatovanými krvnými cievami. **Fordyceho škvrny** sú mnohopočetné žlté papulky na perách alebo na bukálnej sliznici. Histologicky ide o ektopické sebaceózne žliazky. Lézie môžu byť prítomné aj na labia minora, na glans penis a na vnútornom povrchu predkožky.

Fournier, Jean Alfred – francúzsky dermatológ (1832–1914). **Fournierova gangréna** je rýchlo, progresívne sa vyvíjajúca flegmóna genitálu a anorektálnej oblasti. Histologicky je diagnostikovaná nekróza tuku, fascitída a myozitída. Klinicky má pacient prejavy toxického šoku.

Fox, George Henry – americký dermatológ (1846–1937). **Foxova-Fordyceho choroba**. Ide o chronické ochorenie ložísk kože, sprevádzane svrbením. Vyskytuje sa najmä u mladých žien v axile.

Giemsa, Gustav – nemecký bakteriológ (1867–1948). **Giemsovo farbenie** sa používa na identifikáciu granúl v cytoplazme mastocytov (fialové) na dôkaz myeloidných granúl (červené) a na dôkaz leišmanií (červené).

Gomori, George – maďarský histochemik pôsobil v USA (1904–1957). **Gomoriho striebrenie** sa využíva v histológii na dôkaz retikulínových fibríl.

Gottron, Henrich Adolf – nemecký dermatológ (1890–1974). **Gottronove papulky** sú ploché erytematózne až fialové papulky vyvíjajúce sa na koži nad extenzormi v oblasti lakťa a na koži interfalangálnych kĺbov u pacientov s dermatomyozitídou.

Grover, Ralph Wier – americký dermatológ (1920). **Groverova choroba**.

Akútne erupcie, ktoré svrbia, sú sivoružové. Papulovezikuly sú často na hrudníku u mužov v strednom a staršom veku. Histologicky je typická akantolýza epidermy.

Hailey, Hugh Edward – americký dermatológ (1909) – brat Wiliama Howarda **Haileyho** (1898–1967) Haileyho–Haileyho choroba je autozómovo dominantná choroba, prejavujúca sa návratnými vezikopustulami, eróziami s krustami, často lokalizovanými na krku, v axilách a v slabinách. Histologicky sa nachádza najmä dyskeratóza a akantolýza.

Hallopeau, Francois Henri – francúzsky dermatológ (1842–1919). **Hallopeauova akrodermatitída** je zriedkavé ochorenie charakteristické výskytom sterilných pustúl na koncoch prstov s pomalým šírením sa proximálne. Pokladá sa za akropustulárnu formu psoriázy.

Hodgkin, Thomas – britský lekár (1798–1866). **Hodgkinova choroba** je forma malígneho lymfómu s histologicky typickými elementmi nazývaným Reedovej–Sternbergovými bunkami. Vyskytuje sa v štyroch charakteristických histologických formách.

Hutchinson, sir Jonathan – britský chirurg a patológ (1828–1913). **Hutchinsonova choroba** je výskyt névoidných lézií s malými cievami v hornej derme. Častejšie sa vyskytuje u mladých žien na dolných končatinách v podobe sčervenaných až fialových bodkovitých zoskupení v lineárnom alebo hadovitom usporiadaní.

Ito, Minor – japonský dermatológ (1884–1982). **Itova hypomelanóza**. Neurokutánnny syndróm niekedy sa vyskytujúci autozómovo dominantne. Hypomelanóza sa objavuje v paralelných pruhoch pozdĺž Blaschkových línií. Abnormity v rámci syndrómu sa vyskytujú aj v CNS, v očiach a na vnútorných orgánoch. **Itov névus** je ohraničená tmavohnedá až čierna alebo prerušovaná sivá pigmentácia spôsobená prítomnosťou dermálnych melanocytov, distribuovaných nad laterálnym supraklavikulárnym a laterálnym brachiálnym nervom.

Jadassohn, Jozef – nemecký dermatológ pôsobil v Švajčiarsku (1863–1936), zakladateľ dermatoinmunológie. Medzi 12 ochoreniami a syndrómami pomenovanými podľa neho sa v dermatohistopatológii používa najmä **Jadassohnov nevus sebaceus**, čo je ohraničená hamartomatózna lézia pozostávajúca najmä zo sebaceózných žliaz, prejavujúce sa ako oranžovo-žlté sfarbené ložiská na hlave a krku novorodencov alebo detí. V neskoršom veku sa môžu vyvinúť z lézií bazaliómy.

Kamino, Hideko – americký patológ pôsobí v súčasnosti. **Kaminove telieska** sú

cytologickým kritériom Spitzovej névu, vzhľadom ide o červené globulky, ktoré pripomínajú koloidné telieska a niekedy splývajú do väčších útvarov. Nachádzajú sa v bazálnej oblasti epidermy alebo na vrcholoch dermy. **Kaminov névus** je modrým névom, charakterizovaným početnými dendritickými melanocytami v podobe solitárnej jednotky v dermoepidermovej junkcii.

Kaposi, Moritz – maďarský dermatológ, žil v Rakúsku (1837–1902). **Kaposiho sarkóm** je najznámejšie z ochorení pomenovaných podľa uvedeného autora. Multifokálny nádor cievneho a lymfatického endotelu sa najčastejšie vyskytuje v kožných cievach. V patogenéze sa uvažuje o zavinení ľudským typom Herpes vírus 8. Podľa opisu Kaposiho sa tento nádor vyskytuje prevažne na dolných končatinách starších mužov, s prevalenciou postihnutia Židov z východnej Európy. Endemický výskyt je zaznamenaný v Zaire, Ugande a Rwande. Iný výskyt sa dáva do súvislosti s imunodeprivovanými pacientmi s HIV-infekciou.

Kogoj, Franjo – chorvátsky dermatológ (189 –1983). **Kogojove spogiformné pustuly** sú multilokulárne mikro-pseudo-pustuly v hornej epiderme. Charakteristicky sa vyskytujú pri psoriáze.

Kyrle, Jozef – rakúsky dermatológ (1880–1926). **Kyrleho choroba** je zriedkavá chronická porucha kože neznámeho pôvodu, s výskytom mnohopočetných keratotických papúl, najskôr v súvislosti s diabetes mellitus a renálnymi chorobami.

Langerhans, Paul – nemecký patológ (1847–1888). **Langerhansove bunky** sú epidermové dendritické bunky, charakterizované raketovými cytoplazmatickými granulami, nazývanými tiež Birbeckove granuly. Sú vizualizované EL MI technikou. Obsahujú lobulárne jadro a majú funkciu buniek prezentujúcich antigén. Zmnožené sú pri kontaktnej hypersenzitivite. **Histiocytóza Langerhansových buniek** je reaktívne ochorenie neznámej príčiny, pred rokmi zaradené medzi tzv. „histiocytosis X“, charakterizované infiltráciou buniek s fenotypom Langerhansových buniek v koži, ale aj v pečeni, kostnej pulpe a v iných orgánoch.

Langhans Theodor – nemecký anatóm a patológ (1839–1915). **Langhansove bunky** sú mnohoadrové bunky s jadrami zoskupenými na periférii cytoplazmy v podobe „podkovičky“ sermicirkulárne alebo do tvaru „venčeka“, teda cirkulárne. V granulomatóznych ochoreniach zapríčinených oneskoreným typom hypersenzitívnej reakcie.

Ledderhose, Georg – nemecký chirurg (1855–1925). **Ledderhosov syndróm**. Plantárna fibromatóza neznámej etiológie charakterizovaná lokálnou proliferáciou

abnormálneho fibrózneho väziva na plantárnej fascii, spôsobujúca bolestivé zhrubnutie postihnutej fascie.

Lewandowsky, Felix – nemecký dermatológ (1879–1921). **Lewandowského rosaceaformný tuberkulid**. Nepravá, na tuberkulózný granulóm podobná, erupcia, často sa vyskytujúca na tvári.

Lipschutz, Benjamin – reakúsky dermatológ (1878–1931). **Lipschutzove telieska** sa nachádzajú vo vakuolizovaných bunkách infikovaných vírusom *Herpes simplex*. Okrem epitelu sa môžu nachádzať aj v jadrách fibroblastov a endoteliách kapilár.

Leyll, Alan – škótsky dermatológ (1917). **Leyllov syndróm**. Vážne ochorenie charakterizované nekrotickým postihnutím celej hrúbky epidermy, ktorá sa odlučuje od dermy v rozsiahlych plochách. Často vzniká ako reakcia na niektoré lieky.

Madelung, Otto Wilhelm – nemecký chirurg (1846–1929). **Madelungov syndróm**. Porucha hromadenia lipidov s následkom narastania veľkých depozitov tuku okolo hlavy a krku, niekedy na hornej časti hrudníka, postihujúca mužov v strednom veku s alkoholovou anamnézou.

Malherbae, Albert – francúzsky chirurg (1845–1915). **Malherbeov benígny kalcifikujúci epitelióm** je benígny nádor pozostávajúci z buniek pripomínajúcich bunky vlasového matrixu, prejavujúci sa ako solitárny tuhý uzol na hlave, krku, a horných končatinách u detí. Histologicky typicky sú prítomné tzv. „tieňové“ bunky.

Malpighi, Marcello – taliansky anatóm a histológ (1628–1694). **Stratum Malpighi**. Časť kože, pozostávajúca z bazálnych buniek, spinocelulárnej vrstvy a granulárnej vrstvy epidermy.

Masson, Claude L. Pierre – Francúz pôsobiaci v Kanade (1880–1959). **Massonovo trichrómové farbenie** používané na rozlíšenie medzi kolagénom a hladkou svalovinou. **Massonov tumor** pozostáva z tenkostenných krvných ciev s protrúziou papilárnych štruktúr s fibrínovým jadrom a s endotelovou výstelkou.

Merkel, Friedrich Sigmund – nemecký anatóm a patológ (1845–1919). **Merkelove bunky** sú senzorické bunky lokalizované v bazálnej vrstve epidermy. **Merkel cell carcinoma** je agresívny kožný nádor vychádzajúci s Merkelových buniek.

Mibelli, Vittorio – taliansky dermatológ (1860–1910). **Mibelliho angiokeratóm**. Autozómovo dominantné ochorenie s malými tmavočervenými papulami na

chrbtoch rúk a nôh u mladých ľudí medzi 10.–15. rokom života. Biopťicky sa nachádzajú ektázie dermálnych krvných ciev s hyperkeratózou a akantózou epidermis nad léziou. **Mibelliho porokeratóza** je autozómovo dominantná porucha keratinizácie s typickou kornoidnou lamelou v biopťickom obraze.

Miescher, Quido – taliansky dermatológ, pracujúci vo Švajčiarsku (1877–1961). Zo šiestich syndrómov s jeho menom vyberáme ochorenie **Miescherov trichofolikulóm**, benígny hamartóm vlasového folikula vyskytujúci sa ako malý solitárny nádor na tvári alebo v kapilíciu dospelých pacientov.

Munro, William John – austrálsky dermatológ (1863–1908). **Munroov mikroabsces**. Akumulácia pyknotických jadier neutrofilov v parakeratotických ložiskách stratum corneum pri psoriáze.

Nakagawa, K. – súčasný japonský lekár. **Nakagawov angióm** je zriedkavý typ cievneho nádoru s erupciou v detskom veku, histologicky charakterizovaný lobulárnou proliferáciou oválnych buniek v okolí malých kapilár podobných lúmenov.

O'Brien, John Patric Edward – austrálsky dermatológ (1914–2002). **O'Brienov aktinický granulóm** – anulárna lézia na koži exponovanej slnku s obrovskobunkovou reakciou a solárnou elastózou. Uvažuje sa o možnom variante granuloma annulare.

Odland, George – súčasný americký dermatológ. **Odlandove telieska** – membránou ohraničené organely v bunkách hornej stratum spinosum a stratum genulosum, obsahujúce lipidy. Rozptýlené sú aj v intercelulárnom priestore.

Ofuji, Shigeo – súčasný Japonský dermatológ. **Ofujiho choroba I** je idiopatické ochorenie prevažne japonskej populácie dospelých s folikulárnymi papulami až pustulami s mohutným eozinofilným infiltrátom, postihujúcim najskôr seboroické miesta. **Ofujiho choroba II** – papuloerytematózne ochorenie neznámej príčiny.

Ota, Masao T. – japonský dermatológ (1885–1945). **Otaov névus**. Modro-hnedá pigmentácia, histologicky pozostáva z dermálnych melanocytov, postihuje tvár, najmä mihalnice, čelo, líca, skalp, uši, skléry a spojovku.

Paget, sir James B. T. – britský anatóm, patológ a chirurg (1814–1899). Z jedenástich ochorení pomenovaných podľa sira Jamesa Pageta sa najčastejšie diagnostikuje **Pagetovo ochorenie bradavky** ako ohraničené erytematózne ložiská na bradavke a/alebo areole, zväčša u žien s intraduktálnym karcinómom prsníka. Histologicky typickým elementom sú **Pagetove bunky**, teda veľké okrúhle bunky s veľkým jadrom a bohatou cytoplazmou bez intercelulárnych mostíkov.

Pautrier, Lucien-Marie – francúzsky dermatológ (1876–1959). **Pautrierove mikroabscesy** sú intraepidermálne nahromadenia atypických lymfocytov v epiderme pri mycosis fungoides.

Pinkus, Herman Karl Beno – nemecký dermatológ pôsobiaci v USA (1905–1985). **Pinkusov epitelóm**. Pedunkulový, fibroepitelový nádor zvyčajne na bruchu alebo v slabinách. Pokladá sa za formu bazocelulárneho karcinómu. **Pinkusov tumor** je ekkrinný poróm najmä na dlaniach a stupajach.

Queyrat, Paul G. – francúzsky dermatológ (1856–1933). **Queyratova erythroplasia**. Lézia podobná Bowenovej chorobe na glans penis, zväčša u neobrezaných mužov.

Reed, Dorothy, M. – americká patologička (1874–1964). **Reedovej bunky**, resp. Reedovej-Sternbergove bunky, sú CD30-pozitívne bunky s dvojlaločným jadrom pripomínajúcim „sovie oči“. Sú charakteristické pre Hodgkinov lymfóm.

Ritter, von Rittershain, Gottfried – rakúsky pediater (1820–1883). **Ritterova choroba** je ochorením malých detí charakterizovaným exfoliáciou kože pripomínajúcou popáleniny. Patogenéza spočíva v exfoliatívnom toxíne produkovanom *Staphylococcus aureus*.

Schamberg, Jay Frank – americký dermatológ (1870–1934). **Schambergova choroba** je typom pigmentovej purpury s nepravidelnými hnedými makulami a „paprike a koreniu“ sa podobajúcimi škvrnami, často sa vyskytujúca na dolných končatinách u mužov.

Spitz, Sophie – americká patologička (1910–1956). **Spitzovej névus**. Ide o variant komponovaného névu vyskytujúceho sa v detstve. Histologicky napodobňuje malígný melanóm s prítomnosťou Kaminových teliesok.

Sutton, Richard Lightburn, senior – americký dermatológ (1878–1952). **Suttonov halo nevus**. Melanocytový névus lemovaný depigmentovaným lemom.

Touton, Karl – nemecký histopatológ (1858–1934). **Toutonove obrovské bunky** sú xantómové bunky s mnohopočetnými jadrami usporiadané cirkulárne s centrálnym okrskom cytoplazmy bez penovitého vzhľadu. Vyskytuje sa pri juvenilnom xantogranulóme.

Tzanck, Arnault – ruský dermatológ pôsobiaci vo Francúzsku (1886–1954). **Tzankove bunky** sú akantolytické epitelové bunky, prítomné pri akantolytických pľuzgierových ochoreniach, ako je pemphigus vulgaris či choroba Hailey–Hailey.

Virchow, Rudolf Ludwig Karl – nemecký patológ (1821–1902). **Virchowove bunky** sú makrofágy s penovitou cytoplazmou, ktoré možno pozorovať

v početných kožných biopsiách od pacientov s lepromatóznymi leprózami.

Von Kossa, Julius – rakúsko-uhorský patológ (19.–20. storočie). **Kossov histologický dôkaz vápnika**, ktorý sa farbí na čierne, bol uverejnený v roku 1901.

Von Zumbusch, Leo Ritter – rakúsky dermatológ pracoval v Nemecku (1874–1940). **Zumbuschova generalizovaná pustulárna psoriáza**. Psoriáza charakterizovaná prudkou horúčkou, artralgiami, nepokojom a generalizovaným výsypom splývajúcich pustúl.

Týchto takmer 80 mien je zatiaľ pevnou súčasťou medicínskeho názvoslovía. Česť venovať meno výsledku vlastnej práce a jeho prijatie vedeckou obcou je v takýchto prípadoch odmena za celoživotný pravdivý záujem o vykonávané povolanie. S ohľadom na čas života uvádzaných autorov, osobitne tých súčasných, pôsobiacich v 20. a 21. storočí, je nádej, že ďalším kreatívnym objavom v „terra incognita medicinae“ budú mať možnosť ponúknuť svoje mená aj naši vedci – zatiaľ, z ekonomických dôvodov, však iba za hranicami. (Adamicová, Fetisovová, 2007)

Literatúra

ADAMICOVÁ, K., FETISOVOVÁ, Ž.: Eponymá začínajúce na A... v dermatohistopatológii. Medical Practice, roč. 2, č. 6, 2007, p. 26, 42, 46,58, 62, 65, 69. ISSN 1336-8109.

ADAMICOVÁ, K., FETISOVOVÁ, Ž.: Význam klinických informácií pre exaktné posúdenie bioptického nálezu. Lekárske listy, 2003, č. 33, p.17–18.

ADAMICOVÁ K., FETISOVOVÁ, Ž.: Bioptické nálezy pri psoriáze. Lekárske listy, 5, 2004, p. 45.

ADAMICOVÁ, K., FETISOVOVÁ, Ž., MELLOVÁ, Y.: Histopatologické vyšetrenia kože. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 1999, p. 50.

ADAMICOVÁ, K., FETISOVOVÁ, Ž., MELLOVÁ, Y., VÝBOHOVÁ, D.: Diagnostika adnexálnych tumorov kože. Ces.-slov. Patol., roč. 42, č. 2, 2006, p. 59-65. ISSN 1210-7875.

BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLF, H. H.: Dermatológia a venerológia. Prvé slovenské a české vydanie, Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2001, p. 861–894.

BUCHANCOVÁ, J., et al.: Pracovné lekárstvo a toxikológia. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2003. 1 135 p.

DOBRIČ, I., ZAMBAL, Z., KANSKY, A., ŠKRINJAR, L.: Light microscopy of palmoplantar psoriasis. Dermatological lesions of palms and soles. Zagreb: School of medicine University of Zagreb, 1986, p. 33–34.

GALBAVÝ, Š.: Nádorová tkanivová „banka“. Onkológia, roč. 2, č. 5, 2007, p. 274–277. ISSN 1336-8176.

HARRIS, J. R., LIPPMAN, M. E., MORROW, M., OSBORNE, C. K.: Diseases of the breast. Philadelphia.Tokyo: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. 1 563 p. ISBN 0-7817-4619-1.

HLAVČÁK, P.: Imunohistochemia v diagnostike nádorov. In KAUSÍČ, J., ALTANER, Č., et al.: Onkológia. Bratislava: Veda, 2003, p. 72–82. ISBN 80-224-0711-9.

CHU, P. G., WEISS, L. M.: Keratin expression in human tissues and neoplasms. Histopathology, 2002, 40, p. 403–439.

KADDA, S., HÖDL, S., SOYER, H. P.: Histopathologic spectrum od psoriasis. Acta

dermatovenerol. A. P. A., 8, 3, 1999, p. 94–101.

KAJO, K., PLANK, L., BESEDA, A.: Bioptické zhodnotenie karcinómov prsnej žľazy: Sledovanie vybraných prognosticky relevantných ukazovateľov. Martin: Opera Hospitalis Martinensis, 2001, 1, p. 7–17.

KAUŠIC, J., ALTANER, Č., et al.: Onkológia. Bratislava: Veda, 2003. 659 p. ISBN 80-224-0711-9.

LEVER, W. F., SCHAUMBURG-LEVER, G.: Histopathology of the skin. Philadelphia: J. B. Lippincott Comp, 1990, p. 940.

McKEE, P. H.: Pathology of the skin. 2nd ed. London: Mosby-Wolfe, 1996, p. 15.71–15.74.

McKEE, P. H., CALONJE, E., GRANTNER, S. R.: Pathology of the skin. Vol. 2., 3th ed. London: Elsevier Mosby, 2005, p. 1 519–1 589.

McKEE, P. H., CALONJE, E., GRANTNER, S. R.: Pathology of the skin. With clinical correlations. Vol. 2. China: Elsevier Mosby, 2005, p. 1 498–1 513. ISBN 0-323-03672-4.

MURPHY, G. F.: Dermatopathology. Philadelphia.Tokyo: W. B. Saunders Comp., 1995. 505 p. ISBN 0-7216-2418-9.

O'MALLEY, F. P., PINDER, S. E.: Breast pathology. Ed. Goldblum, J. R. Foundations in diagnostic pathology, China: Churchill Livingstone, Elsevier, 2006. 328 p. ISBN-13:978-0-443-06680-1.

ONDRUŠOVÁ, M., PLEŠKO, I., SAFAEI, D. CH., et al.: Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2003. Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava: Vydavateľstvo NCZI, 2006, p. 210. ISBN 80-968936-9-6.

PLANK, L.: Pohľad patológa-bioptika na diagnostiku malígnych lymfómov. Onkológia, č. 2, 2008, s. 80–85.

ROSEN, P. P.: Cutaneous neoplasms. in Rosen's Breast Pathology. Ed. Paul Peter Rosen, 2nd ed., Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, p. 789–800. ISBN 0-7817-2379-5.

SATYAPAL, S., AMLADI, S., JERAJANI, H. R.: Evaluation of salt split technique of immunofluorescence in bullous pemphigus. Indian J. of dermatology, venerology and leprology, 68, 6, 2002, p. 330–333.

STANDRICK, S.: Gray's Anatomy. 39th ed., London: Edinburgh Churchill Livingstone, 2004, p. 293–295. ISBN 0-443-07 168-3.

VÝBOHOVÁ, D., ADAMICOVÁ, K.: Angiogenéza a od angiogenézy dependentné ochorenia. Lekárske listy, 24, 2004, p. 26–27.

WOOLLONS, HOLMES, GRATIAN, BHOGAL, BLACK: Michel's medium a potential alternative to cryoprotection for tissue transport in the investigation of genetic disease. Vol. 24, Iss. 6, 1999, p. 487–489.

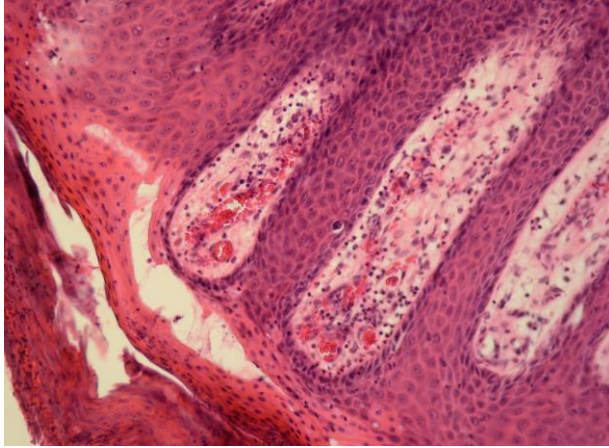
WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Edit. Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H., Vardiman, J. W., 2001, p. 352. ISBN 92 83222412 4.

WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Skin. Edit. Weedon, D., LeBoit, P., Burg G., and Sarasin, A., 2005, p. 360. ISBN 92 832 2414 0.

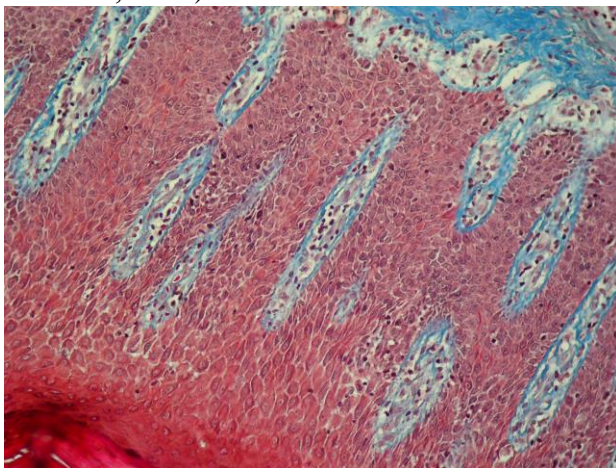
ZAVIAČIČ, M., et al.: Kompendium patológie. 2. diel. Špeciálna patológia, Bratislava: UK Bratislava, 2002, p. 812. ISBN 80-223-1626-1.

Niektoré z bioptických vyšetrení s použitím zriedkavejších vyšetrovacích postupov

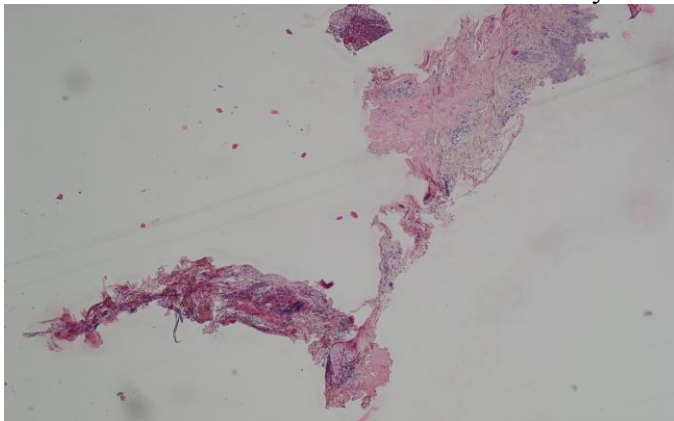
Psoriáza. Dilatované a vlnité papilárne kapiláry (HE, 240x)



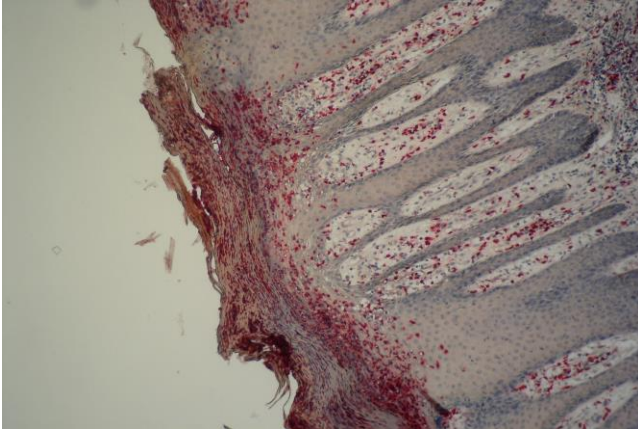
Psoriáza. Akantóza so zúžením suprapapilárnej časti, strata granulárnej vrstvy (Massonov trichróm, 240x)



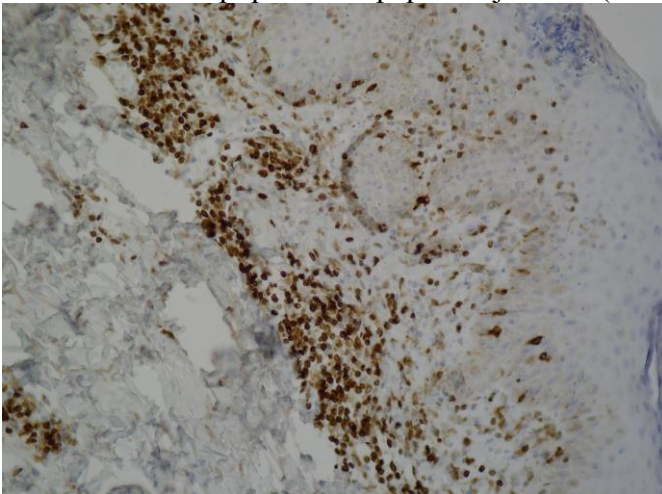
Malé množstvo drveného materiálu. Nevhodný na určenie diagnózy



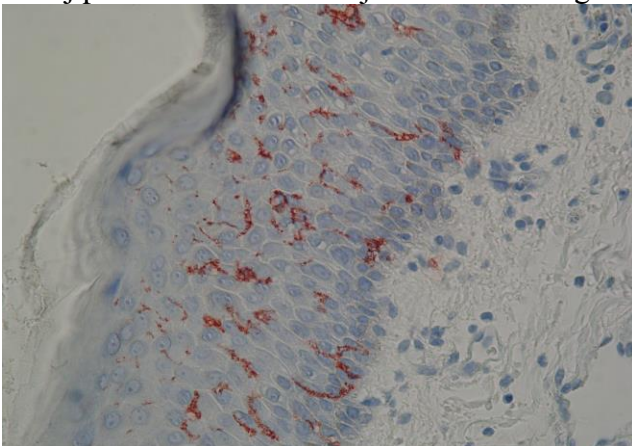
Psoriáza. Transepidermová migrácia neutrofilov. Tvorba Munroových pseudoabscesov (CHAE, 120x)



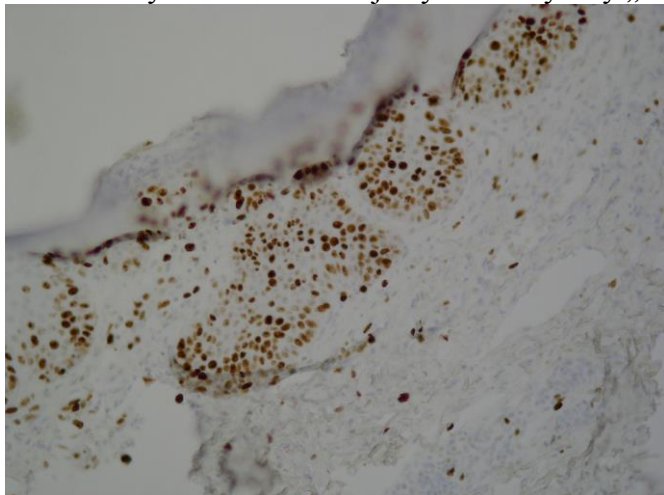
Psoriáza. BerH2 populácia v papilárnej derme (CD30, DAKO, 120x)



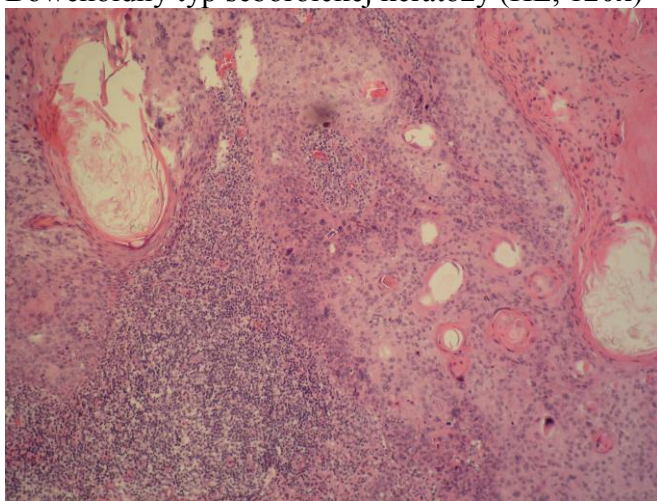
Okraj psoriatického ložiska je bohaté na Langerhansove bunky (CD1a, DAKO, 240x)



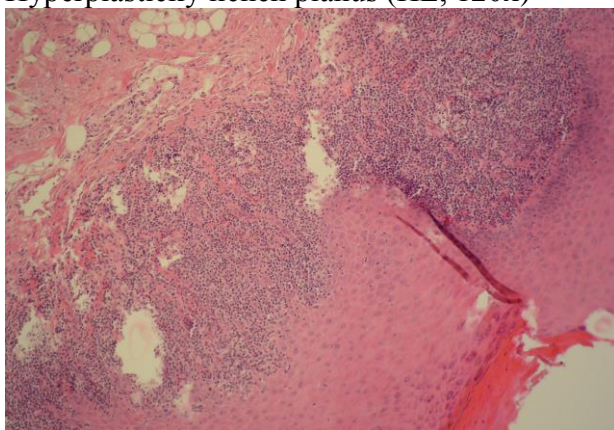
Proliferačný faktor vizualizuje výrazne zvýšený „turn over“ keratinocytov (P53-DO7, 120x)



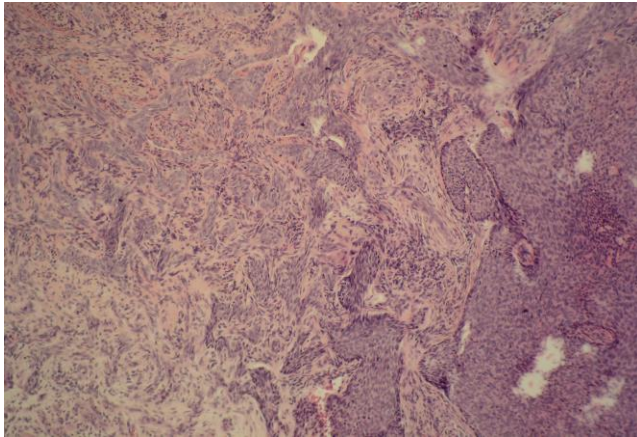
Bowenoidný typ seboroickej keratózy (HE, 120x)



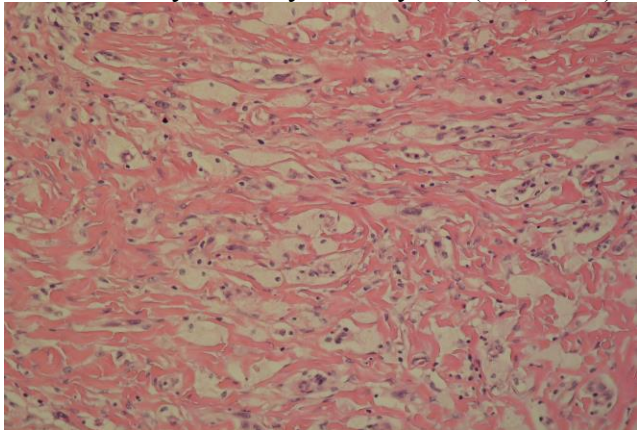
Hyperplastický lichen planus (HE, 120x)



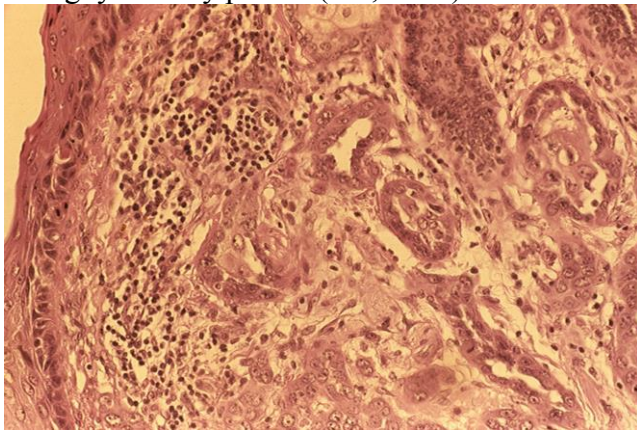
Prechod solídneho bazaliómu do morfeaformného invazívneho variantu (HE, 120x)



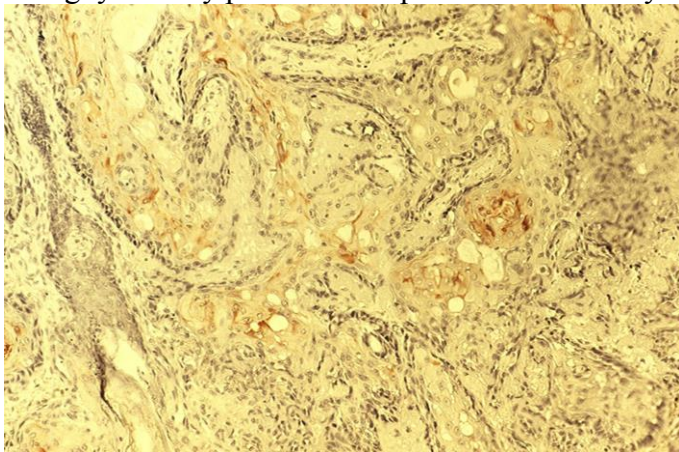
Jasnobunkový fibrózny histiocytóm (HE, 240x)



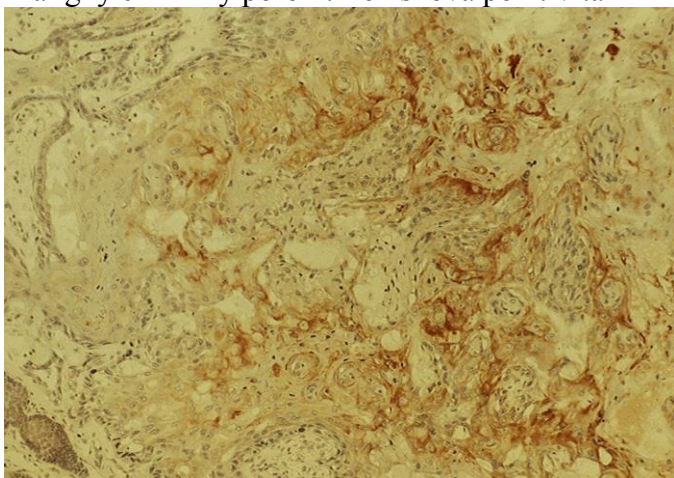
Malígný ekrinný poróm (HE, 240x)



Malígnny ekkrinný poróm. CEA-pozitivita v niektorých bunkách karcinómu (CEA, 120x)



Malígnny ekkrinný poróm. Ložisková pozitivita EMA (EMA, 120x)



Chronická rádiodermatitída (HE, 240 x)

