

Slizniční léze s charakteristickým
aspektivním nálezem –
puchýřnaté slizniční změny

Markéta Hermanová

Příčiny puchýřnatých lézí a ulcerací (I)

■ **Infekční** (viz přednášky orální patologie letního semestru)

Bakteriální

Virové

Mykotické

■ **Traumatické**

Mechanické

Chemické

Termické

Sebepoškozování

Radiace

Eosinofilní vředy (traumatické granulomy)

■ **Idiopatické**

Aftózní stomatitida

forma minor

forma major

forma herpetiformní

Příčiny puchýřnatých lézí a ulcerací (II)

■ **Asociované se systémovými nemocemi**

Hematologická onemocnění

Nemoci GIT

Behcetova choroba/syndrom

HIV infekce

Jiná onemocnění

■ **Asociované s dermatologickými nemocemi**

Lichen planus

Chronický diskoidní lupus erythematosus

Vesikulobulózní onemocnění

■ **Ulcerované neoplazie**

Dlaždicobuněčný karcinom

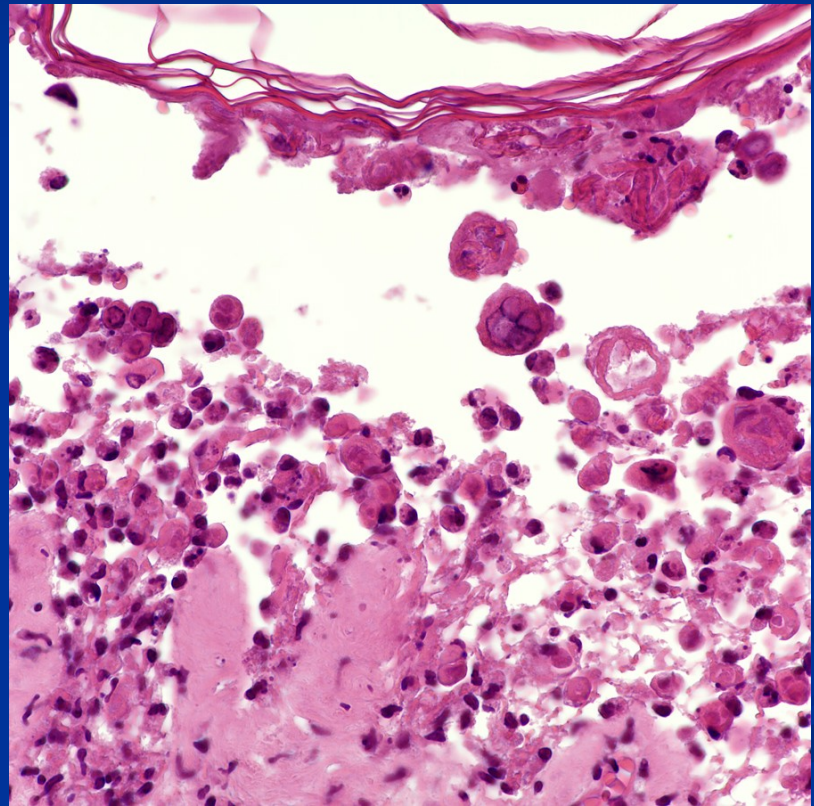
Jiné malignity, zejména karcinomy

Puchýřnaté virové infekce orální mukózy

Onemocnění	Virus
Herpetická stomatitidy (primární a rekurentní)	HSV 1, HSV 2
Plané neštovice a herpes zoster (pásový opar)	Varicella-zoster virus
Herpangína	Coxsackie A nebo B virus
Hand, foot and mouth nemoc	Coxsackie A16 virus (Enterovirus 71)

...viz samostatné přednášky o infekcích DÚ....

HSV infekce



Traumatické ulcerace

- Musí být identifikována traumatická příčina
- Ulcerace musí odpovídat traumatickému inzultu lokalizací, velikostí a tvarem
- Známky hojení se musí objevit v průběhu 10 dnů od ukončení působení vyvolávající příčiny

Traumatické ulcerace

- ***Mechanické poškození:*** nesesnoucí náhrady atd. (dif. dg. ulcerované nádory!)
- ***Radiační poškození***
 - pozdní poškození: atrofie epitelu, poškození vaskulatura
 - okamžitý efekt: erytém, radiační mukositida, ulcerace, edém při obstrukci lymfatik
- ***Sebepoškozování*** (projev stresu, emoční lability,...)
- ***Eosinofilní ulcerace*** (traumatický nebo eosinofilní granulom jazyka – při traumatu nebo zhmoždění jazyka, idiopatické)
- ***Chemické poškození*** (př. chemikáliemi užívanými ve stomatologické praxi, léky užívanými v samoléčbě (př. aspirin – edém a nekrózy epitelu))

Rekurentní aftózní stomatitida (RAS): klinické formy

- **Minor** (80 %)
- **Major** (10 %)
- **Herpetiformní**

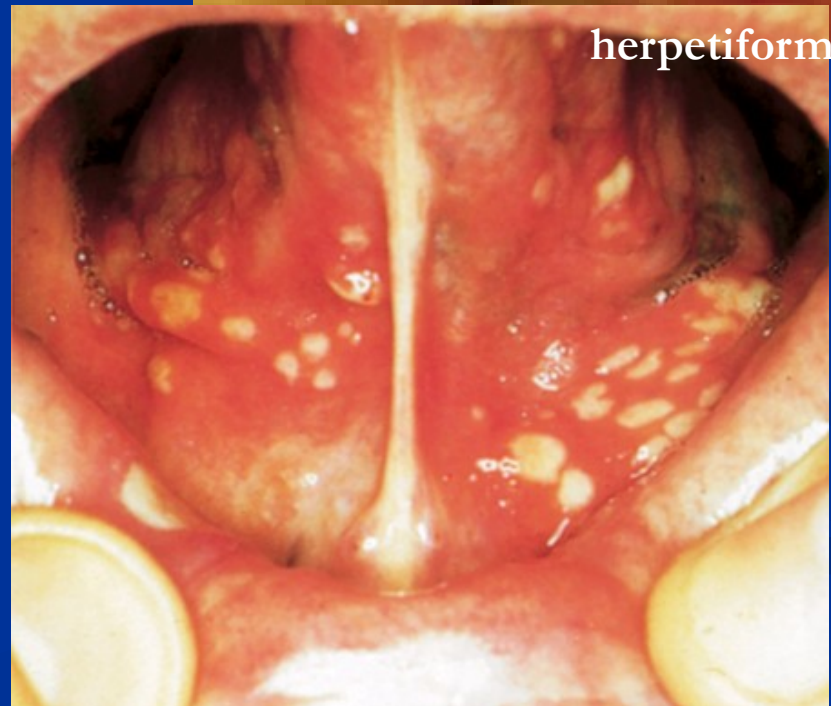
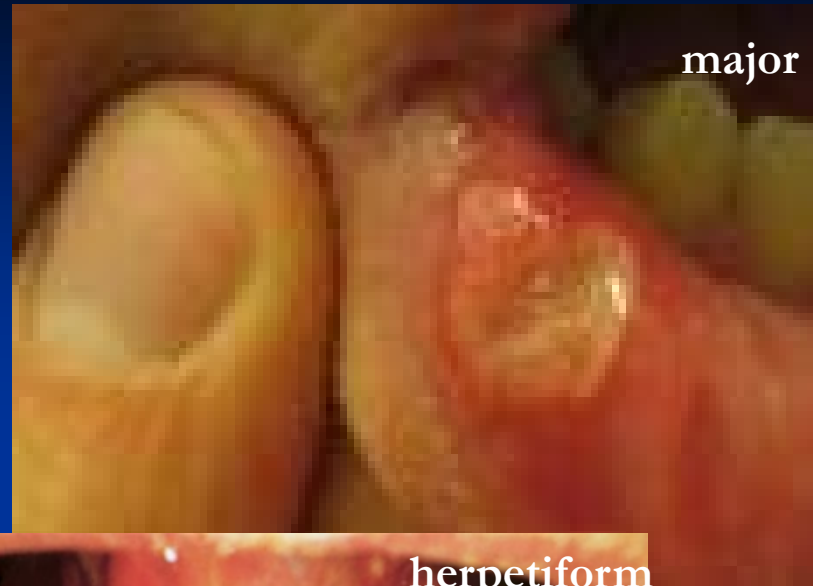
■ **Histopatologie:**

ulcerózní léze krytá fibrinózně-purulentní membránou, se smíšenou zánětlivou celulizací

Klinické znaky RAS

	Minor	Major	Herpetiformní
Věk nástupu	10-19	10-19	20-29
Počet aft	1-5	1-10	10-100
Velikost (mm)	<10	>10	1-2
Trvání (dny)	7-14	>30	10-30
Lokalizace, predilekční	Rty, tváře, jazyk	Jako minor+patro, pharynx	Jako minor+spodina DÚ, patro, pharynx, gingiva

Aftózní stomatitida



Možné etiopatogenetické faktory RAS

- **Alergie**
- **Genetická predisposice** (HLA-B12, B51, Cw7)
- **Výživové abnormality** (nedostatek B12, k. listové a Fe)
- **Hematologické abnormality** (anémie)
- **Choroby GIT** (↓B12 → atrofie orálních sliznic, MAS, céliakie, IBD – ulcerózní kolitida, morbus Crohn,...)
- **Hormonální vlivy** (těhotenství, sekreční fáze MC,...)
- **Infekční agens** (L formy streptokoků (hypersensitivita na *Streptococcus sanguis*), HSV, VZV, CMV,...)
- **Trauma**
- **Emoční stres**
- **Systémová onemocnění**

RAS, možná etiopatogeneze

■ Primární imunodysregulace

- V ulcerativním stádiu: snížený poměr CD4/CD8 T lymphocytes (about 1:10); \uparrow TCR $\gamma\delta$ +, \uparrow TNF- α \rightarrow zvýšená aktivita cytotoxických T lymfocytů
- T lymfocyty zprostředkovaná cytotoxicita zaměřená na orální epitelie (Ag neznámý)???
- Zkřížená reaktivita (Ag orálních streptokoků a orálních epitelii)
- U pacientů s cyklickou neutropenií

■ Porušená slizniční bariéra

■ Zvýšená antigenní expozice

Systemová onemocnění asociovaná s RAS

- Behcetův syndrom (aftózní ulcerace, ulcerace genitálu, uveitida)
- Céliakie (nesnášenlivost lepku)
- Cyklická neutropenia (AD, *ELA2* gene – elastáza neutrofilů)
- Nutriční deficit
- IgA deficit
- Imunodeficientní pacienti, včetně HIV
- Idiopatické střevní záněty (ulcerózní kolitida, morbus Crohn)
- Reiterův syndrom (artritida, uretritida, konjunktivitida a kožní léze)

- MAGIC syndrom (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage)
- PFAPA syndrom (periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis)

Behcetova nemoc/syndrom

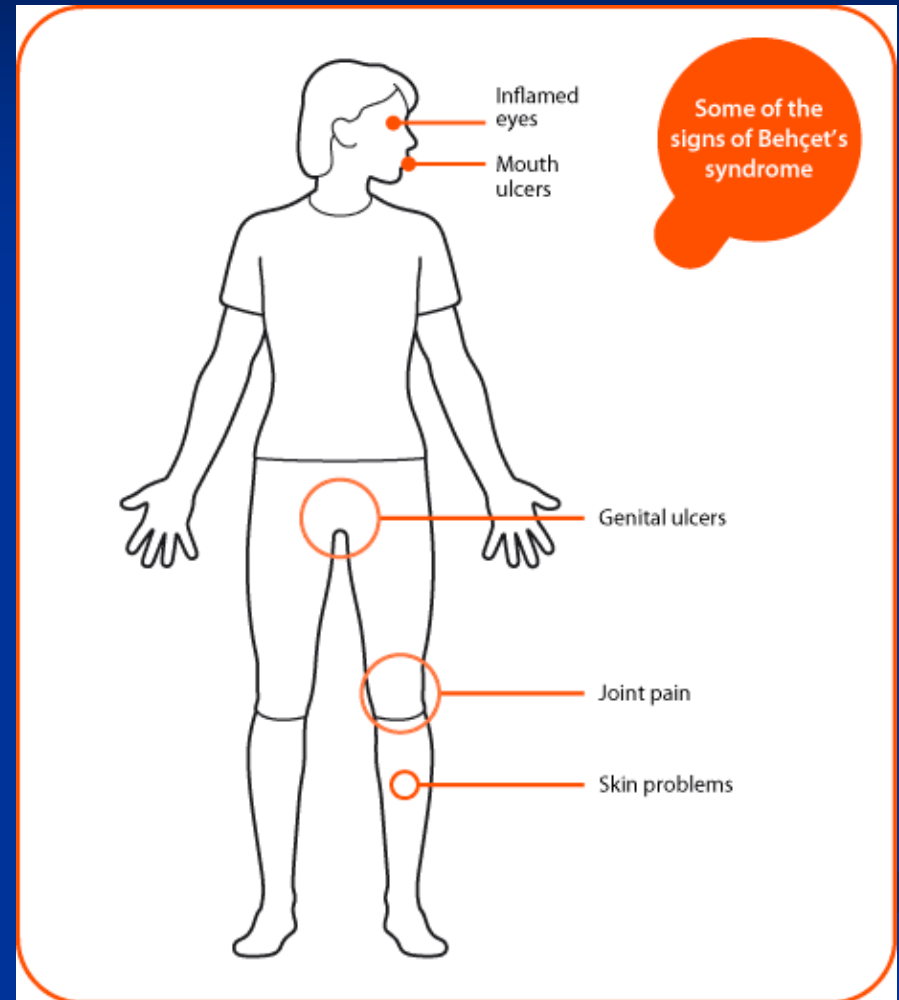
■ **Rekurentní orální ulcerace**
(minor, major nebo herpetiformní aftózní)

+ 2 další léze:

- Rekurentní genitální ulcerace
- Oční léze (uveitida, retinální vaskulitida,...)
- Kožní léze (erythema nodosum, pseudofolikulitida nebo papulopustulární léze, acneiformní noduly,...)

+ artritida, postižení CNS, KV, GIT, hematologické, plicní svalové, ledvinové,..

- **HLA-B51**
- **Imunosupresivní léčba**



Vezikulobulózní onemocnění

■ Intraepiteliální vezikulobulózní nemoci (puchýře intraepiteliálně)

Akantolytické léze/puchýře z akantolýzy (při rozpadu intercelulárních spojů/desmosomů)

pemfigus vulgaris

paraneoplastický pemphigus a jiné varianty

Darierova choroba

Neakantolytické léze/př. cytopatogenní účinek viru

virové infekce sliznice (viz přednášky orální patologie letního semestru)

■ Subepiteliální vezikulobulózní nemoci (puchýře subepiteliálně)

erythema multiforme

pemfigoid

dermatitis herpetiformis a lineární IgA bulózní dermatóza

epidermolysis bullosa

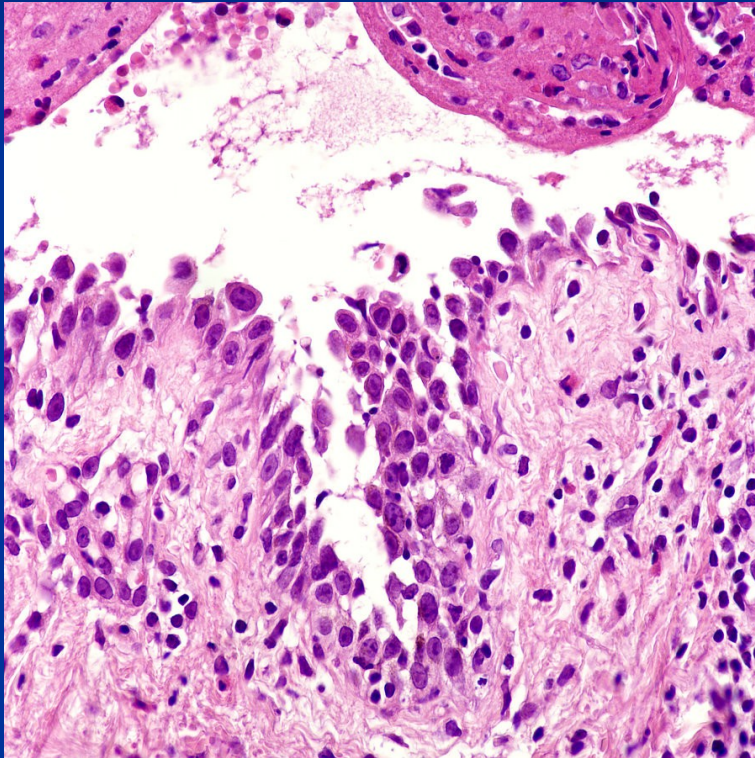
angína bullosa haemorrhagica

bulózní lichen planus

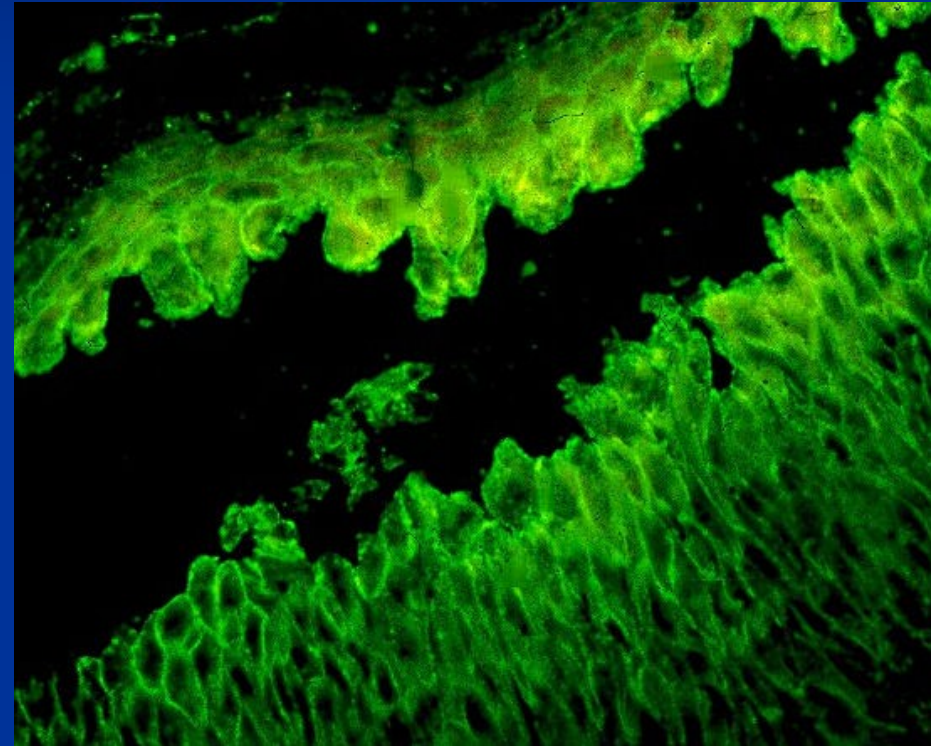
Pemfigus vulgaris

- Intraepiteliální puchýře z akantolýzy, kůže a sliznice
- Nepravidelné ulcerace orálních sliznic, orální léze často prvním příznakem
- Autoimunitní onemocnění – autoprotilátky proti desmosomům (diagnostický test – přímá imunofluorescence, anti IgG)
- Střední věk, Ž>M, častější postižení určitých etnických skupin (genetické vlivy)

Pemfigus vulgaris



Intraepiteliální suprabazální puchýř z akantolýzy



IgG imunopositivita mezi keratinocyty

Ostatní formy pemfigu, orální léze

(autoprotilátky proti různým proteinům desmosomálního komplexu)

- Pemfigus vegetans

(mírnější forma, proliferace granulační tkáně ve spodině po prasknutí puchýře)

- Léky indukovaný pemfigus

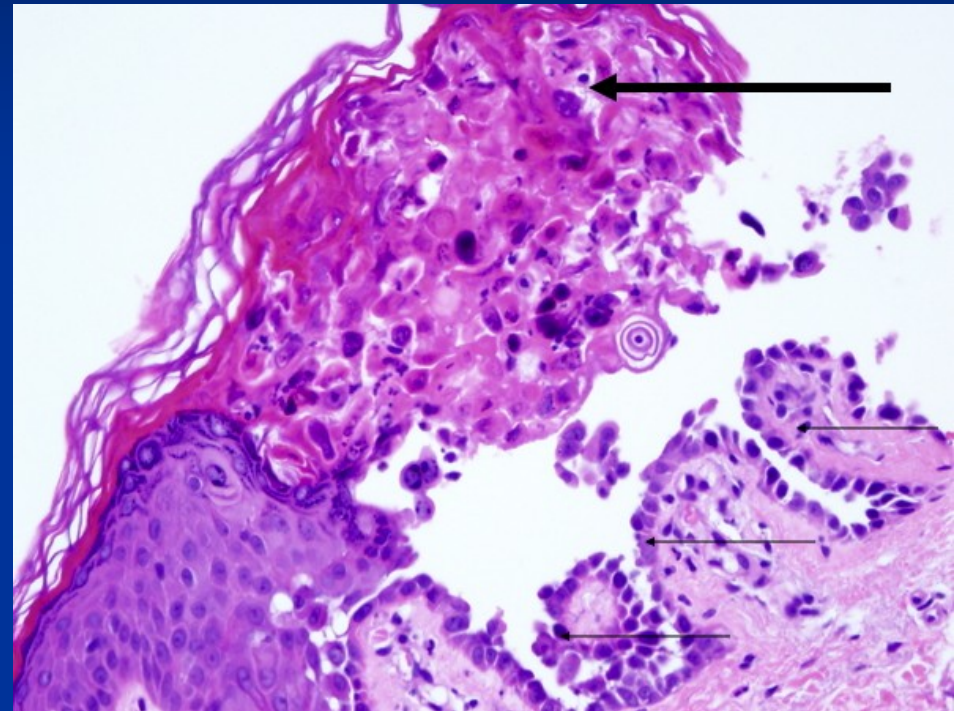
(penicilamin, captopril,...)

- Paraneoplastický pemfigus

(leukémie, lymphomy,...)

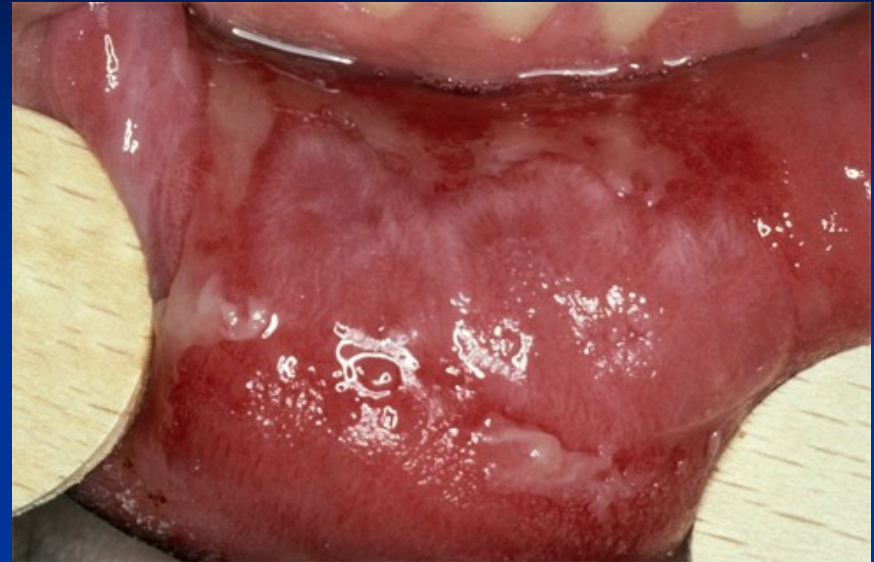
Darierova nemoc (folikulární keratóza)

- Geneticky podmíněné – AD
- Keratotické papuly na čele, hlavě, až u 50 % orální léze – tvrdé patro, gingiva
- Intraepiteliální akantolytické defekty s dyskeratotickými buňkami



Akantolytická dyskeratóza se ztrátou koheze mezi keratinocyty a abnormální nezralá keratinizace

Erytema (exsudativum) multiforme



- Slizniční vezikly a buly
- Mladí dospělí, M>Ž
- Prodromální fáze, závažnost variabilní (těžká forma: Stevens-Johnsonův sy (kůže, orální, genitální a okulární sliznice))
- Orální ulcerace/krusty, hemoragické léze
- Terčovité kožní léze
- Alergická reakce 3. typu?, precipitace léky (sulfonamidy,.....), infekcí (HSV)
- Imunokomplexová vaskulitida

Pemfigoid: subtypy

- **Bulózní pemfigoid**

(kůže nebo kůže + minimální slizniční postižení)

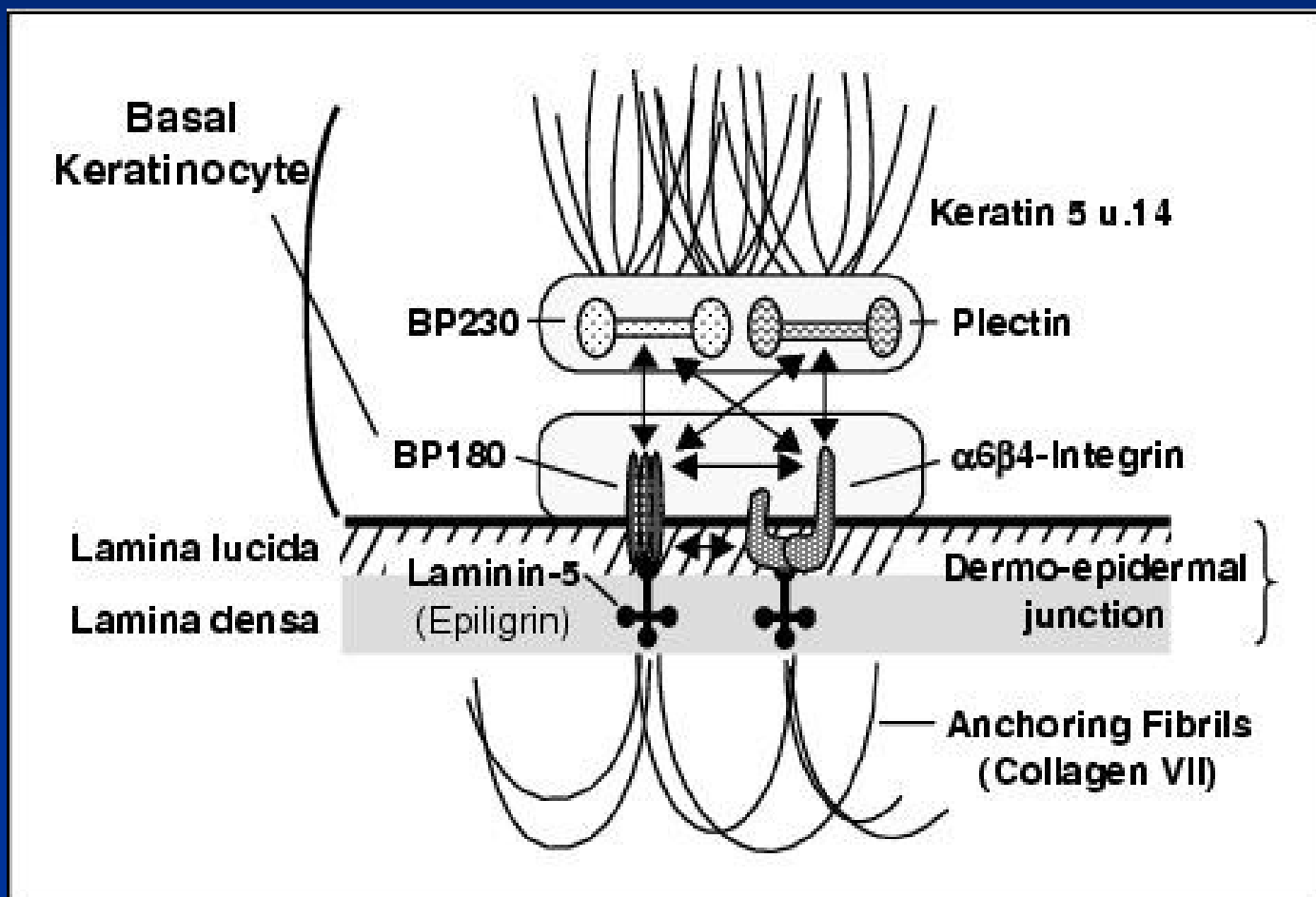
- **Slizniční membranózní pemfigoid**

(sliznice nebo sliznice + minimální kožní postižení)

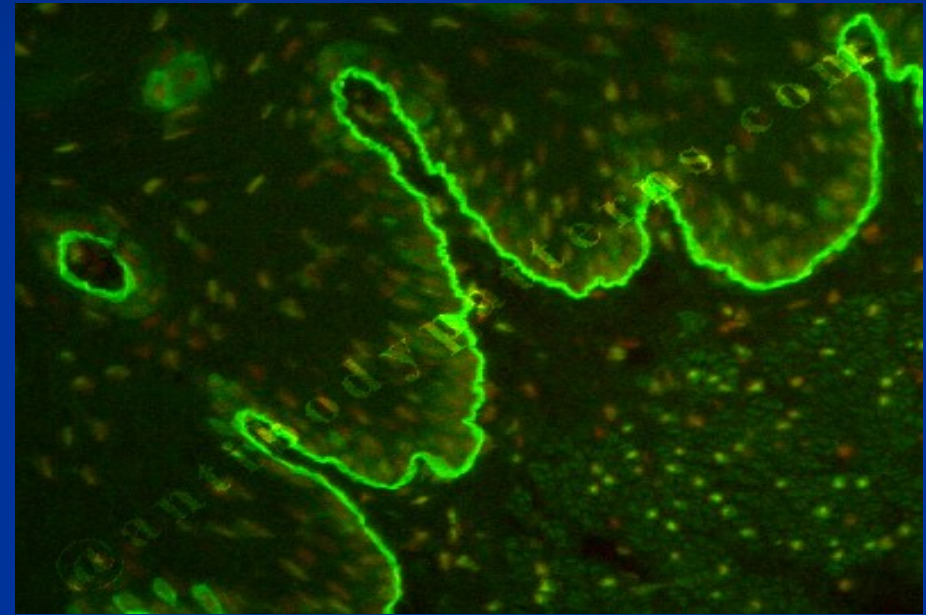
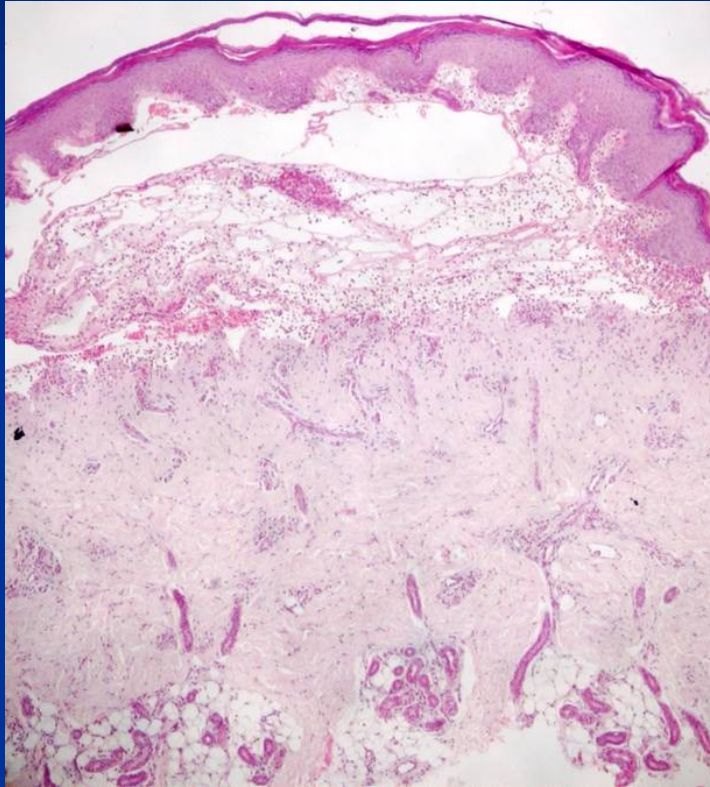
Pemfigoid

- Skupina puchýřnatých onemocnění, s puchýři subepiteliálně
- Autoimunitní, autoprotilátky proti proteinům zajišťujícím vazbu epitelu a subepiteliální tkáni (kolageny, kolagen-like proteiny, lamininy, integriny,..)
- Lineární vazba IgG podél bazální membrány
- Různé klinické subtypy
- Orální slizniční léze

Proteiny dermo-epidermální junkce



Pemfigoid



A – subepidermální puchýř

B – lineární depozita IgG podél junkce epitel/subepiteliální tkáň

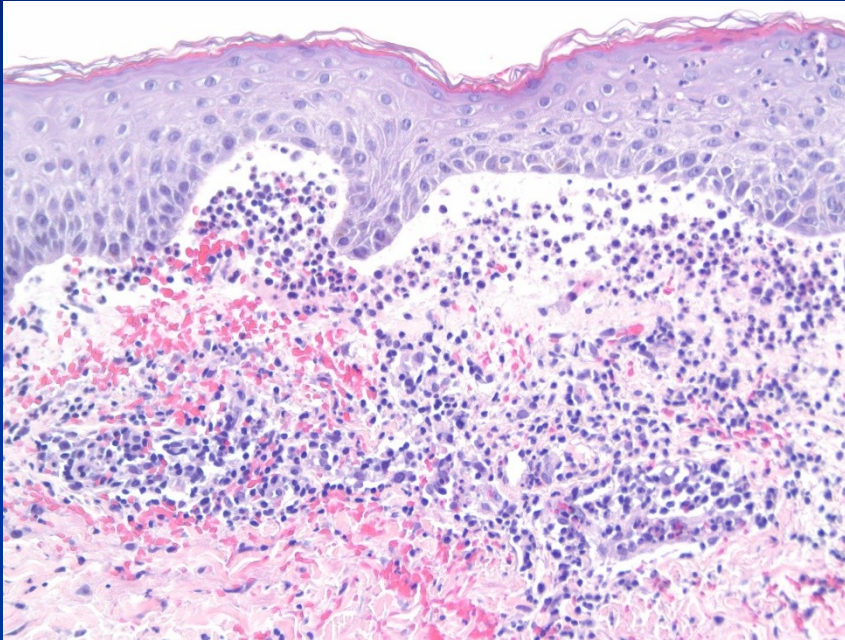
Slizniční membranózní pemfigoid

- Postižení sliznice nebo sliznice+minimálně postižení kůže
- Postižení i sliznic okulárních, genitálních, nazálních, laryngeálních, ezofageálních, faryngeálních
- Subepiteliálně puchýře a buly, extenzivní ulcerace, deskvamativní gingivitida, jizvení
- Starší ženy (6. dekáda)
- Autoprotilátky proti hemidesmosomálním proteinům

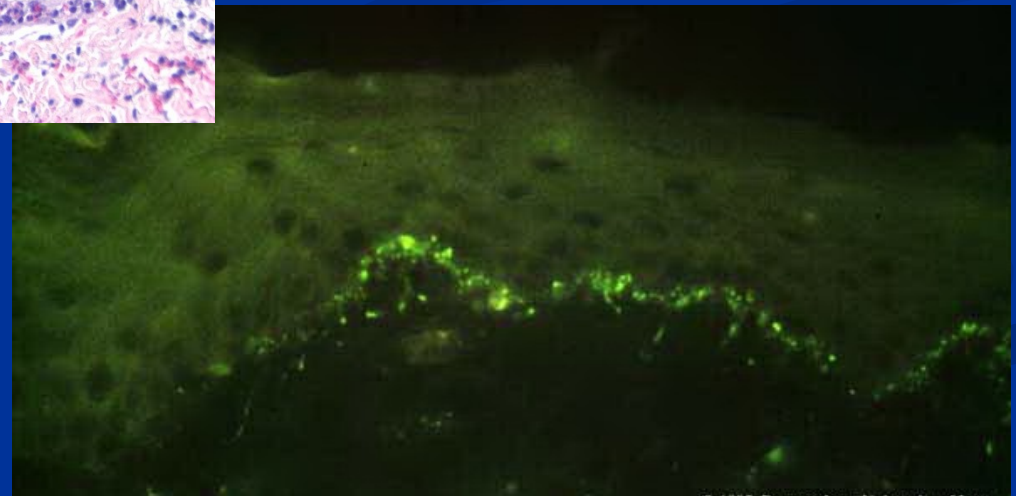
Dermatitis herpetiformis (Duhring)

- Chronické, svědivé, subepidermální autoimunitní puchýřnaté onemocnění kůže
- Orální manifestace variabilní
(erytémy a extenzivní eroze)
- Granulární depozita IgA a komponent komplementu v junkci
- Asociace s céliakií/ intolerancí lepku

Dermatitis herpetiformis (Duhring)



Subepidermální puchýř



Granulární depozita IgA v junkci

Lineární IgA bulózní dermatóza

- Velmi podobné dermatitis herpetiformis
Dühring a bulóznímu pemfigoidu (overlap)
- Orální léze popsány
- Lineární vazba IgA podél bazální membrány
- Asociace s céliakií

Epidermolysis bullosa

- Dědičné, vrozené onemocnění, klinicky i geneticky heterogenní, 30 typů
- Mutace v genech kódujících specifické keratiny bazální vrstev epitelu (=intraepitelové puchýře), kolageny a jiné proteiny dermo-epidermální junkce (=subepithelové puchýře)
- Kůže extrémně fragilní – nemoc motýlých křídel
- Postižení sliznic
- Formy: simplexní, junkční, dystrofické

EB typ	EB subtyp	Zodpovědné geny
EBS	EBS, Weber-Cockayne	K5, K14
	EBS, Koebner	K5, K14
	EBS, Dowling-Meara	K5, K14
	EBS with muscular dystrophy	plectin
JEB	JEB, Herlitz	laminin 5
	JEB, non-Herlitz	laminin 5, collagen XVII
	JEB with pyloric atresia	$\alpha 6\beta 4$ integrin
DEB	DDEB	collagen VII
	RDBE, Hallopeau-Siemens	collagen VII
	RDEB, non- Hallopeau-Siemens	collagen VII

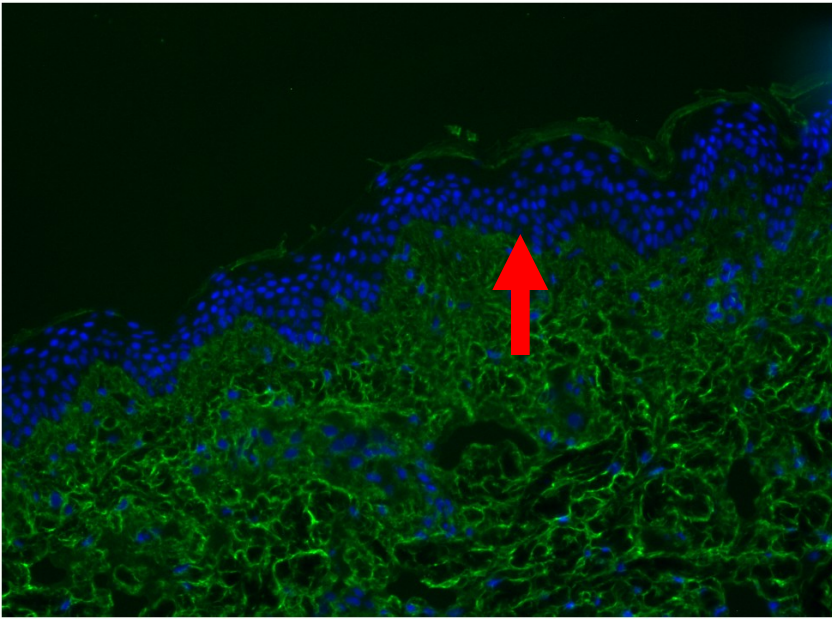
EBS, epidermolysis bullosa simplex

JEB, junctional epidermolysis bullosa

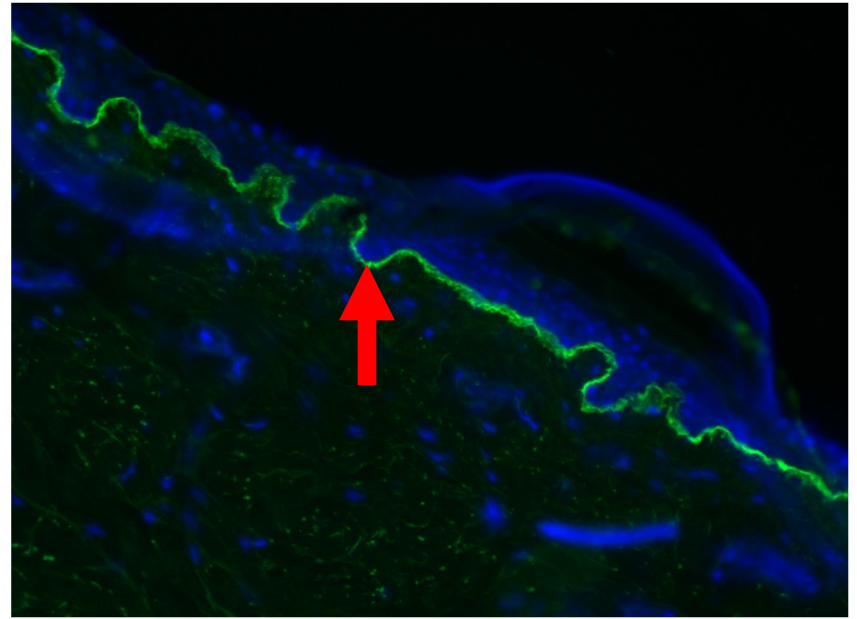
DDEB, dominant dystrophic epidermolysis bullosa

RDEB, recessive dystrophic epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa: imunofluorescence

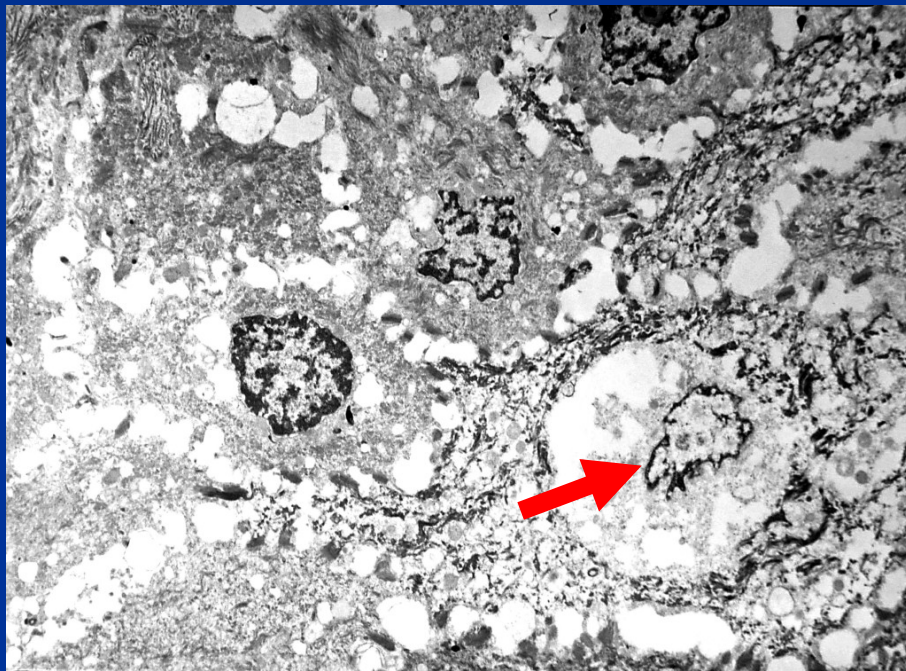


Absence kolagenu VII v DE junkci

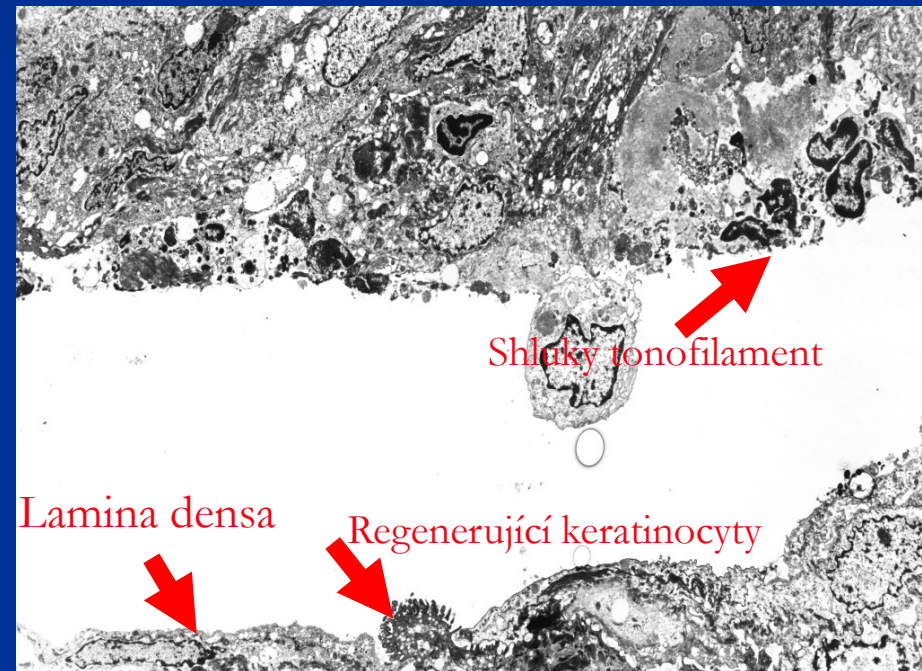


Normální exprese kolagenu VII v DE junkci

Epidermolysis bullosa: ultrastrukturální vyšetření (EM)

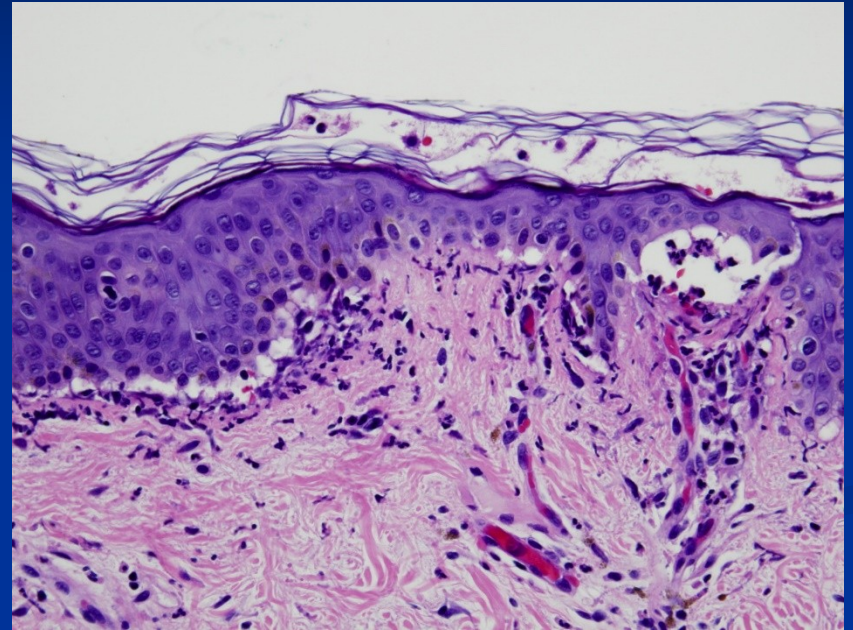


Lýza keratinocytů u dystrofické EB



EB simplex

Epidermolysis bullosa acquisita



- Autoimunitní
- Subepitelové puchýře, orální léze
- Lineární pozitivita IgG a C3 podél bazální membrány

Angina bullosa haemorrhagica

- Spontánně vzniklé, krví vyplnění subepiteliální puchýře orálních sliznice
- Solitární, u dospělých, 2-3 cm v průměru
- Nejčastěji na měkkém patře
- Perforace a nekomplikované hojení
- Idiopatické, imunologické vyšetření negativní

Orální lichen planus

- S nebo bez asociovaných kožních lézí
- Ž>M; dospělí, 3.-5. dekáda
- Obvykle bilaterální slizniční orální léze
- Neerozivní formy jsou bezpříznakové
- Nejčastěji postižení bukální sliznice
- Gingivální léze obvykle jako desquamativní gingivitida

Etiologie lichen planus

- Není zcela objasněna – imunitní reakce zprostředkovaná buňkami (CD8+ cytotoxickými T lymfocyty), reakce na externí Ag nebo interní Ag (antigeně změněné epitelové buňky)
- Destrukce bazálních keratinocytů CD8+ cytotoxickými T lymfocyty
- Častá asociace s jinými systémovými nemocemi
- Možná asociace s HCV
- Může být součástí GVHD (graft versus host disease – reakce štěpu proti hostiteli transplantovaných)
- Dif. dg: lichenoidní reakce – hypersensitivita na léky či dentální materiály

Klinické typy lichen planus

- Retikulární (lace-like striae)
- Atrofická (připomíná erythroplakii)
- Plaque-like (připomíná leukoplakii)
- Papulární
- Erozivní
- Bulózní

Lichen planus:

morfologie a histopathologie

- Nejčastěji purpurově zbarvené, svědící, ploché papuly, které se střídají s bílými okrsky kůže (Wickhamovy strie)
- Kožní postižení: typicky léze na flexorové straně zápěstí; postižení i nehtů, a orálních sliznic; orální LP více chronický
- Orto- nebo parakeratóza
- Akantotický nebo atrofický epitel
- Subepiteliálně pruhovitý infiltrát T lymfocytů
- Regresivně změněné bazální epitelie

Orální lichen planus

