

GENERALIZIRANA KANDIDIJAZA NALIK NA VEGETIRAJUĆI HERPETIFORMNI DERMATITIS

Na pitanje, da li u eri etiopatogenetskih i patofizioloških istraživanja, koja danas u medicini pretežu, uopće još ima smisla razmatrati neke kožne pojave polazeći s njihove morfologije, odgovaramo sasvim pozitivno, ali pod jednim uvjetom: da iz toga rezultiraju dedukcije, koje znače nova saznanja ili koje već poznate činjenice prikazuju u novom svijetlu. Opažanje, koje iznosimo, odgovara tim zahtjevima.

Anamneza: Rodbinska anamneza 17-godišnje djevojke je beznačajna. Sama bolesnica imala je s deset godina (1943) u izbjegličkom logoru El Shat u Egiptu »svrab« s gnojnim mjehurićima na cijelom tijelu. Nakon pola godine sve su te pojave nestale. Otprilike dvije i po godine kasnije (1946) počela je rasti perianalno neka tvorevina, koja je na kraju te godine kirurški odstranjena. God. 1949. nastao je u desnoj pazuhu gnojni mjehur, iz kojeg se razvila solidna, veća, kvrgasta, vlažna tvorba. U isto su se vrijeme pojavile gnojne kraste, najprije na licu, poslije toga i na ramenima, na prsima i na ekstremitetima. Slične »izrasline« kao pod pazuhom nešto malo kasnije nastale su i na genitalu u preponama i perianalno, ali od toga bolesnica nije imala većih teškoća. Neko je vrijeme boravila u bolnici, gdje je bez osobitog uspjeha dobivala penicilin. Nakon mazanja sumpornom masti diseminirane su kožne promjene nestale, ali su se nakon nekoliko mjeseci ponovo pojavile u obliku gnojnih i negnojnih mjehurića, ovaj put i na koži leđa. God. 1950. bolesnica dolazi na kliniku.

Kožni status prikazat ćemo pomoću fotografija. Na sl. 1 vidimo, da je aficirana koža na trbuhu uključivo genitalnu i perigenitalnu regiju i na natkoljenicama. Promjena ima i na koži ostalog trupa, gornjih ekstremiteta, potkoljenica, zatim ruku i nogu, nešto jače na ekstenzornim, nego na fleksornim stranama. Manji je broj eflorescencija na koži lica i kapilicijuma. Kožne su promjene polimorfne. One se sastoje jednim dijelom od različito velikih, eritematoznih ili svijetlosmeđih, nepravilno konfiguriranih, prema zdravoj okolini dobro ograničenih pjega. One, koje su crvenkaste, znače očigledno početak patološke promjene, a smeđe su njezin završetak. Osim toga nalazimo velik broj pločastih, papulo-urtikarijalnih i čisto papuloznih eflorescencija, izmiješanih s mjehurićima velikima otprilike kao leća, koji imaju, dok su svježi, bistar sadržaj, ali se kasnije zamute i svršavaju sa smeđim krasticama. Naročito kod mjehurića opažamo tendenciju za stvaranjem herpetiformnih grupa, kako to pokazuje sl. 2. Kosom obrasli dio glave pruža djelomično impetiginozni izgled. Na sluznici usne župljine nema patoloških promjena. Nokti su na prstima ruku i nogu bez sjaja i neravni. Na nekim je prstima lagana perionihijalna upala. Pacijentica se tuži na povremeni svrbež.

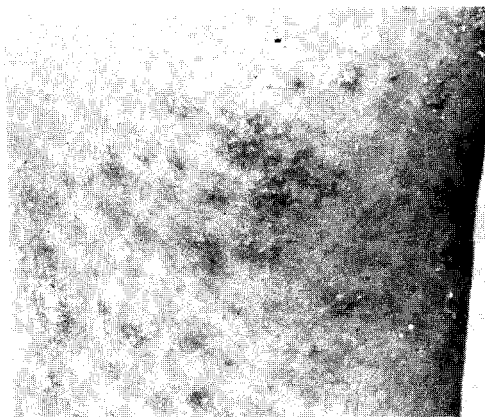
genitalnoj, ingvinalnoj, perianalnoj regiji i u brazdi, koja smjera prema sakralnoj regiji. Kako pokazuje sl. 3. vulva, veliki labiji i djelomično ingvinalno područje posuto je polukuglastim ekscrescijama konzistencije tvrde gume, koje znaju biti velike poput lješnjaka. Labiji su tako promijenjeni u duguljaste tvorbe, veličine male šake.



Sl. 1

s neravnom površinom, koja je crvene ljubičastosmeđe boje. Ako pritisnemo na te tvorevine izlaze između ekscrescencija na nekim mjestima kapljice gnoja. Iz vulve, odnosno vagine, cijedi se katkad više, katkad manje serozno gnojavog ili čisto gnojavog sekreta. Vaginalna pretraga speculumom nije moguća. Takve vegetacije nalazimo i oko analnog otvora, i cijela je rima ani njima ispunjena. U aksilama vidimo nekoliko bradavičastih uzvisina do veličine graha, koje konfluiraju te sjede na crvenoj, djelomično vlažnoj, djelomično krastama pokrivenoj podlozi.

Opće je stanje bolesnice bilo cijelo vrijeme razmjerno dobro, svakako bolje, nego bismo to s obzirom na brojčanost i karakter kožnih promjena očekivali. Tjelesna se temperatura samo rijetko digla preko 37° C.



Sl. 2.



Sl. 3

Za bilo kakvu veneričku infekciju nismo našli osnove; WR, RK i MR su negativne. Kardiovaskularni i digestivni aparat, neurološki i očni nalaz b. o. Na plućima je dijaskopski desno dolje crtež nešto jače izražen. Mokraćna b. o.; živa nije nađena. Urobilinogen 1:4. Kultura iz nazofarinksa: prvi put streptococcus pneumoniae i saprofitarni, grampozitivni koki, drugi put escherichia coli i staphylococcus albus; korine bakterija nema. Westergreen 2. VII. 50. 20-40, 15. IV. 51. 40-100.

Krvni nalaz.

Datum	Hgb	1B	crvenih	bijelih	nesegn.	segn.	coz.	baz.	limf.	monoc.
1. IX. 50.	60	0.9	3,740.000	9.400	0	68	1	0	30	1
23. IX. 50.	—	—	3,780.000	11.600	0	60	10	0	30	0
3. X. 50.	60	0.7	3,900.000	6.100	0	54	8	0	38	0
27. I. 51.	62	0.8	3,640.000	6.500	0	62	2	0	33	3
22. VI. 51.	70	0.9	3,760.000	6.900	0	40	21	0	39	0

Trombocita: 220.000. Vrijeme krvarenja: 1½ min. Vrijeme zgrušavanja: 4 min. Sternalna punkcija: živahna mijelopoeza s lakim skretanjem granulopoeze ulijevo i lakom eozinofilijom; broj retikularnih plazma-stanica nešto povišen.

20. IX. 50.

Nalazi u serumu.

23. II. 51.

3.65 g ^o / _o	albumin	3.12 g ^o / _o
2.90 g ^o / _o	globulini	4.88 g ^o / _o
6.50 g ^o / _o	ukupna bjelancevina	8.00 g ^o / _o
36 mg ^o / _o	ostatni dušik	38 mg ^o / _o
4.75 BE	alkal. fosfataza	—
110 mg ^o / _o	holesterin	—
1.28 mg ^o / _o	bilirubin	0.85 mg ^o / _o
9	timol, zamućenje	9
+ 2	timol, flokulacija	+ 2
9.8 mg ^o / _o	Ca	—
4.75 mg ^o / _o	Ph	—
—	Cl	0.75 g ^o / _o
—	NaCl	1.25 g ^o / _o
—	urea	54.20 mg ^o / _o
—	urea — N	28.00 mg ^o / _o
—	formolgel	+

Mikološki nalazi.

29. V. 50. Posjedovali smo vakcinu, koja je potjecala iz kulture kvasnica, dobivenih iz interdigitalne lezije. Patogena svojstva miceta nisu ispitivana. Intradermalna aplikacija tog koncentriranog blastomicina kod bolesnice nije dala nikakvu reakciju.

29. VI. 50. Hemokultura negativna.

19. XII. 50. Kultura iz diseminiranih kožnih promjena. Rezultat: kandida u čistoj kulturi (Mikološki laboratorij klinike, prof. Čajkovac).

10. I. i 20. I. 51. Iz diseminiranih kožnih promjena, iz sline, mokraće i fecesa raste isti micet u čistoj kulturi kao 19. XII. 50. Međutim smo iz dobivenih kultura učinili »autovakcinu«, kandidin, koji smo aplicirali intradermalno bolesnici i kontrolnim pacijentima. Već na ovom mjestu konstatiramo, da su sve kontrole, i

kasnije, dale s obzirom na žarišnu i opću reakciju uvijek negativan rezultat; tu i tamo je nađena slabo pozitivna lokalna reakcija. Kod pacijentice je lokalna reakcija bila 2. I. 51. 1 : 50, slabo pozitivna, a 4. I. 51. 1 : 10, pozitivna. Dan poslije toga javlja se na svim kožnim promjenama jasna žarišna reakcija. Osim toga nastala je opća reakcija u obliku erupcije mnogobrojnih novih eflorescencija.

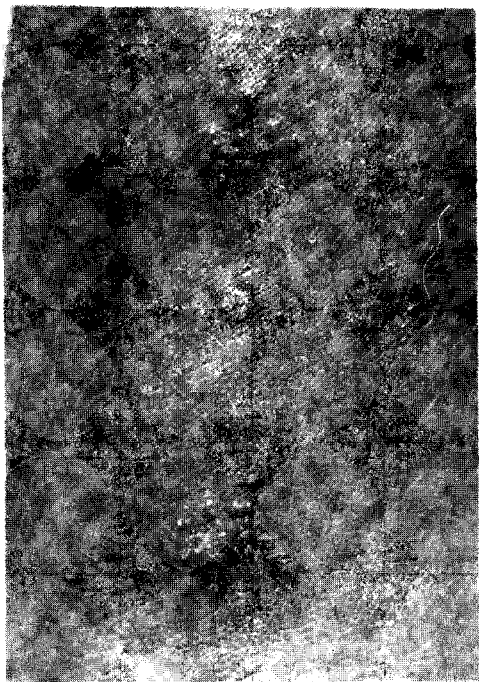
30. I. 51. Iz diseminiranih kožnih promjena ponovo raste u čistoj kulturi isti micet kao gore.

12. III. 51. Kandidin, koncentriran, intradermalno, daje lokalno vrlo jaku pozitivnu reakciju sa stvaranjem mjehurića.

Micet, koji je izrastao, poslali smo u Central Bureau voor Schimmekultures u Baarn (Nizozemska) radi točne identifikacije. Dijagnoza: *Candida albicans* (Robin Berkhout).*

15. IX. 51. inficiran je kunič intravenozno suspenzijom čiste kulture kandidate albicans. Dva i po dana kasnije životinja ugiba. Skraćeni obdukcij-ski nalaz: *jetra*: makroskopski parenhimatozna degeneracija. Mikroskopski se vidi, da je u polovici ekscidiranog komadića rečnjasta struktura nejasna, jezgre ostaju velikim dijelom nebojadsane. U Kupfferovim i u jetrenim stani-

cama ima mnogo hemosiderina. Sinusi su jako prošireni. U interlobarnom vezivnom tkivu krvne su žile proširene, na mnogim mjestima ima krvarenja. U jače aficiranim područjima vide se masne vakuole, trabekularni raspored više se ne raspoznaje. *Bubrezi*: ma da je životinja obducirana brzo nakon smrti, već postoji djelomična autoliza, a to ukazuje na oštećenje parenhima, koje je postojalo već in vivo. Na nekim mjestima vide se bijeli infarkti. Mikroskopski utvrđene su kapljice masti i vakuole u epitelu i u glomerularnim zavojima. Svuda u parenhimu ima manjih i većih krvarenja i mnogo intracelularnog i ekstracelularnog hemosiderina. Kod odgovarajućeg bojadisanja nalazimo u glomerularnim petljama i u interlobarnom tkivu jače bojadisane, homogene, okrugle tvorevine, koje odgovaraju blastosporama (sl. 6).



Sl. 4.

* Gdji. A. v. d. Hoven van Genderen i na ovome mjestu najljepše zahvaljujemo

Postmortalno učinjene su retrokulture iz jetre i iz bubrega. Izrasle su opet svugdje iste gljivice kao iz promjena bolesnice.*

Navedeni obdukcijски nalazi dobro se podudaraju s nalazima MANDELBLATTOVIM.

Epikutana aplikacija jodkalija: nekoliko puta aplicirali smo na male areale zdrave kože na leđima bolesnice 20%, 25% i 30% jodkalijevu mast uz potrebne kontrole. Nakon 24 sata ili nešto kasnije nastala je reakcija u obliku papulo-vezikuloznih ili vezikuloznih eflorescencija (sl. 4). Kontrole su bile negativne.



Sl. 5.

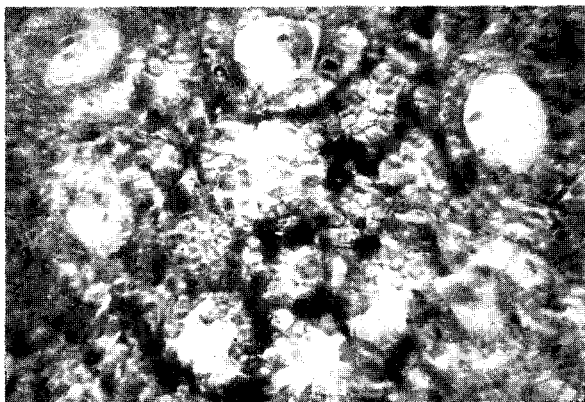
Histološki nalaz vegetacije: Glavne se promjene sastoje u vrlo jakoj akantozu, stvaranju keratinskih lopta i nespecifičnom infiltratu (sl. 5). Rožani sloj je proširen, djelomice hiperkeratotičan, djelomice parakeratotičan, i uvlači se u sve udubine kožne površine. Na mnogim mjestima ima nakupina krasta. Epidermis živahno buji, interpapilarni čepovi su produženi i različito konfigurirani. U gornjoj trećini korijuma nalazimo duguljaste ili okrugle otočice epitela bez veze sa epidermisom, no znakova malignog rastezanja nigdje nema. Ponegdje se stvaraju, djelomice u akantotičnim epidermalnim čepovima, djelomice u otočicama epitela, koji izolirano leže, keratinske loptice. Epidermis je edematozno prekrvašen, a to se javlja slabijom tinkcijom i proširenjem međustaničnih prostorija. U bazalnom sloju nalazimo tu i tamo nešto melana. Epidermo-kutana granica je svuda distinktna. Na nekim mjestima migriraju polinuklearni leukociti i – u mnogo manjem broju – mononuklearne stanice iz ko-

rijuma u epidermis, prolaze kroza nj i stvaraju u njegovim površnijim dijelovima veće ili manje leukocitarno purulentne mjehuriće. U korijumu, koji je također edematozan kao i epidermis, vidimo mnogobrojne krvne žilice i limfne vodove, koji zjape. Kod nekih je endotel malko proširen. Infiltrat se prostire od papilarnog sloja do duboko u korijum. Radi se o difuznoj infiltraciji, koja je perivaskularno i peri-

* Pokuse na životinji, zatim obdukcijски i histološki nalaz brižljivo je izvršio moj bivši suradnik g. dr. M. Némethy, pa mu za to i na ovome mjestu najljepše zahvaljujem.

folikularno gušća i koju sastavljaju bez naročitog reda fibroblasti, mali limfociti, veći mononuklearni elementi, pojedinačne plazma-stanice i polinuklearni leukociti, među kojima ima nešto eozinofilnih stanica. Metahromatskih stanica ima samo malo. Na nekim se mjestima vide hemosiderinska zrnca, koja većinom leže nedaleko od krvnih žila slobodno u tkivu.

Što se tiče primijenjene terapije, djelovalo je lokalno liječenje samo palijativno. Vegetacije su konačno, pošto je i osijavanje rentgenskim zrakama ostalo bezuspješno, radikalno odstranjene. I egzantem, koji se u svom intenzitetu često mijenjao, a da



Sl. 6.

nismo znali tome razloga, bio je prilično rezistentan prema liječenju. Između ostalog bolesnica uzimala je bez naročitog uspjeha i arsen i sulfonamide. Za njezina dugog boravka na klinici dali smo, osobito u prvim mjesecima, češće penicilin, da bismo onemogućili očigledno sekundarnu povremenu piodermizaciju postojećih promjena, a to je svaki put bez teškoća i uspjelo. Što se tiče djelovanja penicilina na same kožne manifestacije, nalazimo u povijesti bolesti ove bilješke: U maju 1950. nakon 5 mega kristaliničnog penicilina poboljšanje svih kožnih promjena: na genitalu je regresija manje izražena, gnojni iscjedak je međutim slabiji. Na kraju jula primila je pacijentica opet 6 mega penicilina. Dok diseminirane eflorescencije nešto regrediraju, na vegetacijama nema promjena. U siječnju 1951. primila je bolesnica najprije 3 mega penicilina i poslije toga 8,5 g aureomicina. Nakon toga je zabilježena jasna regresija diseminiranih kožnih promjena, koje su na mnogim mjestima nestale, ostavljajući iza sebe smeđu pigmentaciju. Nasuprot tome postale su vegetacije sukulentyje i mckše i vaginalni iscjedak jači. I nakon aplikacije 8 g streptomicina spomenuto je u povijesti bolesti poboljšanje diseminiranih žarišta. Pošto je bolesnica u prilično dobrom stanju otišla kući, diseminirane kožne promjene javljale su se i opet nestajale, kao za njezina boravka na klinici.

Prije svega konstatiramo, da diseminirane kožne lezije upućuju na dijagnozu Duhringova herpetiformnog dermatitisa. Za to ne govori samo tipična klinička slika (polimorfizam eflorescencija, herpetiformni

rasporedaj, ciklični tečaj, dobro opće stanje bolesnice, svrbež), nego i eozinofilija i preosjetljivost na JK.

Vegetacije međutim ne pripadaju klasičnoj simptomatologiji Duhring-Brocqova polimorfnog dermatitisa, ali je opisana jedna njegova vanredno rijetka varijanta, dermatitis herpetiformis vegetans.

Prije više od 20 godina javio je TSCHOPP o slučaju, za koji je držao, da se radi o vegetirajućem obliku Duhringove bolesti, te je u isto vrijeme razmotrio sve dotada poznate slične slučajeve, pa na to izričito upozoravam. Otada (1931) do danas našao sam o tome samo vrlo malo. RUITER (1932) vidio je, kako u isto vrijeme postoje dermatitis herpetiformis Duhring i pyoderma chronica papillaris et exulcerans, te se pritom »kronična pioderma javljala na istim mjestima i u istom opsegu« kao Duhringova dermatoza. BEYERINKOV slučaj (1934), gdje se iz vegetirajućeg pemfigusa razvio dermatitis Duhring, nije jasan. CHORAZAK (1936) demonstrirao je ženu s herpetiformnim dermatitisom i suhim, uzvišenim eflorescencijama aksilarno i inguinalno, koje su podsjećale na hipertrofične papule. BEEK (1941) spominje tri atipije Duhringove dermatoze: egzulceraciju, bulu u usnoj šupljini i vegetacije. LUTZ (1951) kratko kaže: »Čini se, da je posve rijetko opažen vegetirajući tip herpetiformnog dermatitisa.« KWIATKOWSKY vidi u egzistenciji vegetirajućeg oblika herpetiformnog dermatitisa indicij za srodstvo vegetirajućeg oblika dermatitisa herpetiformis s kroničnim pemfigusom. Čini mi se, da je baš suprotno istina, jer je prognoza kod pemfigusa vegetans infautisima, a vegetirajuće promjene kod slučaja, koji su dijagnosticirani kao dermatitis herpetiformis, nimalo ne mijenjaju quoad vitam povoljnu prognozu.

Prije nego odgovorimo na pitanje, da li se u našem slučaju radi o dermatitis herpetiformis i specijalno o njegovu vegetirajućem obliku, skrenut ćemo pažnju još na nalaz kandidate.

U podjeli blastomiceta i bolesti od njih izazvanih mi se pridržavamo one podjele, koju je predložio Rocha-Lima; on razlikuje a) monilioze, b) saharomikoze, t. j. blastomikoze s. s., c) kokcidioidoze i d) hromoblastomikoze. Bolesti, koje se javljaju (i) na koži i koje pripadaju grupi blastomikoza u širem smislu riječi, po svojoj su simptomatologiji, tečaju i prognozi vrlo raznolike. Ovamo se ubrajaju između ostalog stomatomikoza (»soor«, dermatitis cremosa), angulus infectiosus oris, erosio interdigitalis i intertrigo blastomicetskog izvora, pustulozni, furunkuloidni i ekzematozni tip kožne blastomikoze, blastomicetska onihomikoza, Ravautovi levuridi, Gildchristova (sjeveroamerička) blastomikoza – uzročnik su joj različiti sojevi zymonema (po BENHAMU blastomyces dermatitidis) – Busse-Buschkeova (evropska) blastomikoza, kojoj je uzročnik cryptococcus hominis, atelosaccharomyces hominis ili torulopsis neoformans (po BENHAMU cryptococcus neoformans), LUTZ-SPLENDRE-DE ALMEIDA ina bolest ili parakokcidoidalni granulom (južnoamerička blastomikoza), Posadina bolest ili granuloma coccidioidale i hromoblastomikoza ili dermatitis verrucosus ili chromomycosis verrucosa. Hromomikoze ne pripadaju blastomikozama, jer su njihovi uzročnici hifomiceti, kako to navode i ČAJKOVAC i PURETIĆ.

Specijalno kandidu albicans navode LEVIS i HOPER kao uzročnika sistemskih oboljenja (osobito intestinalni trakt) i dermatoza. Od tih se spominju: angulus infectiosus oris, erosio interdigitalis, paronihija i onihija, intertrigo i ekzematoidne promjene. MENDELBLATT ističe, da

može candida albicans aficirati oči, usta, vaginu, kožu i pluća te da može nastati septikemija, endokarditis i meningitis. Od kožnih pojava navodi lokalizirane i generalizirane afekcije i monilide (levuride); generalizirana kožna monilioza može biti ekzematoidnog tipa, ali se javlja u vezikule i pustule, stomatitis i glositis; alergijski monilidi su sterilni, grupirani mjehurići (više o tome i o kandidi albicans u radnji Š. ČAJKOVCA i ŠTEFANIJE PURETIĆ).

Ne upuštajući se поблиže u upoređivanje promjena kod naše bolesnice s malo prije navedenim promjenama, konstatiramo, da ne možemo, uzimajući u obzir sliku bolesti, koju smo opažali, i nadenog miceta, identificirati tu dermatozu ni s jednom od spomenutih afekcija. To vrijedi i za kutanu blastomikozu, koja nije ni u Evropi posve rijetka i kod koje obolijeva redovno samo koža, uglavnom koža nepokrivenih dijelova tijela, lica i ekstremiteta. MORROV i MILLER, koji se zauzimaju za strogo razlikovanje blastomicetskog dermatitisa od kokcidioidalnog granuloma, ističu, da se kod prvoga radi o lokaliziranim, papilarnim vegetacijama, koje su često pokrivene krastama, a rubovi su uzdignuti, glatki i strmi, tamno ili purpurno crveni (drugi autori govore o ljubičastoj boji) i posuti apcesima, velikima kao glavica gumbašnice. I ulcerativne promjene mogu nastati. U istisnutom gnoju nalazimo uzročnike. Histološki ima uz jako bujanje epidermisa intraepitelijskih intradermalnih apscesa i izrazite specifične granulomatozne infiltracije. Unatoč nekoj sličnosti između tih promjena i onih kod naše bolesnice (vegetiranje) ima ipak i u makroskopskoj i u mikroskopskoj slici nekih momenata, koji – i bez obzira na nalaz kandidate u našem slučaju – isključuju dijagnozu Gilchristove blastomikoze.

Usput napominjem, da vegetacijama kao takvima ne valja pripisivati nikakvu dijagnostičku vrijednost. One nastaju i pri nekim drugim, etiološki posve različitim bolestima, gdje u mnogome, a katkad i potpuno odgovaraju onima, koje smo opažali kod naše pacijentice. Ne smijemo zaboraviti, da je i vegetacija samo jedan od oblika, kojima koža na neke nadražaje odgovara. Razlog, zašto nastaju vegetacije, mogu biti živi i neživi agensi. Vegetacija je nespecifična reakcijska morfa. Zato postojanje vegetacije, jednako kao na pr. postojanje papule, vezikule i t. d., nikad samo po sebi ne dopušta postavljanje etiološke dijagnoze. Kod naše su pacijentice na pr. vegetirajuće tvorbe po svom izgledu i lokalizaciji gotovo savršeno odgovarale onima, koje su ALLINSON, ROBINSON i FRUTCHEY reproducirali u svojoj radnji o jednom slučaju vegetirajućeg piodermitisa. Za takvu ili sličnu dijagnozu međutim nismo kod naše bolesnice mogli naći nikakva uporišta.

Ako se sada želimo поблиže orijentirati o značenju nadenog miceta, kandidate albicans, za pojavu patoloških manifestacija kod naše bolesnice, moramo prije svega istaknuti, da su pripadnici različitih sojeva blastomiceta vrlo česti gosti organizma uopće, te da se oni mogu lako pojaviti i kao saprofiti dugotrajnih kožnih lezija, koje su uzrokovane drugim, živim ili neživim agensima. Povuču u takvim slučajevima granicu između saprofitizma s jedne i parazitizma, odnosno superinfekcije, s druge

strane, može biti prilično teško. O tome smo imali prilike i sami se uvjeriti, i to kod bolesnika s kroničnim diseminiranim piodermijama.

CASTELLANI na pr. konstatira, da se kod 50 do 60% ljudi monilije – rjeđe kandidate (BERKHOUTOVA) – nalaze u nosnoj šupljini, i MAC CORMAC drži, da njihov nalaz ne treba precjenjivati, jer je čest i kod zdravih individua. Slično MENDELBLATT, REDAELLI i CIFERRI izričito izjavljuju, da mogu kandidate uzrokovati verukozne i vegetirajuće kožne promjene, ali napominju, da je zbog ubikviteta tih miceta, njihove lagane kultivacije i patogeniteta za životinje, teško dokazati i njihov patogenitet za čovjeka. Mnogo veće značenje međutim u tome pravcu pripisuju alergijskim reakcijama, koje je izazvao odgovarajući, specifični antigen. Zbog svoje principijelne važnosti iznosim ovdje i napomenu, kojom je DR. NÉMETHY popratio obdukcijski nalaz kandidom inficiranog kunića: »Budući da smo kod različitih dermatosa mogli izolirati različite vrste blastomiceta iz fecesa, bilo bi interesantno kod različitih kožnih afekcija studirati, nisu li neke od njih – »idi« blastomiceta«.

Značenje lokalne reakcije blastomicinom je samo relativno. Prvo, jer se može zbog učestalosti različitih kožnih promjena, koje su izazvane blastomicetima, razviti ili perzistirati alergijska preosjetljivost, što se javlja pozitivnom reakcijom, drugo, jer moramo i ovdje računati s promjenljivošću stepena alergijskog preugođaja, koji može pružiti sve prilaze od negativne anergije preko alergijske hiperergije, pa sve do pozitivne anergije, treće, jer moramo unatoč tome, što postoji grupna alergija, računati s postojanjem blastomiceta, od kojih neki jesu, a drugi nisu patogeni za čovjeka i od kojih neki imaju veću, a drugi manju ili gotovo nikakvu sposobnost antigenog djelovanja. Spomenuti faktori mogu i interferirati. Sve smo to naveli, da bismo bar djelomice objasnili, zašto prvobitno, negativno, lokalno, reagiranje bolesnice na blastomicin ne možemo upotrebiti kao dokaz, da afekcija nije bila blastomicetskog porijekla. Isto tako bismo morali biti oprezni u prosuđivanju značenja pozitivne reakcije na kandidin, dobiven od same bolesnice, kada bi se radilo samo o pozitivitetu lokalne reakcije. Ali se uz ovu pojavila još žarišna i opća reakcija u obliku izbijanja svježih, hematogeno nastalih eflorescencija na koži trupa i ekstremiteta. Ta činjenica – uz negativne kontrolne reakcije – daje istom kandidinskoj reakciji specifično dijagnostičko značenje te pruža tako dokaz o integralnom učestvovanju nađene gljivice, candida albicans (Robin) Berkhout, pri pojavama patoloških promjena kod naše bolesnice. Patogenost kandidate za životinje pritom nema toliku ulogu. Postojanje lokalne, žarišne i opće reakcije na kandidin i nalaz gljivica u svim morfološki tako raznovrsnim kožnim manifestacijama i u sekretima i ekskretima ne samo da zabranjuje smatrati diseminirana kožna žarišta s jedne strane, i vegetacije s druge strane kao znak dvaju etiološki diferentnih agensa, nego govori i protiv koincidentne superinfekcije postojećih promjena.

Otkuda potječu nađene kandidate, koje područje tijela treba smatrati kao njihovo primarno rasadište, ne možemo utvrditi. Svakako se čini, da to nije usna šupljina, jer tamo nismo našli nikakvih promjena. Možda je ishodište za diseminaciju kandida bila vaginalna sluznica. Znamo međutim, da mogu mikroorganizmi s bilo kojeg područja površine tijela prodrijeti u njegovu unutrašnjost. Pred kratko vrijeme su to pokazali

MIESCHER i BÖHM pomoću epikonjunktivalne infekcije s *escherichia coli*, gdje su nakon toga isti mikroorganizmi dokazani u mokraći.

Prema svemu nameće se kod naše bolesnice kao moguća dijagnoza *candidiasis generalisata (disseminata) herpetiformis et vegetans* ili – drugačije izraženo – kandidijaza nalik na dermatitis herpetiformis vegetans.

Dijagnozu dermatitis herpetiformis vegetans, koja nam se u početku činila najvjerojatnija, morali smo iz naprijed navedenih razloga napustiti. Preostaje međutim – bar teorijski – još mogućnost, da se u početku uistinu radilo o Brocq-Duhringovu polimorfnom dermatitisu, koji su – sit venia verbo – »osvojile« i sebi prisvojile patogene kandidate, tako da je nastala hibridacija dviju različitih bolesti i gdje je kod bastarda preuzeo kasnije nadošli patogeni agens glavnu ulogu.

Što se tiče našeg slučaja, ukazujem u vezi s tim na anamnestički navod bolesnice, da se – apstrahirajući od neke pruritичne dermatoze (scabies?) više od dvije godine prije toga – najprije pojavila neka izraslina u perianalnom području, a diseminirane, stalno recidivirajuće manifestacije pojavile su se kasnije; a to ne govori u prilog pretpostavci, da je prva manifestacija pripadala simptomnom kompleksu Duhringove dermatoze. Uzimajući u obzir i ekstremnu rijetkost vegetirajućeg dermatitisa herpetiformis i oslanjajući se ipak prije svega na pojavu žarišne i opće reakcije na intradermalnu injekciju kandidina, prihvaćamo dijagnozu generalizirane herpetiformne i vegetirajuće kandidijaze ne samo kao moguću, nego i kao najvjerojatniju.

S nekoliko ćemo se riječi još dotaći pitanja, da li je u razvitku tog oboljenja imala možda neku ulogu i primijenjena terapija antibioticima. Ne samo iz iskustva drugih autora (na pr. SCHUPPLI, MÜLLER i VOGT i tamo navedena literatura), nego i iz vlastitih opažanja (pojačanje ingvinalne epidermofitije nakon davanja penicilina i t. d.) znamo, da mogu antibiotska sredstva, jer su mikotičkog porijekla, aktivirati patogene micete u afekcijama, koje već postoje, ili uništavanjem ostalih mikroba omogućiti nesmetano razmnažanje gljivičnih elemenata, u prvom redu kandida i geotrihona (ROSSIER).

Baš pululacija kandidate *albicans* može biti tako jaka, da je to dovelo i do smrti bolesnika (GAUSEWITZ, JONES i WORLEY, opomena američkog Council on Pharmacy and Chemistry). BECK i LÖHLEIN našli su u mokraći 60% penicilinom liječenih osoba blastomicete, a kod neliječenih bio je nalaz pozitivan u manje nego 1%. HUPPERER i CASIN tvrde na temelju svojih pokusa, da osobito aureomicin stimulira rastenje kandidate *albicans* u kulturi, a penicilin, streptomycin, teramicin i kloramfenikol to ne čine.

Zapisi u povijesti bolesti naše pacijentice ne dopuštaju nam, da bilo što o tome sigurno reknemo. Kako je po ROSSIERU tek godine 1951. HARRIS upozorio na mogućnost spomenutih posljedica primjenjivanja antibiotskih sredstava, nismo godine 1950/51. tom pitanju još obraćali pažnju, to manje, što smo u početku držali, da je to rijetka varijanta Duhring-Brocqova polimorfnog dermatitisa, kod kojeg su neki autori i to s uspjehom primjenjivali antibiotike, i to naročito aureomicin (der-

matitis herpetiformis kao viroza?). Ipak je vrijedno podsjetiti, da se kod naše bolesnice baš nakon aureomicina naročito pogoršala vegetacija i pojačala vaginalna sekrecija. Nema međutim nikakvih striktnih dokaza, da bi liječenje antibiotskim sredstvima nepovoljno utjecalo na tečaj bolesti.

Kako god bio taj prvi opisani slučaj, pod dijagnozom generalizirane herpetiformne i vegetirajuće kandidijaze, s nozološke strane zanimljiv, možda ga ipak ne bismo tako opširno analizirali, da nije s ne baš jednostavnim diferencijalno-dijagnostičkim razmatranjima i određivanjem uloge blastomiceta u patološkom zbivanju povezan još jedan problem: etiopatogeneza Duhring-Brocqove dermatoze.

Klinička i histološka simptomatologija te bolesti, koju je Brocq nazvao »dermatite polymorphe (douloureuse chronique à poussées successives)«, i suviše je dobro poznata, a da bismo se morali njome baviti. Pitanje njezina odnosa prema kroničnom pemfigusu moramo, zahvaljujući osobito radu dermatohistologa (sic!) s obiju strana Atlantika smatrati kao konačno riješeno u prilog strogo dualističkoj koncepciji. Od Duhringa isticana polimorfija njegove dermatoze kao diferencijalno-dijagnostičkog simptoma prema kroničnom pemfigusu nema ono značenje, koje mu neki liječnici još danas pripisuju. Već je RIECKE znao – i mi to samo potvrđujemo – da polimorfije ima i u nekim slučajevima pemfigusa. Ni herpetiformnog rasporedaja kod Duhringove dermatoze ne nalazimo uvijek. Eozinofiliju – koja je kod naše bolesnice kolebala između 1% i 21% – nalazimo kod vrlo mnogih dermatoz. Preosjetljivost na halogene, osobito na jod, koju su J. JADASSOHN i njegovi učenici (od 1912. i dalje) utučine proučili, zatim vjerojatna identičnost herpetiformnog dermatitisa i herpesa gestationis, ponukali su mnoge, da etiološki pomisljaju na endokrine faktore, naročito na tireoideu. Drugi ističu, da je intolerancija (TZANCK) ili određeno alergijsko raspoloženje (eozinofilija, urtikarijalne eflorescencije) organizma *conditio sine qua non* da nastane Duhringova bolest.

Tako na pr. TURPIN i CHASSAGNE govore o hiperalergiji. POPCHRISTOFF misli, da se pod utjecajem joda stvara s nekim haptanima sekundarni endoalergen i t. d. Mnogi talijanski autori (CROSTI, GARDENGHI i NANNELLI, ovdje ostala lit.) također smatraju, da je baza Duhringove dermatoze alergijska i da se alergijski mehanizam očituje i kod preosjetljivosti prema jodu. PETERKIN je pred malo vremena dao kratak pregled mišljenja o etiologiji polimornog dermatitisa, no sva su ona sasvim hipotetička. Blatomiceti se u redu tih, eventualno mogućih etioloških agensa ne spominju.

Sada ćemo navesti još četiri primjera, koja baš u vezi s ovim našim razmatranjima zaslužuju neku pažnju.

K. ULLMANN (1926) vidio je bolesnicu s dugotrajnom oidiomikotičkom afekcijom sluznice usne šupljine, kod koje se je nakon dvije godine razvio kronični pemfigus s očitom tendencijom za stvaranjem vegetacija. Autor ukazuje na tešku diferencijalnu dijagnozu između stomatomikotičnih i pemfiginoznih promjena, koje su se smjestile na mukozi usne šupljine.

PROCHÁZKA (1928) opisao je »pemphigus blastomyceticus«. Nađen je micet iz grupe kriptokoka.

BOSCHIJEVA (1929) bolesnica je imala egzulceracije u ustima i promjene na koži tijela. U sekretu žarišta na tijelu nađeni su elementi, koji odgovaraju kvasnicama. Kultivirani miceti bili su patogeni za životinje. KUMER, kao referent, konstatira, da radnji priložene slike jako podsjećaju na pemphigus vegetans.

Zanimljiva je ENGELHARDTOVA rasprava (1927) pod naslovom »Über Sprosspilz-befunde bei pemphigusartigen Erkrankungen«. Autor izvještava o kroničnoj dermatози kod 16-godišnje bolesnice, gdje je gotovo u svim, inače jako polimorfnim manifestacijama, imao prilike u bojadisanom preparatu i u kulturama dokazati, da ima asporogenih kriptokoka. Njima je kod bolesnice mogao izazvati promjene, koje su bile identične s promjenama prvobitne dermatoze. Kod kontrolnih osoba nastale su u svakom pogledu manje izražene i neuglednije morfe, a pisac to svodi na veliku alergijsku preosjetljivost pacijentice prema blastomicetima. Premda izričito kaže, da nađenom micetu ne pripisuje odlučnu etiološku ulogu, osobito zato, što kultura iz najmlađih efflorescencija često nije uspjela i što je reakcija na jodkali bila pozitivna, nalazimo i ovu izjavu: »Damit ist erwiesen, dass Hefepilze unter Umständen in der Lage sind, auch auf der äusseren Haut ein dem Pemphigus, bzw. der Dermatitis herp. Duhring überaus ähnliches Krankheitsbild hervorzurufen.«

Iz svega, što je dosad navedeno, izlazi dvoje: prvo, poznata činjenica, da su blastomiceti generički sposobni izazvati stvaranje patoloških morfi u obliku mjehuričastih efflorescencija i vegetacija, i drugo, da mogu tako nastati dermatoze, kojih klinička slika uvelike odgovara slici Duhring-Brocqove dermatoze (ili pemfigusa).

Ovdje je konačno mjesto, da se osvrtno na opažanje GARDENGHIJEVO I NANNELLIJEVO (1951) iz Scolarijeve klinike u Firenzi. Oni su kod 43-godišnjeg muškarca s tuberkulozom cervikalnih i supraklavikularnih limfnih čvorova opažali, da je točno pri svakoj akutizaciji specifičnog oboljenja limfnih čvorova nastao recidiv istovremeno postojećeg Duhring-Brocqov polimorfnog dermatitisa*. Njihov konačni zaključak, pri čemu se osim na neke izvode samog Brocqa pozivaju i na CROSTIJA, TOMMASIJA, CAPPELLIJA, BIZZOZERA i dr., glasi, da je Duhringova dermatosa u svakom slučaju samo sindromno oboljenje, drugim riječima: kompleks simptoma nejedinstvene etiologije ili »réaction cutanée« u Brocquovu smislu, koje se javlja na organizmu s posebnom reaktivnom intonacijom. Jedan je od znakova toga posebnog raspoloženja prema spomenutim autorima i preosjetljivost na jod, za koju uostalom znamo, da nije kod bolesnika s Duhringovom dermatozom obligatorna i da je i kod bolesnika, gdje smo je mogli dokazati, podvrgnuta vremenskim i lokalizatornim varijacijama, koje se protežu od potpunog negativiteta do jakog pozitiviteta.

Kakvo gledište možemo mi na temelju svega, što smo iznijeli, zauzeti u pitanju etiopatogeneze Duhringove bolesti?

Svakako se može pretpostaviti jedno, i to, da mogu blastomiceti, među njima i kandida – možda ona čak u prvom redu – izazvati promjene, koje se bitno ne razlikuju od promjena Duhringova i Brocqova polimorfnog dermatitisa. To znači, da postoji simptomatološki dvojnjak herpeti-

* 30 godina prije su GANS i DRESEL opisali slučaj kolikvativne tuberkuloze na vratu, gdje su u gnoju, histološki i u kulturama, nađene kvasnice; pokus na životinji dao je za kvasnice negativan, a za Kochove mikobakterije pozitivan rezultat.

formnog dermatitisa tako, kako se prema J. JADASSOHNU nakon aplikacije arsena može pojaviti dvojničnik liheña ruber ili zosterà. U slučaju Duhringova dermatitisa sličnost dvojničnika javlja se – bar u našem slučaju – i biološki (preosjetljivost na jod). Premda nas obrazloženje, koje su dali GARDENGHI i NANNELLI za postojanje te preosjetljivosti potpuno ne zadovoljava, ipak moramo priznati, da je vrlo teško uz današnje znanje naći drugo, plauzibilnije tumačenje.

Ne treba zaboraviti, da blastomiceti u najširem smislu idu u red agensa, koji potiču organizam na stvaranje vegetirajućih efflorescencija. U daljem razmatranju nameće se pitanje, ne bi li trebalo u prvom redu kod onih rijetkih slučajeva, koji su opisani kao dermatitis herpetiformis vegetans, pomišljati u najmanju ruku na učestvovanje, ili bar na primarnu etiološku ulogu blastomicetskih elemenata, naročito kandidate. Raspredajući tu misao dalje, sjetit ćemo se ne samo pemfigusa vegetans, nego i onih posve rijetkih distrofičnih, buloznih, vegetirajućih epidermoliza, koje su, kako BRAIN navodi, prije njega vidjeli NICOLAS, MOUTOT i CHARLET, SIEMENS, MIESCHER i MARCHIONINI.

Položaj Duhringova herpetiformnog dermatitisa u sistemu dermatoza prema iznesenom nipošto nije jasno određen. Prelazni oblici, »formes de passage«, između njega i kroničnog pemfigusa prema svemu, što nam je danas o ta dva oboljenja poznato, u punom smislu riječi ne mogu postojati, i to unatoč tome, što može bolest početi naoko sa simptomima polimorfnog Duhring-Brocqova dermatitisa i svršiti kao pemfigus. Kod tih se bolesnika po svoj prilici od svega početka radilo o pemfigusu, koji nije počeo kao monosimptomatična bolest.

Naučavanje, da je herpetiformni dermatitis u svakom slučaju sindrom, ipak nam se čini još premalo pouzdano, da bismo ga mogli potpuno prihvatiti. Držimo, da je zasad bolje formulirati gledanje na etiopatogenezu herpetiformnog dermatitisa ovako: Duhring-Brocqov polimorfni dermatitis ima dvojničnike, koji ga mogu imitirati; njegovi dvojničnici nastaju kao posljedica i izraz djelovanja vrlo različitih noksà.

Naše je opažanje s jedne strane prilog tezi o postojanju takvih dvojničnika polimorfnog Duhring-Brocqova dermatitisa, s druge strane dokaz, da može uzročnik jednog od tih dvojničnika biti candida albicans.

P. S. Bolesnicu smo vidjeli opet početkom god. 1955. Klinički status se nije bitno razlikovao od onoga iz god. 1950/51. Nalaz Zavoda za mikrobiologiju (prof. Dr. D. Filipović) je glasio: U brisu s površine genitalnih vegetacija pacijentice, uzetom 7. IV., nađeni su mikroskopski grampozitivni štapići, grampozitivni koki i spirohete tipa Borrelia. Kultivacijom je izoliran toksičan soj C. diphtheriae tipa mitis, vrlo osjetljiv na penicilin i aureomicin, a srednje osjetljiv na streptomycin, kloromicetin, teramicin i sulfadiazin.

U razmazima iz dubine ekscidiranog tkiva vegetacija bojenima po Giemsi i Wrightu nije nađena Donovaniana granulomatis. Pokušaj kultivacije na oplodjenim kokošjim jajima nije uspio, jer su sva inokulirana jaja uginula već nakon 24-48 sati uslijed kontaminacije bakterijama, a usprkos dodavanja penicilina i razrjeđivanja materijala 1:10, 1:20 i 1:50. – (Dr. Bezjak). I u histološkom rezu nije nađena Donovaniana granulomatis. C. diphtheriae je očigledno sekundarno inficirao vegetacije, te ne dolazi u obzir kao etiološki faktor oboljenja.

L I T E R A T U R A

- Allison, Robinson i Frutchey*, Arch. Derm. u. Syph. 62: 666 (1950).
- Beek*, Dermatologica 84: 70 (1941).
- Beck i Löhlein*, Zt. Haut- u. Geschlechtskr. 1952. 54. Ref. Exc. Med. S. XIII. sv. 7, ref. br. 666.
- Berkhout*, cit. Čajkovac i Purić.
- Beyjerink*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1934, 4915. Ref. Ztblt. Haut- u. Geschlechtskr. 50: 305 (1935).
- Benham*, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1950, 50-10. 1929. Ref. Exc. med. S. XIII., sv. 7, ref. br. 1397.
- Bizzozero*, Giorn. ital. Derm. e Sif. 73: 138 (1922).
- Boschi*, Ateneo parm. I. Suppl. 431 (1929). Ref. Ztblt. Haut- u. Geschlechtskr. 34: 345 (1930).
- Brain*, Acta dermato-venere. 32. Suppl. 29: 56 (1952).
- Cappelli*, cit. Gardenghi i Nannelli.
- Castellani*, disk. kod O'Donovan.
- Chorazak*, Lemb. dermat. Ges. 26. III. 1936. Ref. Ztblt. Haut- u. Geschlechtskr. 53: 596 (1936).
- Crosti*, Giorn. ital. Derm. e Sif. 73: 152 (1932).
- Council on Pharm. a. Chem.*, J. amer. med. As. 145: 1267 (1951).
- Čajkovac i Purić*: Radovi med. fak. u Zagrebu. III. 1953.
- O'Donovan*, Proc. Roy. Soc. Med. 23: 1043 (1930). Ref. Ztblt. Haut- u. Geschlechtskr. 35: 367 (1931).
- Engelhardt*, Derm. Woch. 85: 1337 (1927).
- Gans u. Dresel*, Arch. Derm. u. Syph. 130: 136 (1921).
- Gardenghi i Nannelli*, Giorn. ital. Derm. e Sif. 92: 349 (1951).
- Gausewitz, Jones i Worley jr.*, Amer. J. clin. Path. 21: 41 (1951).
- Harris*, cit. Rossier.
- Huppert i Cazin*, J. Bact. 65: 171 (1953).
- Kressmann*, Arch. Derm. u. Syph. 188: 550 (1949).
- Kwiatkowski*, disk. kod Chorazak.
- Lewis i Hopper*, Introduction to Medical Mycology. Chicago. 1948. Year-Book Publ.
- Lutz*, Lehrb. d. Haut- u. Geschlechtskr. Basel. 1951. Karger.
- Mac Cormac*, disk. kod O'Donovan.
- Marchionini*, Arch. Derm. u. Syph. 176: 347 (1938).
- Mendelblatt*, Amer. J. Ophtalm. 36: 379 (1953).
- Miescher i Böhm*, Hautarzt 1951, 347.
- Miescher*, cit. Brain.
- Morrow i Miller*, Compt. rend. VIII. Congr. internat. Derm. et Syph., Copenhagen. 1930. Str. 552.
- Müller i Vogt*, Praxis 40: 1047 (1951).
- Nicolas, Moutot i Charlet*, cit. Brain.
- Peterkin*, Brit. J. Dermat. 63: 1 (1951).
- Popchristoff*, Ref. Ann. Derm. et Syph. 1949, 670.
- Procházka*, Derm. Woch. 87: 1759 (1928).
- Redaelli i Ciferri*, Le granulomatosi fungine del uomo etc. U Pollaci, Tratt. di Mi-cropat. umana. Firenze. 1942. Edit. Sansoni.
- Riehl*, Arch. Derm. u. Syph. 148: 392 (1925).

Riecke, J. Jadassohn, Hdb. Haut- u. Geschlechtskr. Bd. XVII-2 (1931).
Rossier, Helvet. med. Acta 19: 261 (1952).
Ruiter, Chronische Pyodermien. 1932. Sep.
Schuppli, Schweiz. med. Woch. 81: 589 (1951).
Siemens, cit. Brain.
Tommasi, cit. Gardenghi i Nannelli.
Tschopp, Acta dermato-venereologica 12: 352 (1931).
Turpin i Chassagne, Ann. Derm. et Syph. 1939, 862.
Tzanck i Cord, Nouv. Prat. Dermat. VII. Str. 389.
Ullmann, Arch. Derm. u. Syph. 152: 247 (1926).

*Iz Dermatovenerološke klinike Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu.*

Predstojnik: prof. dr. Fr. Kogoj.

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke dne 1. VII. 1953.

ZUSAMMENFASSUNG

ALLGEMEINE HERPETIFORME UND VEGETIERENDE CANDIDIASIS UNTER DEM BILDE EINER VEGETIERENDEN HERPETIFORMEN DERMATITIS

Von

FRANJO KOGOJ

Die Morphologie kann auch heute noch als Ausgangspunkt wissenschaftlicher Betrachtungen dienen, wenn daraus neue Erkenntnisse resultieren. Folgende Beobachtung erfüllt diese Forderung.

Anamnese: Das 17 j. Mädchen hatte mit 10 Jahren eine juckende Hautkrankheit, die binnen eines halben Jahres abheilte. 2½ Jahre später entstand in der Nähe des Alters eine Beule, die chirurgisch entfernt wurde. Nach weiteren zwei Jahren entwickelte sich ein allgemeiner Ausschlag mit zahlreichen Bläschen und Krusten, ausserdem bildeten sich geschwulstartige Auswüchse am Genitale und in seiner Umgebung, perianal und in den Achselhöhlen.

Den *Hautbefund* veranschaulichen Abb. 1–3. Man ersieht daraus, dass es sich um einen am Rumpf und an allen vier Extremitäten lokalisierten, polymorphen, aus oft herpetiform angeordneten Bläschen, Pusteln, Krusten, urtikariell-papulösen Morphen und Flecken bestehenden Exanthem handelt. Ausserdem sind am Genitale, perigenital, anal, in der gegen die Sakralgegend ziehenden Furche und subaxillär, stark ausgebildete Vegetationen vorhanden, deren Oberfläche uneben und mit bis haselnussgrossen Ausbuchtungen bedeckt ist, zwischen denen stellenweise auf Druck Eitertropfen hervorquellen.

Das Allgemeinbefinden der Kranken war durchwegs gut. Serologie quoad luem negativ. Intern, neurologisch und ophthalmologisch nichts Pathologisches. Westergreen 20/40 bzw. 40/100. Im Blutbild Eosinophilie, wechselnd von 1 bis 21%, Lymphozyten zwischen 30 und 39%. Thrombozyten 220.000. Im Sternalpunktat leichte Linksverschiebung der Granulopoese und leichte Eosinophilie.

In Bezug auf eine Hefepilzerkrankung wurden folgende Befunde erhoben: Auf ein in der Klinik vorhandenes Blastomycin, das aus einer von einer interdigitalen Läsion gewonnenen Hefekultur hergestellt wurde, reagierte die Patientin negativ. Aus den disseminierten Hautveränderungen, aus dem Speichel, Urin und den Faeces der Kranken

wachsen wiederholt und immer reine *Candida*-Kulturen. Der gewonnene Pilz wurde vom Zentraalbureau voor Schimmelcultures in Baarn als *Candida albicans* (Robin) Berkhout identifiziert. Auf das aus diesen Kulturen gewonnene Candidin reagierte die Patientin durchwegs stark positiv und zwar trat nicht nur eine Lokalreaktion, sondern an allen Hautveränderungen auch eine deutliche Herdreaktion auf. Ausserdem entstand auch eine Allgemeinreaktion in Form einer Eruption frischer, disseminierter Hauteffloreszenzen.

Ein mit einer Pilzkulturaufschwemmung intravenös infiziertes Kaninchen starb nach zwei Tagen. Sowohl in der Leber als auch in der Niere wurden entsprechende Veränderungen gefunden, in den Nieren ausserdem rundliche als Hefepilze imponierende Gebilde (Abb. 6). Retrokulturen aus Niere und Leber ergaben wieder *Candida* in Reinkultur.

Nach perkutaner Applikation von 20%, 25% und 30% Jodkalisalbe an der Rückenhaut der Kranken, erschienen Gruppen von kleinen Bläschen und Papeln (Abb. 4).

Die Vegetationen wurden histologisch untersucht. Wie Abb. 5 zeigt, bestehen die hauptsächlichsten Veränderungen in einer starken Akanthose mit Hornperlenbildung und einem Infiltrat unspezifischen Charakters.

Weder lokaltherapeutische Massnahmen, noch Anwendung von Arsen, Sulfonamiden, Penicillin, Aureomycin und Streptomycin brachten mehr als vorübergehende Besserung. Auch Röntgenbestrahlung der vegetierenden Erscheinungen blieb erfolglos; sie wurden schliesslich radikal entfernt.

Die disseminierten Hautläsionen weisen ohne weiteres auf die Diagnose Dermatitis herpetiformis Duhring, wofür nicht nur das klinische Bild, sondern auch die Eosinophilie, die übrigens stark variiert (von 1 bis 21%) und die Jodüberempfindlichkeit sprechen. Dagegen gehören die Vegetationen nicht zum klassischen Bilde der Duhringschen Dermatose, eine Dermatitis herpetiformis vegetans wird ganz selten beschrieben (Tschopp, Ruiter, Beyerink, Chorazak usw.). Gegen Kwiatkowski, der wegen der vorhandenen Vegetationen eine Verwandtschaft mit Pemphigus vegetans annimmt, ist einzuwenden, dass die quoad vitam gute Prognose der vegetierenden Duhringschen Krankheit gegen diese Annahme spricht.

Die Bildung von Vegetationen ist an sich als unspezifisches, für eine ätiologische Diagnose nicht verwertbares Symptom zu bewerten, das bei verschiedenen Hauterkrankungen vorkommen kann.

Das Vorhandensein der *Candida* bei unserer Patientin bedarf einer gesonderten, genauen Analyse.

Die bei der Kranken beobachteten Veränderungen entsprechen keiner der bekannten, durch Blastomyceten im weitesten Sinne des Wortes verursachten Hautveränderungen, auch nicht den bei der Gilchristischen Blastomykose beobachteten. Bei der Beurteilung der Rolle, welche die *Candida albicans* bei unserer Patientin im Krankengeschehen spielt

hat, muss in Betracht gezogen werden, dass dieser Pilz sehr oft saprophytär vorkommt, wie das u. a. CASTELLI, MAC CORMAC, MENDELBLATT und REDAELLI und CIFERRI feststellen. Die beiden letztgenannten Autoren messen für die Stellung der ätiologischen Diagnose den allergischen Reaktionen mit dem entsprechenden, spezifischen Antigen eine grössere Bedeutung bei, als dem positiven Pilzbefund. Der diagnostische Wert der Lokalreaktion mit Blastomycin ist jedenfalls nur relativ. Deshalb kann auch die erstmalig bei den Kranken erhobene negative Lokalreaktion nicht als Beweis für das Nichtvorhandensein einer Hefeerkrankung gelten. Die gleiche Vorsicht wäre bei der Beurteilung der Bedeutung der positiven Candidinreaktion bei unserer Patientin angebracht, wenn es sich nur um eine positive Lokalreaktion handelte und nicht ausserdem eine positive Herd- und Allgemeinreaktion entstanden wäre. Dies erst verleiht der Candidinreaktion ihren spezifisch diagnostischen Wert und ist ein Beweis für die integrale Beteiligung der gefundenen *Candida albicans* (Robin) Berkhout an dem Entstehen der pathologischen Hautveränderungen. Auch der Tierpathogenität kommt dabei keine so grosse Bedeutung zu, da Tierpathogenität und Menschenpathogenität bei *Candida* nicht gleichbedeutend sind. Die nicht nur an den disseminierten Effloreszenzen, sondern gleichzeitig auch an den Vegetationen auftretende positive Herdreaktion spricht überdies für die Einheit des Krankheitsbildes.* – Woher die gefundene *Candida* ursprünglich stammt, konnte nicht entschieden werden (Vagina?). MIESCHER und BÖHM zeigten vor kurzem, dass Mikroorganismen leicht von aussen nach innen wandern.

Auf Grund des Angeführten erscheint mir die Diagnose *Candidiasis generalisata (disseminata) herpetiformis et vegetans* oder – mit anderen Worten – einer in ihrem Aussehen der Dermatitis herpetiformis vegetans entsprechenden Candidiasis möglich.

Meine anfängliche Annahme, dass es sich um eine Dermatitis herpetiformis vegetans handelt, musste fallen gelassen werden, doch bestand mindestens theoretisch die Möglichkeit, dass sich die Pilze auf eine polymorphe Duhringsche Dermatitis aufgepfropft haben. Wenn wir von der ungefähr 2½ Jahre früher bestandenen juckenden Hauterkrankung (Scabies?) absehen, so spricht gegen die Annahme einer herpetiformen Dermatitis auch die anamnestische Angabe, dass die Erkrankung mit dem Erscheinen eines geschwulstartigen Gebildes perianal begonnen habe. Wenn wir noch die äusserste Seltenheit der Dermatitis herpetiformis in Betracht ziehen und uns vor allem auf das Auftreten einer Herd- und Allgemeinreaktion auf intradermale Applikation von Candidin stützen, erscheint die Diagnose einer generalisierten, herpetiformen und vegetierenden Candidiasis als die weitaus wahrscheinlichste.

* Mein gewesener Mitarbeiter H. Dr Némethy warf die Frage auf, ob bei öfterem Vorkommen von Blastomyceten in den Faeces bei Kranken mit verschiedenen Dermatosen, die Hautmanifestationen nicht vielleicht als »Ide« der Blastomyceten zu betrachten sind.

Ob die angewandten Antibiotika, besonders das Aureomycin, bei der Entwicklung der Krankheit eine Rolle gespielt haben (vgl. SCHUPPLI, MÜLLER und VOGT u. A.), muss dahingestellt bleiben. Es mag hervor-gehoben werden, dass in der Krankengeschichte nach Aureomycin ein Sukkulenterwerden der Vegetationen und ein vermehrter Vaginalaus-fluss verzeichnet sind.

Durch die angeführte Beobachtung muss die Frage der Dermatitis herpetiformis Duhring als einer nosologischen Einheit erneut auf-ge-worfen werden. Dass zwischen ihr und dem Pemphigus chronicus keine Verwandtschaft besteht, kann heute, hauptsächlich dank den ausge-zeichneten histologischen Untersuchungen, als feststehend betrachtet werden. Namentlich italienische Autoren, z. b. CROSTI, sind geneigt die Duhringsche Dermatose als Syndrom zu betrachten. Auch auf die Arbeit von GARDENGHI und NANNELLI aus der Klinik Scolari in Florenz (s. auch die dort angeführte Literatur) mag besonders hingewiesen werden. Auf-schlussreich sind in dieser Beziehung auch einige ältere Arbeiten, be-sonders die von ENGELHARDT.

Meiner Ansicht nach ist es noch verfrüht, das Bestehen einer Derma-titis herpetiformis Duhring als selbständige Erkrankung vollkommen abzuleugnen. Wohl aber halte ich das Vorkommen von »Doppelgängern« der Duhringschen Dermatose in Sinne von J. JADASSOHN als gesichert.

Meine Beobachtung ist einerseits ein Beitrag zur These über das Be-stehen solcher Doppelgänger der polymorphen Duhring-Brocq'schen Der-matitis, andererseits ein Beweis dafür, dass als Ursache und ätiologisches Agens für das Entstehen und Bestehen eines dieser Doppelgänger die *Candida albicans* (Robin) Berkhout in Betracht kommt.

P. S. Bei einer anfangs 1955 vorgenommenen Nachuntersuchung entsprach das Krankheitsbild im Wesentlichen dem erstmalig beobachtetem. *Donovania granuloma-tis* konnte weder im Ausstrich, noch im histologischen Schnitt der Vegetationen am Genitale nachgewiesen werden. Der Kulturversuch an bebrühten Eiern misslang wegen Kontamination mit Bakterien. Ein von der Oberfläche der Vegetationen durch Kultur isolierter toxischer Stamm von *C. diphtheriae* Typus mitis ist offenbar als Sekundärinfektion zu bewerten.