

NAUČNO DRUŠTVO SR BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 9.



SARAJEVO

1963

F. KOGOJ

TUBERKULINSKA REAKCIJA KAO KRITERIJ ZA KLASIFIKACIJU KOŽNIH TUBERKULOZA*)

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 18. IV 1963. g.)

Od god. 1934. na dalje nastojali smo nekoliko puta da se približimo boljem razumijevanju značenja tuberkulinske reakcije, napose za kutanu tuberkulozu. Mada su naša naziranja u biti ostala ista, pokušat ćemo još jednom, uzimajući u obzir neke nove spoznaje, da iznesemo razloge zbog kojih smatramo tuberkulinsku reakciju kao pogodni kriterij za klasifikaciju tuberkuloznih oboljenja kože.

Dijagnostička vrijednost lokalne tuberkulinske reakcije za individuum koji je obolio od tuberkuloze je vrlo malena. Tek izvođenje te reakcije raznim koncentracijama i njezin pozitivitet u jakim razrjeđenjima, odn. utvrđivanje tzv. stepena podražljivosti, dozvoljavaju u nekim slučajevima približne dijagnostičke i prognostičke zaključke. — Opća reakcija u obliku malaksalosti, glavobolje, prolaznog povišenja temperature, je obično znak izvjesnog aktiviteta tuberkuloznog žarišta smještenog bilo gdje u unutrašnjosti ili na površini tijela. No ta je reakcija prilično nesigurna; ne samo da se često javlja tek u atenuiranom ili frustranom obliku, ona može i potpuno izostati. Opća reakcija je međutim gotovo stalni pratilac žarišne reakcije, koja se javlja usljed morfološke i biološke aktivacije tuberkuloznog žarišta. Za razliku od lokalne i opće reakcije je žarišna reakcija pouzdan dijagnostički simptom. Ona može u nekim primjerima, npr. kod ftizičara s kavernama, biti čak opasna, jer dovodi do raspadanja tkiva, hemoptoe itd. Zato je u slučaju postojanja aktivnog ili samo »usnulog« tuberkuloznog procesa u unutrašnjosti organizma ne pokušavamo izazvati. Ako takve kontraindikacije nema, eventualno se u slučaju dijagnostički upitnih i na tuberkulozu sumnjivih kožnih manifestacija njome služimo. Tada injiciramo tuberkulin u jačoj koncentraciji supkutano (ostalim načinima aplikacije teže uspijevamo provocirati reakciju u žarištu) i opažamo da li nakon dan-dva postaju simptomi upale intenzivniji, da li su se pojačali u patološkoj promjeni eksudacija i edem, da li se, možda, lezija povećava ili je došlo do pojave limfangitisa i povećanja regionarnih limfnih čvorova, da li su se pojavili bolovi i sl.

*) Prema predavanju održanom 29. III 1963. g. u Naučnom društvu SR BiH u Sarajevu

Takve pojave ocjenjujemo kao siguran znak tuberkuloznog porijekla upitne kožne lezije, ali pri tom ne zaboravljamo da negativnu žarišnu reakciju ne smijemo smatrati dokazom da se ne radi o tuberkuloznoj infekciji. Opće pravilo o kud i kamo većoj dijagnostičkoj vrijednosti pozitivnih nalaza nego negativnih vrijedi i u tom slučaju.

Na temelju tih izlaganja bi se moglo činiti da tuberkulinska reakcija ni za dermatologiju nema osobitog značaja, jer imamo na raspolaganju čitav niz drugih, sigurnijih i bezopasnijih metoda za dijagnosticiranje tuberkulozne etiologije kožnih promjena, tako da će u praksi i za dermatologiju izazivanje žarišne reakcije na tuberkulin doći samo vrlo rijetko u obzir. Unatoč tome je tuberkulinska reakcija za dermatologiju jedna od važnih i zanimljivih metoda istraživanja već stoga što se ona izvodi baš na koži, kamo se tuberkulozno oboljenje smjestilo, i što njezino vladanje upućuje na imunobiološko stanje uopće i posebice oboljelog organa, što je od ne malog značaja za prosuđivanje daljeg tečaja patološkog procesa. Iako bismo htjeli prihvatiti mišljenje onih koji u tuberkulinskom testu ne nalaze samo reakciju antigena i specifičnog antitijela nego i druge, čak nespecifične mehanizme, alergijsko zbivanje ostaje ono koje je primordijalno. Neki (Kallós) ističu da ima tuberkulin karakter haptena, što, dakako, na stvari ništa ne mijenja. Dugo vremena su mnogi dvojili o tome da se tuberkulinska reakcija temelji na imunološkom mehanizmu reakcije između antigena i specifične antitvari. Jedan od glavnih prigovora koji su za tu svoju tvrdnju navodili bila je nemogućnost prenosa tuberkulinske preosjetljivosti na do tada na tuberkulin nepreosjetljiv organizam, čime bi jedan od klasičnih Doerrovih postulata za dijagnosticiranje alergijske reakcije ostao neispunjen. Danas taj prigovor otpada, jer se u međuvremenu naročitom metodikom, prenosom antitvari suspenzijom staničnih, uglavnom limfocitarnih elemenata, uspjelo udovoljiti i tome zahtjevu, tako da o alergijskoj biti tuberkulinske reakcije ne može više biti dvojbe (Chase, Metaxas i Metaxas-Bühler, Jimenez Diaz, Skog).

Nećemo pobliže ulaziti u odnose alergije i imuniteta u slučaju tuberkuloze. Istaknut ćemo samo u smislu Doerra i u saglasnosti s Urbachom, Sobernheimom i dr., naše naziranje da je i stečeni imunitet (za razliku od prirodene rezistencije) jedan od izraza alergijskog preugodaja. Prihvatanjem tog naziranja bi diskusija o alergiji i imunitetu kao međusobno nezavisnih ili kao između sebe povezanih zbivanja mnogo izgubila od svoje oštine. Naše poimanje odnosa spomenutih imunobioloških procesa, dakako, izravno upućuje na to da može stepen alergije prema tuberkulinu u izvjesnoj mjeri biti mjerilo za prosuđivanje imunskog stanja prema patogenom djelovanju Kochovih bacila. U svim razmatranjima namjerno izbjegavamo da govorimo o odbrambenim sposobnostima organizma, jer su taj i slični pojmovi omanacija naziranja o nekoj homocentričnoj, pa čak ekstramaterijskoj svrsishodnosti bioloških zbivanja, što a priori otklanjamo (usp. Wagnerovu podjelu kožnih tuberkuloza u one gdje je odbrambeno stanje organizma loše, ili varijabilno, ili dobro).

Malo prije smo načelno utvrdili da je pozitivna tuberkulinska reakcija znak tuberkuloznog infekta, koji je uslijedio, bez obzira na to da li je on doveo do kliničkog oboljenja ili ne. Ta u prvi mah vrlo uvjerljiva

tvrdnja, međutim, ne vrijedi beziznimno za svaki slučaj. Mi, naime, znamo da možemo, doduše vrlo rijetko, naići na negativnu lokalnu tuberkulinsku reakciju i uz nedvojbenu prisutnost kliničkih manifestacija tuberkulozne promjene na koži.

Ako izvodimo Mendel-Mantouxovu intrakutanu reakciju tuberkulinom prilično se općenito smatra koncentracija od 10^{-5} do 10^{-4} kao najniža granična doza na koju treba individuum, koji je pretrpio tuberkulozni infekt, da reagira. Ako je reakcija u slučaju navedene koncentracije negativna te postaje slabo pozitivna tek uz koncentraciju 10^{-3} , 10^{-2} ili 10^{-1} , onda je stepen podražljivosti snižen, dok znači negativno reagiranje i s nerazrijeđenim tuberkulinom potpunu neosjetljivost. Za navedene fenomene upotrebljavamo izraz anergija; ona može biti djelomična, relativna ili potpuna, apsolutna.

Jednu od mogućnosti anergijskog reagiranja na tuberkulin koju treba kratko spomenuti je sve slabije reagiranje na opetovano injiciranje tuberkulina do konačne, potpune anergije. Ta anergija posttuberculinica je umjetno izazvana; razlog joj je iscrpljenje prema tuberkulinu usmjerenih i za njega specifičnih antitvari.

Anergija na tuberkulin može međutim nastati i iz drugih, i to vrlo različitih razloga. Poznato je, npr., da neka djeca bez znakova kliničke tuberkuloze, koja su već reagirala pozitivno na tuberkulin i koja u tome stanju obole i prebole koju od akutnih dječjih infekcijskih bolesti, osobito ospice ili hripavac, poslije toga opet reagiraju na tuberkulin negativno. To se, dakako, nije dogodilo zato jer su kroz to vrijeme nestali iz organizma uzročnici tuberkuloze i time podstrek za stvaranje antituberkulinskih antitvari, nego zato jer je akutna bolest organizam, uključivo i kožu, imunobiološki tako iscrpla da je prestalo stvaranje imunih tvari. Takvo stanje je obično prolazno i nakon nekoliko tjedana je »imunološka rekonvalescencija« toliko napredovala da se opet javlja pozitivitet tuberkulinske reakcije. Poznato je i to da se u vremenu iza akutne interkurentne infekcije kod te djece katkad javlja diseminacija mikobakterija tuberkuloze iz dotad inaktivnih, latentnih, nijemih žarišta, što može klinički dovesti do nastanka akutne milijarne tuberkuloze ili tuberkuloznog meningitisa. Osobito su ugrožena djeca koja žive u tuberkuloznom miljeu, gdje su stalno izložena superinfekcijama. Nitko ne dvoji o tome da je temporerna imunološka kaheksija takav kobni događaj omogućila ili barem izdašno potpomogla. U tim je primjerima pretvorba tuberkulinskog hiperergijsko-alergijskog reaktiviteta u nereaktivitet takav događaj nedvoumno signalizirala. Anergiju prema tuberkulinu usljed imunske nemoći organizma (anergija iscrpljenja prema M u c h u, kahetična anergija prema H a y e k u), koja se razvila iz prethodnog hiperergijsko-alergijskog stanja, označujemo kao negativnu anergiju. Ta se međutim ne javlja samo kao temporanea (postmorbillosa, postpertussica itd.) nego i kod teških ftizičara sub finem — katkad uz prisutnost nekih manifestacija kožne tuberkuloze — gdje su imunološki mehanizmi prestali da funkcioniraju. Nikakva teorijska razglabanja ne mogu oboriti navedena opažanja, koja su nepobitan dokaz za usko i vremenski sinhronizirano ispreplitanje imunskih zbivanja s većom ili nikakvom reakcionom sposobnošću kože napram tuberkulinu.

Ako izvodimo Mantouxovu intradermalnu tuberkulinsku reakciju, znak je njezina pozitiviteta pojava konveksne, papulozne eflorescencije

veličine leće do graška, kao odraz omjera koncentracije apliciranog tuberkulina i alergijske reakcione moći kože. Čvorić je izraz tkivne alergijske reakcije, reakcije antigena sa sasilnim celularnim antitvarima. Ako se međutim susret alergena sa specifičnim antitvarima odigrava humoralno — u tom slučaju ne zaboravljamo da su i humoralne antitvari celularnog porijekla — neka se morfološka manifestacija tog susreta ne pojavljuje (D o e r r).

Ove napomene, koje su nas odvele u jedno od područja imunologije o kojem se i danas još živo raspravlja, bile su potrebne da bismo mogli protumačiti pojam H a y e k o v e pozitivne anergije (relativna anergija učvršćenja prema M u c h u, tuberkulinska adiaforija prema G r o ě r u). Pozitivno anergijski mogu reagirati (H a y e k) individuumi kod kojih se tuberkulozni infekt ne samo klinički nego i »bakteriološki« u tolikoj mjeri izliječio da je nestalo poticaja za stvaranje antitvari. Drugim riječima: organizam se imunološki vratio u stanje prije infekcije. Anergija prema tuberkulinu, koja je tako nastala, je ne samo analogna nego upravo identična s preinfektivnom tuberkulinskom anergijom. U slučaju ponovne tuberkuloze bi se dakle u ovakvim slučajevima organizam vladao kao u slučaju prvog infekta. Takvi primjeri su posve naročito rijetki te za dermatologiju nemaju nikakva značaja.

Anergiju prema tuberkulinu, kojoj pripada etiketa »positiva«, možemo međutim tumačiti i na drugi način. Ako pretpostavimo da je količina prema tuberkulinu usmjerenih, specifičnih humoralnih antitvari dostigla tako visoku razinu da tuberkulinski antigen bude odmah nakon svog ulaska u organizam neutraliziran, reakcija će izostati. Ta vrst pozitivne anergije prema tuberkulinu je, dakako, izrazito alergijske prirode i izravni nastavak ad maximum stupnjevana alergijske preosjetljivosti.

Uvođenjem pojma pozitivne, specifične anergije je dobila pozitivna anergija za dermatologiju osobito značaj. J. J a d a s s o h n je naime obilježio kao specifičnu, pozitivnu anergiju onu vrst nereagiranja na tuberkulin koju nalazimo uz prisutnost nekog tuberkuloznog procesa i koja nije uvjetovana negativnom anergijom. Ovakvo nereagiranje je opazio u slučaju Besnier-Boeck-Schaumannovog sarkoida, koji smatra vrstom kožne tuberkuloze. Izostanak pozitivne reakcije pripisuje on djelovanju antikutina (P i c k e r t i L ö w e n s t e i n), tj. nekih tvari u serumu tuberkuloznih osoba koje oslabljuju tuberkulinsku reakciju. Na temelju vlastitih (s F r a n k o v i ć e m) istraživanja o postojanju i značenju antikutina i prokutina (F e l l n e r), koji pojačavaju tuberkulinsku reakciju, došli smo do zaključka da je bolje pitanje specifične pozitivne anergije promatrati nezavisno od pitanja antikutina i prokutina. Konstatirali smo i. o. da reakcioni efekt tuberkulinu primiješanih antikutina ili prokutina bitno ovisi i o primaocu; drugačije je djelovanje na vlastiti i drugačije na tuđi organizam; djelovanje je različito prema tome da li izvodimo reakcije na individuumu koji ima kožnu tuberkulozu ili na koži čovjeka koji je klinički zdrav. Zato nam se čini mnogo plauzibilnije J a d a s s o h n o v u specifičnu anergiju tumačiti kao oblik pozitivne anergije bez pozivanja na djelovanje još premalo istraženih i poznatih kutina.

Osim u slučaju Boeckova sarkoida, opažamo nereagiranje na tuberkulin u smislu pozitivne anergije i kod lupus miliaris disseminatus faciei

acneiformis. Kasnije ćemo se na ove dvije patološke entitete još jednom vratiti.

Tri se prema rečenom, ocrtavaju grupe tuberkuloznih oboljenja kože, ako ih pokušamo rasporediti na temelju njihovog reaktiviteta prema tuberkulinu. To su negativno-energijska, hiperenergijsko-alergijska i pozitivno-energijska skupina.

Ako je ocjenjivanje tuberkuloznih bolesti kože s imunološkog vidika, napose na temelju prosuđivanja rezultata tuberkulinske reakcije kao indikatora imuno-alergijskog stanja kože, ispravno, onda moraju s tim biti u skladu i ostali nalazi u tuberkuloznim kožnim manifestacijama, prije svega bakteriološki i histološki.

Prije nego pristupimo kritičnom uspoređivanju imunoalergijskog stanja, ponašanja mikobakterija i izgleda mikroskopskih promjena kod pripadnika svake od navedenih triju grupa, smatramo potrebnim da podvučemo dvije činjenice: prvo, da je tuberkulinska alergija tek jedan dio imunobioloških zbivanja u slučaju tuberkuloze i, drugo, da reakciona sposobnost kože napram tuberkulinu — apstrahirajući od razlika na pojedinačnim kožnim arealima (u neposrednoj blizini oboljelog predjela ili daleko od njega gl. i Mayerhofer) — nipošto ne mora biti jednaka onoj na drugim organima. Kada bi bilo moguće izvoditi tuberkulinsku reakciju paralelno na plućnom tkivu ftizičara i na njegovoj zdravoj koži, lako bismo se mogli o tome uvjeriti. Nakon ovih dviju napomena, pokušat ćemo ustanoviti da li smijemo smatrati kongruentnim 1) imunske stanje organizma kako ga projicira rezultat tuberkulinskog testa, 2) histološki tkivni nalaz i 3) vladanje mikobakterija tuberkuloze.

Kao za sve specifične kronične infektivne bolesti (lues, kronične piodermijske, sistemne mikoze itd.) je i za tuberkulozu karakteristično stvaranje specifičnog granulacionog tkiva, »tuberkula«. Za nas je važno pitanje da li nalazimo u svim oblicima kožne tuberkuloze, bez obzira kojoj od maloprije spomenutih triju grupa pojedinačni oblik pripada, specifičnu tuberkuloidnu strukturu infiltrata ili ne. Na to pitanje moramo odgovoriti niječno, jer se u tome pogledu suštinski razlikuju pripadnici negativno-alergijske i pozitivno-alergijske grupe kožne tuberkuloze.

Unatoč diferencijama u histološkoj slici, koje se odnose na obim, lokalizaciju, raspored, međusobni brožčani odnos stanica infiltrata, postojanje ili nepostojanje više ili manje jasne kazeifikacione nekroze i sl., nema od pripadnika hiperenergijsko-alergijske grupe nijednog gdje ne bismo mogli utvrditi da je prisutno specifično granulaciono tkivo u jednoj od svojih mnogobrojnih strukturalnih varijanata. Ono što u slučaju spomenutih kožnih tuberkuloznih oboljenja praktički nećemo naći je klasični, nalik na listove glavice luka građeni tuberkul. Nikad, osim u razdoblju jako uznapredovale regresije, međutim nećemo moći dvojiti o tome da vidimo u mikroskopu sliku reaktivno upalnog zbivanja, koje moramo označiti kao specifični, tuberkuloidni granulom. Taj je nalaz toliko jasan i uvjerljiv i njegove individualne karakteristike, svojstvene pojedinačnim oblicima kožnih tuberkuloza alergijsko-hiperenergijske grupe, tako dobro poznat da će ponešto iskusniji iz histološkog nalaza često bez osobitih poteškoća postaviti i kliničku dijagnozu. Vrijedno je na ovom mjestu navesti da za razvitak specifičnog granulacionog tkiva u slučaju tuberkuloze nisu potrebni živi uzročnici, jer izazivaju stvaranje iste histološke strukture i mrtvi bacili. Odlučno je razgrađivanje mikropskog

tijela, osobito njegovog voštanog »omota«. Kako izgleda, su fosfatidne kiseline i njima srodne tvari pokretači za stvaranje reaktivnog specifičnog granuloma.

Dok u animalnom pokusu prenos infekcije s materijalom koji potiče od alergijski hiperergijskih formi kožne tuberkuloze, kao i kultura redovito uspijeva, dotle u ovom slučaju u histološkim rezovima nalazimo mikobakterije tek nakon dugotrajnog traženja, i to u vrlo oskudnom broju. O tome da bismo dijagnozu postavljali ili potvrđivali na temelju pozitivnog nalaza Kochovih štapića u rezu ne može biti govora.

Iz rečenog slijedi da idu paralelno 1) pozitivna, alergijsko-hiperergična reakcija prema tuberkulinu, 2) prisutnost specifičnog granulacionog tkiva tuberkuloidne strukture i 3) nalaz posve malobrojnih bacila tuberkuloze. J. Jadassohn i Lewandowsky su obilježili tu činjenicu ovom izjavom: gdje se patogeni mikroorganizmi u tkivu pod uticajem antitvari polako raspadaju i razgrađuju te se time oslobađa bakterijska bjelancevina, tamo nastaju tuberkuli i tuberkuloidne strukture. To biološko pravilo ima općenitu vrijednost i ne odnosi se samo na tuberkulozu.

Posve drugačija je situacija u slučaju onih malobrojnih tuberkuloznih kožnih promjena gdje zbog negativnog anergijskog stanja organizma, odnosno kože, nema reakcije na tuberkulin. U tim primjerima naime histološki ne nalazimo specifičan granulom, nego banalno, ulcerativno nekrotično raspadanje tkiva uz mnoštvo polinuklearnih leukocita. Nalaz bacila tuberkuloze u razmazu i mikroskopskom rezu uspijeva bez naročitih poteškoća; nerijetko je broj uzročnika upravo zapanjujuće velik.

U tim primjerima idu prema tome paralelno 1) negativno anergijska reakcija prema tuberkulinu, 2) raspad tkiva uz prisutnost polinuklearnih leukocita i 3) nalaz velikog broja Kochovih štapića. Slika je u svakom pogledu suprotna onoj s kojom se susrećemo u hiperergijsko-alergijskoj grupi.

Dok je shvatljiv polaritet spomenutih dviju skupina, postavlja se pitanje kako se prema njima odnosi pozitivno anergijska grupa tuberkuloznih afekcija kože.

Kožne promjene koje pripadaju toj skupini su malobrojne. Neki čak misle da takvih oblika kožne tuberkuloze, u slučaju kojih nalazimo pozitivnu anergiju prema tuberkulinu, možda uopće nema; s tim mišljenjem se ne možemo saglasiti, jer smatramo da ima dovoljno uvjerljivih dokaza za njihovo postojanje. U pozitivno anergijsku grupu ubrajamo prije svega lupus miliaris disseminatus faciei aceneiformis. Dokazano prisustvo Kochovih štapića kulturom, prenosom na zamorče i, doduše samo iznimno, čak u histološkom rezu — i mi smo našli u jednom slučaju acidorezistentne štapiće u rezu — ne dopušta dvojbu o tuberkuloznom porijeklu te dermatoze. Anergija prema tuberkulinu je nalaz koji se kod diseminiranog, milijarnog lupusa u literaturi stalno opetuje. Ta anergija je često relativna, to znači da se postiže kakav takav pozitivitet tek uz aplikaciju jakih koncentracija tuberkulina, npr. 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} . Ima specijalnih slučajeva relativne tuberkulinske anergije gdje je tuberkulinska reakcija samo u slučaju izvjesnog modusa aplikacije do u najjaču koncentraciju nega-

tivna, dok je u slučaju drugog modusa aplikacije pozitivna. Mi smo nazvali tu vrst reagiranja — disociirana pozitivna anergija. Naš (K o g o j i F r a n k o v i ć) bolesnik s milijarnim akneiformnim diseminiranim lupusom je, npr. po Pirquetu, u svim koncentracijama reagirao negativno, dok je na intradermalnu aplikaciju tuberkulina u koncentraciji 10^{-4} reagirao pozitivno. Opće stanje bolesnika sa spomenutim oblikom kožne tuberkuloze je za vrijeme trajanja bolesti stalno vrlo dobro. Promjene nakon izvjesnog vremena spontano nestaju te ostavljaju male, posve površne ožiljke. Teško je razumljivo da neki autori anergiju u slučaju milijarnog diseminiranog lupusa povezuju s navodno malom količinom antitvari, što bi upućivalo na negativnu anergiju. Ne samo tečaj oboljenja nego i histoloških nalaz koji ćemo odmah navesti, rječito govore protiv takve pretpostavke i u prilog osobito povoljnom imunološkom stanju u smislu već spomenute J a d a s s o h n o v e specifične (pozitivne) anergije.

Lupus miliaris disseminatus faciei acneiformis naime kao jedina od kožnih tuberkuloza pokazuje histološki klasičan, tipično građen tuberkul s izrazitom centralnom kazeifikacionom nekrozom, koju okružuje širok prsten epiteloidnih stanica s ispremiješanim Langhansovim orijaškim stanicama; taj je infiltrat opet sa svoje strane okružen uskim limfocitarnim prstenom. Takav mikroskopski nalaz je u potpunoj suprotnosti s onim koji je svojstven negativnoj anergiji.

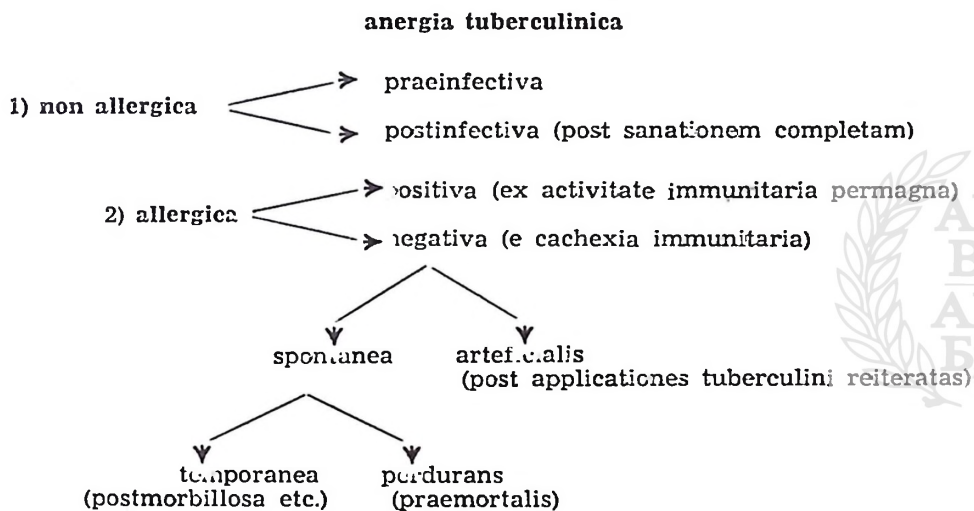
Situacija u slučaju Boeckova sarkoida je u toliko kompliciranija od one u slučaju milijarnog diseminiranog lupusa što neki uopće nisu skloni da za Besnier-Boeck-Schaumannovu bolest, za koju znamo da je sistemna, priznaju mogućnost tuberkulozne etiologije (iz najnovijeg vremena npr. F u n k, R ö c k l i E h r i n g, F r e s e n, A p l a s). M a y e r-R o h n (1960) je kratko rezimirao razloge koji govore za i protiv tuberkulozne etiologije; on navodi u njezin prilog patološko-anatomske nalaz, prelaz u sigurno tuberkulozne afekcije i obrnuto, uspjeli dokaz Kochovih štapića i prisustvo α - ϵ -diaminopimelinske kiseline u tkivu; protiv govori slabo pozitivna ili negativna reakcija na tuberkulin, Kveimov test, daleko veći broj negativnih nego pozitivnih nalaza bacila tuberkuloze i čest negativni efekt primjene tuberkulostatičnih sredstava. Nećemo ulaziti u bliže razmatranje tog pitanja, no držimo da je, kao prije, i danas još opravdano smatrati Boeckov sarkoid etiološkim sindromom ili — kako M e y e r-R o h n kaže — da treba jedan dio slučajeva Boeckove bolesti pribrojiti tuberkulozi. »Sarkoidnu reakciju« kao takvu nalazimo i u slučaju silikoze, berilioze, asbestoze i sl. (S h e l l e y i H y r l e y), ali ona se u tim slučajevima javlja samo na mjestu gdje se nalazi »materia peccans«.

Kako je poznato, histološki su supstrat Boeckova sarkoida dobro omeđene nakupine epiteloidnih stanica, između kojih se može naći i pokoja Langhansova stanica. Pojavu epiteloidnih i time u suštini histiocitarnih elemenata treba promatrati kao izraz reaktivno inflamatorne reakcije i ne kao primarno proliferativno zbivanje, kojim su obilježene tzv. retikuloze. Ako u slučaju Boeckovog sarkoida tuberkuloznog porijekla smatramo pojavu gustih, omeđenih nakupina epiteloidnih stanica kao najsavršeniji oblik, kao »sublimaciju«, specifične tuberkuloidne granulacione upale, onda postaje razumljivo da će nalaz uzročnih mikroorganizama samo ri-

jetko uspjeti. Meissner je u 146 materijala od bolesnika s Boeckovim sarkoidom kulturom ili u animalnom pokusu uspio naći samo u 5,5% bacile tuberkuloze. Prognoza u slučaju ekstrakutanog Boeckovog sarkoida može tu i tamo biti nepovoljna, jer može nastati, npr., nefrokalcinoza ili cor pulmonale kao posljedica fibrozacije plućnog tkiva (Fresen).

U slučaju pozitivno alergijske grupe idu prema iznesenome paralelno: 1) pozitivno anergijska tuberkulinska reakcija, 2) specifična tkivna reakcija u obliku klasičnih tuberkula s velikim brojem epitelioidnih stanica ili čak cirkumskriptnih infiltrata građenih iz samih epitelioidnih stanica i 3) u većini negativan nalaz mikobakterija.

Iz svega dosad navedenoga se sama po sebi nameće konstatacija da je anergija prema tuberkulinu sindromalno zbivanje. I iz shematskog prikaza to jasno proizlazi:



Upravo u frapantnoj kongruenciji biološko-histološko-bakteriološkog triasa, koja se ispoljuje u svakoj od triju grupa tuberkuloznih bolesti kože, nalazimo opravdanje i dokaz za pravilnost njihove podjele prije svega na temelju imunološkog stanja. Lokalizacionim i morfološkim principima, te distribuciji promjena, dodjeljujemo u klasifikaciji kožnih tuberkuloza samo sporednu ulogu.

Prije negoli pristupimo praktičnoj podjeli kožnih tuberkuloza na temelju izloženih principa, treba još utvrditi kakvo značenje ćemo dati izrazu »tuberkulid«.

Darier je prije više od pola stoljeća označio kao tuberkulide neke kožne promjene za koje je držao da su u najužoj vezi s tuberkulozom; Hallopeau je govorio o toksikotuberkulidima, misleći da ih izazivaju toksini bacila. Kasnija istraživanja (Gougerot i Laroche, Lewandowsky i dr.) su pokazala, da se i u slučaju tzv. tuberkulida, (kao u slučaju trihofitida i sl.), radi o fokalnom, hematogenom rasijavanju samih uzročnika. Tako danas označujemo kao tuberkulide hemato-

geno nastale, relativno kratkotrajne, samo po sebi dobroćudne egzanteme na hiperergijski alergiziranoj koži, što je i razlog oskuđnog nalaza uzročnika u njihovim manifestacijama (gl. prije). Hematogeno egzantematska pojava tuberkulida je njihovo primarno i obligatorno obilježje, i ne, možda, tek fakultativan događaj, kao npr., u slučaju lupus vulgaris postexanthematicus. Nipošto ne vežemo s pojmom tuberkulid neku morfološku i polietiološku predodžbu (Pautrier; Darierov kasniji naziv »tuberkuloid«). Time smo dali pojmu tuberkulid današnjim saznanjima odgovarajući sadržaj, te omogućili da njime obuhvatimo neke oblike kožnih tuberkuloza hiperergijsko-alergijske grupe.

Dermatoze tuberkulozne etiologije smo na temelju njihovog odnosa prema tuberkulinskoj reakciji ovako klasificirali:*)

- A) preinfektivna anergija:
 - primarni tuberkulozni kožni kompleks (dok se ne razvije hiperergija);
- B) postinfektivne kožne (super) — infekcije:
 - I) negativno anergijska grupa:
 - 1) tuberculosis miliaris cutis disseminata,
 - 2) tuberculosis miliaris ulcerosa cutis et mucosae;
 - II) hiperergijsko-alergijska grupa:
 - a) pojedinačna žarišta (vrlo rijetko multipla, hematogena žarišta):
 - 1) tuberculosis colliquativa cutis, uklj. tuberculosis fungosa i sl,
 - 2) tuberculosis luposa,
 - 3) tuberculosis verrucosa;
 - b) tuberkulidi:
 - 1) tuberculosis indurativa uklj. Darierove čvoraste i Darier-Rous-syjeve supkutane sarkoide,
 - 2) tuberculosis papulonecrotica, uklj. tuberculosis cutis rosaceiformis.
 - 3) tuberculosis lichenoides;
 - III) pozitivno anergijska grupa:
 - 1) lupus miliaris disseminatus faciei acneiformis,
 - 2) sarkoid Besnier-Boeck-Schaumann (samo djelomično), uklj lupus pernio i angiolupoid.

Na svršetku bih želio još iskazati misao koja mi je u razmatranju problematike o kojoj sam raspravljao stalno lebdjela pred očima.

O kliničkim strukama, pa tako i o dermatologiji, tu se i tamo iznosi mišljenje da su one samo predstavnici aplicirane nauke. Mi se s time ne možemo složiti. I bavljenje oboljelim živim organizmom ima u punom smislu riječi naučno obilježje, ali pod jednim uvjetom: da se proučavanje patičnih zbivanja ne samo temelji na osnovnim medicinskim naukama nego da je s njima tako gusto protkano da nastaje nerazdružljiva cjelina, u kojoj se granica između osnovnih i kliničkih saznanja ne može više povući. I ova izlaganja predstavljaju pokušaj ujedinjenja osnovnih medicinskih i kliničkih spoznaja.

*) Povodimo se terminološki za Jadassohnom, koji je etimološki pojam »Tuberculosis« kao substantiv stavio na prvo mjesto (usp. sinonime).

F. KOGOJ

DIE TUBERKULINREAKTION ALS KRITERIUM FÜR DIE KLASSIFIKATION VON HAUTTUBERKULOSEN

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einleitenden Bemerkungen über das Tuberkulin wird darauf hingewiesen, dass der Wert der Tuberkulinreaktion für den einzelnen Tuberkulosekranken zwar nur gering ist, dass sie aber bei der Hauttuberkulose noch immer eine interessante Untersuchungsmethode darstellt. Die Tuberkulinreaktion wird dabei an dem tuberkulös erkrankten Organ ausgeführt und gibt wertvolle Hinweise über den immuno-allergischen Zustand des Organismus und insbesondere der Haut. Die Tuberkulinreaktion kann auch bei Bestehen von tuberkulösen Hautmanifestationen negativ sein. Es gibt eine nicht allergische praeinfektive und postinfektive Anergie gegen Tuberkulin. Die letztere hat für die Dermatologie keine Bedeutung. Die, aus einem allergisch-hyperergischen Zustand hervorgehende Tuberkulinanergie ist eine positive (spezifische Anergie nach J. J a d a s s o h n) bei Vorhandensein eines Überschusses von spezifischen Antikörpern, oder eine negative bei Vorhandensein eines immunkachektischen Zustandes. Die negative Tuberkulinallergie kann durch wiederholte Tuberkulin-Injektionen artefiziell hervorgerufen werden, sie kann aber auch spontan entstehen; in diesem Falle ist sie entweder temporär (postmorbillös usw.) oder dauerhaft (bei schweren Phthisikern ante finem).

Demgemäss gibt es drei Gruppen von Hauttuberkulose: 1) die gegen Tuberkulin negativ-energische, 2) die hyperergisch-allergische und 3) die positiv-energische.

Bei der ersten Gruppe gehen parallel: 1) eine negativ-energische Tuberkulinreaktion, 2) Gewebszerfall unter Gegenwart polynukleärer Leukocyten, 3) zahlreiche Kochsche Bacillen.

Bei der zweiten Gruppe gehen parallel: 1) eine allergisch-hyperergische Tuberkulinreaktion, 2) Gewebsreaktion in Form eines tuberkuloiden Granuloms, 3) wenig zahlreiche Tuberkelbacillen.

Bei der dritten Gruppe gehen parallel: 1) eine positiv-energische Tuberkulinreaktion, 2) spezifische Gewebsreaktion in Form eines klassischen Tuberkels mit einer grossen Anzahl von epitheloiden Zellen, 3) ganz wenige Kochsche Stäbchen.

Die auf Grund des Vorgebrachten vorgeschlagene Einteilung der Hauttuberkulose ist folgende:

A) praeinfektive Anergie:

primärer tuberkulöser Hautkomplex (bis zur Entstehung der Hyperergie);

B) postinfektive Haut (Super) — Infektionen:

I) negativ-energische Gruppe:

- 1) Tuberculosis miliaris cutis disseminata,
- 2) Tuberculosis miliaris ulcerosa cutis et mucosae;

II) hyperergisch-allergische Gruppe:

- a) einzelne Herde (nur selten multiple, hämatogene Herde):
 - 1) Tuberculosis colliquativa cutis, einschl. Tuberculosis fungosa u. ä.,

- 2) Tuberculosis luposa,
- 3) Tuberculosis verrucosa;
- b) Tuberkulide:
 - 1) Tuberculosis indurativa einschl. Darier's knotenartige und Darier-Roussy's subcutane Sarkoide,
 - 2) Tuberculosis papulonecrotica einschl. Tuberculosis cutis roseiformis,
 - 3) Tuberculosis lichenoides;
- III) positiv-energische Gruppe:
 - 1) Lupus miliaris disseminatus faciei acneiformis,
 - 2) Sarkoid Besnier-Boeck-Schaumann (nur teilweise) einschl. Lupus pernio and Angiolupoid.

Als Tuberkulide werden hämatogene, relativ kurzdauernde, an sich gutartige Exantheme auf hyperergisch-allergisierter Haut bezeichnet, wodurch der Erregerarmut in den entstandenen Effloreszenzen verständlich wird.

