

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLIV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 16.

Urednik
PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1972

FRAN KOGOJ*

PROLEGOMENA I PARALEGOMENA O LOKALIZACIJI DERMATOPATIJA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 7. XII 1970. god.)

Mogao bih navesti više razloga koji su me ponukali da pokušam u svome današnjem predavanju u Akademiji nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine ukazati na neka zbivanja u vezi s topikom patičnih integumentalnih zbivanja. Nema sumnje da je pitanje lokalizacije dermatoza zanimljivo ne samo s uskog dermatološkog vidika, i nema dvojbe da se u analizi i otkrivanju lokalizacije kauzalnosti kriju nerijetko odgovori na pitanja o etiopatogenezi, pa i o tečaju bolesti koji možemo očekivati; no postoji i dodatni razlog za odluku da govorim o lokalizaciji dermatopatija, a taj je subjektivne prirode. Proteklo je, naime više od četiri decenija od kada pokušavam da približim lokalizaciju afizioloških alteracija kože našem razumijevanju i zato sam rado upotrijebio priliku da iznesem i pred ovim visokim forumom u kratkim crtama svoja naziranja o nekim elementima koji utječu na lokalizaciju dermatopatija.

Poći ćemo od konstatacije da su sve patije organizma kao cjeline i svih njegovih komponenata, dakle i dermatopatije, posljedica i izraz atakiranja organskog ili i tkivnog supstrata fenotipa peristatičnim faktorima, fenotipa, koji predstavlja sumaciju nasljednih, idiotipičnih osebina i nenasljednih, paratipičnih utjecaja. Namjerno upotrebljavamo izraz patija, koji ne istovjetujemo s izrazom bolest. Patija je sve ono što se afiziološkog događa na živom organizmu, a krug tih zbivanja je mnogo širi nego je to područje bolesti. Ili, drugim riječima: nozologija je samo jedan dio patologije, kojoj pripada, između ostalog, i teratologija. Priličan dio teratoloških promjena, međutim, niti ima objektivne osobine bolesti, nozosa, niti ih subjektivno osjećamo i ocjenjujemo kao bolest. Kao primjer antitetičkog shvaćanja patije i bolesti navodim iz dermatologije, s jedne strane, kao leća velik naevus naevocellaris pig-

* Adresa autora: Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb.

** Predavanje održano 12. novembra 1970. u Akademiji nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine u Sarajevu.

mentosus, a s druge strane — pemphigus chronicus vulgaris. Priznati moramo, međutim, da se ovo, teoretski posve korektno razlikovanje patije kao šireg pojma od nozosa kao užeg pojma, u praksi ne ispoljava uvijek striktnom nepokolebljivošću svojih granica. Svima nama su poznata od normalnog diferentna, više ili manje stabilna stanja koja su postala tako rekavši sastavni dio života njihova nosioca, ali kod kojih se — često s pravom — ipak dvoumimo ne bi li im trebalo priznati dignitet bolesti. U takve prelaze između patije i nozosa ili morbusa spada npr. osim nekih nevusnih i nevoidnih promjena i jedan dio van der Hoeveovih fakomatoza, to jest neuroektodermalnih poremećaja, koje se javljaju u tumoroidnim i tumorskim manifestacijama, kako je to kod Recklinghausenove neurofibromatoze, Bourneville-Pringleova sindroma, morbusa Sturge-Weber-Krabbe i Hippel-Lindau, Klippel-Trénaunay-Parques-Weberovog sindroma, osobito ako se pojavljuju kao formes frustes reduciranom simptomatikom. I velik broj sindromalnih anomalija bismo mogli na tom mjestu navesti, npr. Ehlers-Danlosov sindrom, razne oblike Bonnevie-Ullrichovog pterigijskog sindroma itd.

Isto tako je suštinski logična podjela kožnih promjena u egzogene i endogene prema tome da li je noksa (u najširem smislu riječi) produkt okoline ili emanacija organizmu kao takvom svojstvenih zbivanja, u faktografskoj aplikaciji samo relativno održiva, jer mogu vanjski patogeni faktori, koji na koži izazivaju naoko lake i malo obimne alteracije, biti povod za biopatološki preugođaj cjelokupnog organizma. Alergija nam za to pruža nebroj primjera. Tako cirkumskriptan Kerion Celsi stavlja u pogon komplicirane imunološke mehanizme, koji su izraz jedne od — doduše ne u vitalističkom smislu korisno finalistički usmjerenih, ali ipak — vitalnih potencija organizma. Nije rijetka ni klinička manifestacija tih zbivanja, koja su počela kao egzogeni reaktivni kožni proces i dovela do endogeno nastalog diseminiranog mikida. I ako je Paul Valéry utvrdio da »ce qu'il y a de plus profond dans notre organisme, c'est la peau«, onda se možemo s njim samo suglasiti.

Pokušamo li prenijeti ovo što smo u kraćim potezima jedva uspjeli naznačiti na područje lokalizacije dermatopatija, ostajemo u prvi mah zapanjeni kompleksnošću problema, u kojem se sukobljavamo s interferiranjem mnogobrojnih po svom porijeklu i značaju najrazličitijih faktora. Pomalo pesimistična Siemensova izjava (1970) da »Grosenteils ebenso rätselhaft wie die Linienbildung ist die Lokalisation der Hautkrankheiten« neće nas stoga suviše čuditi. Svjesni smo da će naša izlaganja o lokalizaciji dermatoza nužno ostati samo torzo.

Dermatopatije, čiji odnos s njihovom lokalizacijom želimo razmatrati uz neke napomene o zbivanjima koja su s tom problematikom formalnogenetski povezana, možemo okvirno shematski podijeliti u nekoliko grupa. Prvo: u vanjskim naletom nastale manifestacije, drugo: genetski uvjetovane anomalije, treće: neoplazije, četvrto: reaktivne promjene uslijed iritacije i peto: alteracije kože uzrokovane poremećajima mijene tvari.

Promjene na koži koje se tumače kao izraz Pavlovljevih uvjetnih refleksa, kao i od bolesnika proizvoljno izazvane artefakte i stigme i sve slične na psihovegetativnoj bazi nastale lezije kože ostavljamo po strani.

Ne treba ukazivati na činjenicu da navedena grupacija ne može odoljeti znanstvenoj kritici. I ta, kao i mnoge druge podjele u prirodnim

naukama, služi tek praktičnoj orijentaciji, bez obzira na to da ima dermatoza koje bismo mogli ubrojiti u više nego jednu od spomenutih grupacija.

Tako je npr. psorijaza, po našem naziranju, nasljedna disencimatoza koja postaje patentna u obliku karakterističnih upalnih morfa, ali tek na poticaj varijabilnog realizacionog faktora. Jasno je da posve općenito era unikauzalnog tumačenja patičkih događaja pripada već prošlosti, a i to utječe na analizu njihove lokalizacije.

O samoj dermatotropiji patogenih agensa, osim nekih pojedinosti, naša saznanja su prilično oskudna. Tako znamo da je pogodno tlo za dermatomicete rožani sloj (W. J a d a s s o h n). Još pred nedugo vrijeme se cjelokupni str. corneum smatrao kao u pravom smislu riječi mrtvo tkivo. Danas moramo s tom izjavom biti oprezniji, bar što se tiče njegovih proksimalnih dijelova, stratum kompaktuma, gdje metabolički procesi nisu još posve prestali. Taj dio rožanog sloja otprilike odgovara Szakallovoj barijeri ili prelaznom sloju Braun-Falca, gdje je, između ostalog, zamijećen i aktivitet dezoksiribonukleaze i ribonukleaze. Gotovo sve ostalo što se navodi kao razlog čak isključivog integumentalnog lociranja anormalnih zbivanja više-manje se odnosi na topotropiju i ne na momente koji su bili odlučni da je baš koža postala meta i generator iživljavanja patogenog agensa. Posebno želimo u tom pogledu podvući dvoje. Prvo, da pojmovima dijateza, dispozicija i sl. ne objašnjavamo ništa, jer treba znati što je uzrok tim stanjima i, drugo, da konstitucionalni momenti, koji mogu biti od važnosti za morfologiju i patobiologiju promjena, za samu dermatotropiju i još manje za lokalizaciju kožnog oboljenja imaju tek posve sporednu ulogu. Nikako se nismo mogli uvjeriti da bi se u tom pogledu, npr., pikničari i atletičari bitno razlikovali od asteničara.

Od izravno egzogenim agensom izazvanih kožnih lezija mnoge imaju za posljedicu — kako smo već napomenuli — biološke, napose imunobiološke promjene cjelokupnog organizma, dok druge to ne čine i u skladu su s B r i s s a u d o v o m (1899), danas već pomalo anahronističnom, izrekom da kožne bolesti »existent pour elles-mêmes« et par elles-mêmes«. Krug dermatoza koji bi tu tvrdnju potvrđivao postaje iz dana u dan sve manji. Ovamo spadaju, između ostalih, površne trihofitije, impetigo Bockhardt i dermatitis simplex. Dok se spomenute dermatoze mogu pojaviti bilo gdje na površini tijela, ima i takvih superficijalnih dermatoza koje izrazito ispoljavaju određenu topotropiju. Kao takve navodimo eritrazmu i površne interdigitalne mikoze, intertrigo i plane bradavice. Pityriasis versicolor ima izrazitu predilekciju za gornju polovicu trupa; pri tom se sjećamo našeg stalnog pitanja o znojenju koje postavljamo pacijentu, mada smo istovremeno uvjereni da je takvo tumačenje ipak suviše simplicistično. Erythrasma se unatoč neposrednom kontaktu ne pojavljuje na anatomske drugačije građenoj skrotalnoj koži; kod žena je ta dermatoza, gdje mikroskopski nalazimo kao uzročnika nokardiju minutisimu, dok u kulturi raste corynebacterium minutissimum, raritet. Jedva smijemo pretpostavljati da bismo mogli nedostajanju Marchioninijevog kiselog plašta pri eritrazmi pripisati odlučujuću ulogu, kako to činimo u slučaju lokalizacije gljivičnih lezija u interdigitalnim prostorima ruku i nogu; ne zaboravljamo

na »vlažan milije« tih područja; tako npr. nastaje *erosio candidomyctica* između 3. i 4. prsta na ruci, gdje je razmak prstiju pri njihovom rastezanju najuži. Plane bradavice se s pravom zovu juvenilne. I njihova uobičajena lokalizacija i njihovo pojavljivanje kod mladih individua ukazuju na neka svojstva kože koja ona, po pravilu, nema niti na drugim mjestima, niti kod starijih osoba.

Kao virusna bolest ispoljavaju bradavice poput velikog broja drugih dermatoviroza, npr. herpesa labijalisa, i posve određenu histotropiju u smislu epitelotropije.

Kod labijalnog i genitalnog herpesa njegovo recidiviranje ukazuje na stalnu lokalizaciju virusa koji za demonstraciju svog patogeniteta čeka moment kada će se pojaviti »izazivači«. To dakako ne objašnjava koje posebne uslove pruža labijalna i genitalna mukoza, odnosno semi-mukoza da može biti pogodan rezervoar za uzročni virus. Kod dijabetičara često nastaje balanitis i za iskusnog liječnika morfološki karakteristična fimioza; kod žena se javlja vulvitis; sve to tumačimo izlučivanjem šećera u mokraći i time nastalim upalnim nadražajem aficiranog područja. Možda bi uz to za objašnjenje lokalizacije navedenog simptoma dijabetesa trebalo obratiti pažnju i na promijenjeni bio- i histokemizam tkiva.

Kao zanimljive primjere lokalizacije na biološki promijenjenom terenu, koji je preuzeo ulogu atraktivnog nadražaja za lokalizaciju, navodim iz najnovijeg vremena opažanje J. M. Schirrena: isključivo na arealu kože, koji je bilo radi tumora prethodno rendgeniziran, razvila se je duboka trihofitija. Ili vlastiti primjer s nadpromjernim porastom dlaka na lokalno energično tretiranim psorijatičnim žarištima.

Kao primjer histotopične lokalizacije može poslužiti folikularna lokalizacija dermatoze; eflorescencije mogu nastati hematogeno, kako je to kod frinoderme, ili kao posljedica vanjskog unošenja patogenog agensa, kao što je to kod superficijalne folikularne stafilodermije.

Pojava, odnosno smještaj genetski uvjetovanih kožnih anomalija, te njihov cjelokupni biomorfološki aspekt izravno su vezani za način njihova nastanka. Jasnije rečeno: i za lokalizaciju su odgovorni kromozomski faktori (gl. *Touraine*). Nećemo ulaziti u nabranje hereditarnih dermatosa, gdje mogu kao primjer poslužiti nasljedne buloze i nasljedne keratodermije, niti ćemo navoditi simptomne komplekse (sindrome) koji su izraz poremećaja zametnih listića i koji se prezentiraju kao već spomenute fakomatoze ili Oehlerove ektomezodermalne blastomatoze ili ektomezodermoze i sl. uz učestvovanje kože. Lunde i utvrđuje da postoje autogenetski genotipični i paratipični aspekti lokalizacije i upozorava, između ostalog, da je za unilateralnu lokalizaciju često odgovorna asimetrija tijela, kako ona postoji npr. kod skolioze, te anormalna živčana funkcija, koja je razlog naročite periferne reaktivnosti. Voigtove linije, spinalna metamerija i pripadajući dermatomi, tečaj žila, Headova hiperalgetična područja, pa i flumina pilorum s više i — često — s manje opravdanja navode se kao odgovorni faktori za lokalizaciju »sistemnih« kožnih alteracija. J. Jadassohn upozorava i na status dysraphicus.

Iz onoga što smo malo prije rekli o lokalizaciji genodermija Meierowskoga, odnosno Bettmannovih genodermatoza, čija je definicija ne-

što uža nego ona genodermija, proizlazi da vrijedi i za njih naučavanje (Watson, Crick) o genetskoj informaciji koju inicira dezoksiribonukleinska kiselina (DNA) u kromozomima nukleusa te je pomoću messenger-RNA (ribonukleinska kiselina) predaje ribozomima u celularnoj plazmi, gdje se onda stvaraju odgovarajuće sekvence aminokiselina i sinteze proteina, te na temelju toga diferencijacija stanica. Poremećaji tog zbivanja, uključivo mutacije gena, razlog su promjenama u organizmu. One se javljaju kod homocigota u obliku recesivnih anomalija, a kod heterocigota u obliku dominantnih promjena koje u svojoj ekspresivnosti i penetranci jako variraju. Razumljivo je da je simptomatika kod recesivnog nasljeđivanja općenito teža nego kod dominantnog nasljeđivanja. Hereditarne epidermolize su za to eklatantan primjer.

Prije jedva godinu dana je američki biokemičar Bell u navedene, gotovo općenito priznate molekularno-biološke spoznaje unio na temelju svojih istraživanja na embrionalnim stanicama mišića životinja nov moment: našao je, naime, i u plazmi neku vrstu DNA, koju je nazvao I-DNA, informational-DNA; ona bi bila poput duplikata određenih kromozomskih gena i time bi zapravo ona postala prenosilac genetskog koda iz jezgre u plazmu. Značenje messenger-RNA kao produkta citoplazme time bi bilo bitno smanjeno. Svakako bi potvrda Bellovih nalaza u mnogo čemu modificirala naše predodžbe o načinu kako se odvija proces nasljeđivanja. Predaleko bi nas odvelo ako bismo pokušali da dublje uđemo u naznačenu problematiku.

Samo na dvije činjenice želimo još podsjetiti: prvo, da baš kod hereditarnih dermatosa često postoje multifaktorijalni sinergizmi (Serrri), što međutim samo prividno stvara situacije koje kao da nisu u skladu s Mendel-Morganovim zakonima o nasljeđivanju, — i drugo, da moramo često računati s Touraineovim hereditarnim lancima kojima objašnjavamo nastanak mnogih sindroma.

Konačno — i to je opet u neposrednoj vezi ne samo s pojavom genodermije nego i s njezinom lokalizacijom — treba spomenuti da je već uspjelo in vitro sintetizirati bjelančevinu, koja je ispoljavala osobine encima. Polako i u dermatologiji prodiere pomisao da ono što se kod genetski uvjetovanih alteracija kože nasljeđuje ipak nije sama dermatosa kao takva, nego njoj nadređeni encimski poremećaj. Za psorijazu smo to već naveli; štošta usmjerava naše mišljenje u tome pravcu i kod nasljednih buloznih dermatosa i kod hereditarnih keratodermija.

Pojavljivanje raznih osobina živih organizama, uključujući neke anomalije i njihovu lokalizaciju, prema naziranju nekih istraživača ne mora u svakom slučaju biti genskog porijekla. Apstrahiramo lamarkizam koji smatra mogućim nasljeđivanje aktiviranih svojstava kao ničim dokazanu pretpostavku, ali navodimo Spemanova istraživanja na amfibijama, koja su ga dovela do naučavanja o indukciji; ta nije uvijek podvrgnuta zakonima nasljeđivanja. Radi se o utjecajima koji se ispoljuju na tzv. staničnim organizacijskim centrima u zametnim listićima za vrijeme embrionalnog razvoja. Indukcija je, dakle, vezana za plazmu, ekstragenetskog je izvora i određuje smjer i način diferencijacije stanica. Dok Siemens kaže da je indukcija nejasan pojam koji je djelomično identičan s lamarkizmom, neki, npr. Lunedei i Touraine, embrionalnu indukciju ne samo priznaju, nego joj čak pripisuju veliko

značenje. Za Tourainea su, između ostalog, neurofibromatoza i nevusi hiperinduktivni, elastoreksis hipoinduktivan, parakeratoza kod psorijaze i keratoza kod keratodermija su disinduktivni procesi. Da su indukcioni procesi, ukoliko ih u opisanoj formi uopće prihvaćamo, vezani i s mjestom pojavljivanja njihovih kliničkih manifestacija, ne treba podrobnijeg tumačenja. Što je poremećaj indukcije nastao kasnije, kada je diferencijacija već uznapredovala, to je veća vjerojatnost da će indukcijom izazvana patija biti ne samo lakše prirode, nego i lokalizirana samo na određenom, cirkumskriptnom području.

Nakon kratke disgresije u područje molekularne genetike, koja na žalost do sada svoje zaključke ne može stvarati na temelju odgovarajućih istraživanja na čovjeku, osvrnut ćemo se na ovome mjestu na dermatopatiju, od koje — za razliku od mnogih životinja — vjerojatno ne ostaje pošteđen nijedan čovjek: to su nevusi.

Pojam nevusa je izvor kontroverznih diskusija i što se tiče njegove definicije, i što se tiče njegove etiologije, histogeneze, klasifikacije i razloga za njegovu aktualnu lokalizaciju.

Dok može biopatolog konsekvntno kao nevus priznati samo tvorbu u kojoj nalazi nevusne stanice, kliničar taj kriterij ne priznaje, no time se odriče i povlačenja oštih dijagnostičkih granica za nevus. Dok su P. G. Unna i Meirowsky još pokušavali u definiciju nevusa ugraditi i njihov nasljedni karakter, danas se, napose na temelju Siemensovih istraživanja na blizancima, u definiciji madeža hereditet više ne spominje. Scholzova formulacija da su nevusi kao cirkumskriptne displazije ili malformacije kože tvorevine koje su prirodene ili se pojave tek u kasnijem životu i uglavnom nepromijenjene perzistiraju odgovara današnjem općem naziranju o tome što se može smatrati nevusom.

Histotopski dijelimo nevocelularne nevuse na junkcionalne, kada su smješteni u epidermisu ili na njegovoj proksimalnoj granici, na compound-nevuse u epidermokutanoj graničnoj zoni, koji često duge godine u tom području nepromijenjeno perzistiraju, i konačno — na definitivno ustaljene korijalne nevuse, u kojima nerijetko nalazimo živčanim elementima slične Massonove lames foliacées ili nevusna tjelešca. Taj nalaz navodimo zbog toga što je povezan s pitanjem histogeneze nevusnih stanica. P. G. Unna ih je smatrao metaplaziranim epidermalnim stanicama koje prelaze sloj bazalnih stanica i otkapavaju u mezo-dermalni dio kože. Danas je na temelju istraživanja Massona, Feyertera i mnogih drugih općenito prihvaćeno neurogeno porijeklo nevusnih stanica. Za Feyertera su nevocelularni nevusi periendoneuralni endoteliomi. Mishima utvrđuje da nevociti (nevusne stanice) nastaju pretvorbom melanoblasta, odnosno melanocita, koje je neki bliže nepoznati faktor naveo na ovakvu promjenu i funkcionalno osamostaljenje. Sami melanociti su za razliku od dendritičnih aurofilnih Langerhansovih stanica, koje pripadaju senzibilnom živčanom sistemu, argentofilni i potiču od neuralne kriste, otkud putuju u epidermis, gdje ih nalazimo krajem prve polovice fetalnog života. Na svom putu iz neuralnog grebena u dubokim kutnim slojevima zaostali melanociti se klinički eventualno manifestiraju kao naevus caeruleus, odnosno tzv. mongolska pjega.

E. Hoffmann zagovara porijeklo nevusnih stanica od dendridskih stanica bazalnog sloja. Prema njegovoj shizogenetskoj teoriji (Gabelungstheorie) treba ne samo sve nevuse nego i sve tumore smatrati posljedicom poremećaja koji je u embrionalnom životu nastao još prije diferencijacije u smjeru razvijanja epitela i živčanog tkiva.

Schreus drži u vezi s recidiviranjem nevusa nakon »brušenja« kože da se stanice Schwannove ovojnice pretvaraju u nevusne stanice.

Ako pokušamo na temelju iznesenoga odgovoriti na pitanje zašto se je madež smjestio baš na izabrano a ne na neko drugo mjesto kože, onda moramo konstatirati da je tačan odgovor o razlozima za individualnu lokalizaciju nevusne tvorbe, bez obzira da li je ona kongenitalna ili tardivna, gotovo nemoguć.

Već je J. Jadasohn podvlačio opću priznatu činjenicu da je teško povući granicu između nevusnih i tumorskih proliferacija. Kao primjere za pojmovne i sadržajne veze između nevusa i tumora navodimo syringocystadenoma papilliforme, koji se zove i naevus syringocystadenomatosus papilliformis, i bazaliome, za koje, između ostalih, Greither konstatira da stoje nozološki između nevusa i pravih epitelijalnih karcinoma, te da nastaju iz stanica koje još imaju sposobnost organoidnog rasta.

Što se tiče tumora, možemo prema Schützu principijelno supponirati kao uzrok njihova nastanka genetski poremećaj, peristatičke disgenetske faktore, koji se ispoljuju za vrijeme embrionalnog života, i egzogene agense, koji mogu biti kemijske, ili fizikalne (npr. ionizantne zrake), ili organske prirode (npr. virusi).

Lokalizacija genetski uvjetovanih, pa čak i eventualno nasljednih tumora ne treba biti predmetom našeg raspravljanja.

Cohnheim i kasnije Ribbert isticali su disgenetično porijeklo tumora, prvi ukazivanjem na embrionalne osobine stanica, drugi na njihov anormalan smještaj. Navodimo samo Bauervu konstataciju da je za razvitak tumora potrebna konstitucionalna predispozicija, koja se zasniva na dvama genetskim faktorima, i to općoj neoplastičkoj tendenciji i specijalnoj tendenciji za lokalizaciju na određenom organu ili tkivu. Ne namjeravamo ulaziti u razmatranja o uzrocima nastanka tumora. Kao dermatolozi napomenuli bismo da mogu i benignomi i malignomi kože biti produkt po svojoj prirodi vrlo raznolikih živih ili neživih karcinogenih agensa koje možemo u smislu Virchow'a široko promatrati kao nadražajne faktore takve vrsti da in loco functionis potiču pretvaranje normalnog celularnog metabolizma u karcinomski, odnosno maligni. Tom konstatacijom često rješavamo i pitanje lokalizacije tumora kože. Karcinom na kombustionom ožiljku ili na onom dijelu usne gdje je pritiskala lula, fibrozni benigni noduli cutanei na mjestu lagane traumatizacije, keloidi — neutraumatskih vjerojatno uopće nema — primjeri su za kauzalnu i lokalizacionu koincidenciju na određenom mjestu.

Kauzalna i lokalizaciona koincidencija često se ne ispoljava samo u pogledu afekcije malog, cirkumskriptnog kožnog areala, nego u afekciji većeg područja. Tako se spinocelularni karcinomi kože pojavljuju u daleko pretežnoj većini primjera na licu, tačnije: na koži donjeg di-

jela lica, te na donjoj (ne na gornjoj) usni. Belisario podvlači pri tome veliki utjecaj svjetla. Tom inače uvjerljivom tumačenju se izmiče smještaj planocelularnih karcinoma na jeziku i na genitalu, kao i rijeđak nalaz kankroida na — kao i lice — ultraljubičastim zrakama izloženom dorzumu ruku. Nasuprot tome se senilni keratom, gdje Gottron isto ističe utjecaj zraka sunca, prilično podjednako pojavljuje na licu i na dorzumu ruku. Mnogo ima tumorskih promjena gdje razlog za njihovu lokalizaciju na tom ili onom mjestu ne možemo objasniti. Tu ukazujemo, npr., na leiomiome, fibrosarkome i melanomalignome. Individualno-lokalizaciona analiza neoplazmi otkriva činjenicu da i kod tih patoloških alteracija kože, ne samo prilikom njihovog nastanka, nego i prilikom njihove lokalizacije, u mnogim primjerima kao *conditio sine qua non* učestvuje velik broj sudionika.

Raspravljajući o mjestima i područjima gdje se pojavljuju tumorske tvorbe, nismo mogli mimoći zbivanje kojemu posve općenito pripisujemo za lokalizaciju osobito endogeno nastalih dermatopatija — napose upalnih — osobit označenje. To je nadražaj.

Definicije nadražaja su različite, već prema tome u koju svrhu treba da služe. Jansen razlikuje tipične i atipične nadražaje; prvi izazivaju živčano uzbuđenje i muskularne trzaje, a u druge ubraja sve moguće utjecaje koji uzrokuju promjenu u metabolizmu. Heubner konstatira da postoje tvari, npr. Ol. sinapis, koje podražuju i kožu i kapilare i živčane elemente, ali se ne slaže s Pedersonovim širokim karakteriziranjem nadražaja: kao da je to promjena postojećih prilika u kojima organizam živi. Schütz (1964) polaže važnost na adekvatnost nadražaja i smatra da iritira svako fizikalno ili kemijsko zbivanje od kojeg u organizmu nastaju energetske promjene.

Pojam nadražaja kao lokalizacionog faktora u smislu atrakcije za uglavnom endogene patične manifestacije na koži, međutim, prelazi okvir koji tome pojmu daju sa svog vidika fiziolozi i patolozi. Tako npr. u lokalizacione faktore ubrajamo integumentalne linijske sisteme koje smo već naveli i koji pripadaju normalnoj strukturi organizma, odnosno kože, no ne želimo prešutjeti da se neke vrpčaste manifestacije na koži, npr. dermatitis linearis, ipak ne daju podrediti nijednoj od spomenutih struktura. Kao lokalizatorno aktraktivni podražaji funkcioniraju i promjene koje su nastale uslijed poremećaja razvitka zametnih listića, na što smo već prije obratili pažnju. Ovamo spadaju npr. i dermoidne ciste u sakralnoj regiji, branhiogene fistule u aurikularnom području ili u sredini vrata kao ostatak duktusa tireoglosusa, neke nevoidne promjene i sl. Isto vrijedi i za teratomske alteracije koje se prezentiraju na površini organizma, od jedva primjetljivih do najtežih. Kod nekih od navedenih afizioloških stanja nesumnjivo je poremećen normalni funkcionalni mehanizam kože.

Neka su područja integumenta već u normalnom odvijanju života izložena jačim opterećenjima nego ostala površina tijela, što moramo uzeti u obzir kada raspravljamo o lokalizacionim elementima. Tu bismo naveli kožne površine, koje su, kao npr. ingvinalna ili aksilarna regija, izvrgnute fiziološkom trenju, ili područje olekranona ili koljena, koje je prilikom podupiranja, odnosno klečanja izloženo dodatnom tlaku. Efekt može biti ne samo nastajanje prekomjernog orožnjenja nego i »iz

unutra prema vani« nastala olekranonska (Kreibich) ili koljenska psorijaza. Hoff ugotovljava da je svaki locus minoris resistentiae i locus maioris reactionis.

To vrijedi i za lokaciju velikog broja etiološki i patogenetski vrlo diferentnih procesa na potkoljenicama, gdje se prelaz iz četveronožnog u dvonožni hod čovjeku još uvijek osvećuje postojanjem kroničnovene insuficijencije (Schneider) donjih ekstremiteta sa svim svojim posljedicama.

Kako će proizaći iz kasnijih izlaganja, skloni smo naročitu ulogu pri lokalizaciji endogenih kožnih manifestacija pripisati krvožilnom aparatu. I prilikom folikularne lokalizacije to ne puštamo iz vida.

Živčanu regulaciju reaktivnosti na nadražaje, uključujući i lokalizatorno-atraktivne nadražaje, kako ju postulira Speransky i prema kojoj se svaka stanica nalazi pod izravnim utjecajem centralnog nervnog sistema, ne smatramo dokazanom. Ni Rickerovu relaciju patologiju i njegovo naučavanje o telereitronu, gdje se svi raznoliki celularni i tkivni reakcioni procesi primarno svode na primarni utjecaj živčanih vlakana perifernog žilnog sistema, ne možemo bez prigovora prihvatiti — ne možemo npr. prelaziti preko neslaganja relacione patologije s alergijskim zbivanjem — mada je i neki dermatolizi (Gotttron i njegova škola) prihvaćaju. U vezi s tim, s jedne strane, podsjećamo na danas ne više aktuelnu Kreibichovu refleksnu teoriju egzema, s kojom je htio, između ostalog, tumačiti lokalizaciju egzemskih žarišta nastalih tzv. »skakanjem«, a s druge strane, iz novijeg vremena na Selyev supponirani lokalni adaptacioni sindrom, kojemu bi se moglo pripisivati i neko značenje za lokalizaciju patičke promjene.

Usput napominjemo da smatramo (kako već J. Jadasohn) izraz senzibilizacija za označavanje lokalizacije atraktivnog faktora kao inadefkvatan.

Relaciju između nadražaja i lokalizacije je prije skoro stotinu godina podvrgao temeljitoj analizi Tarnowsky, koji je ukazao, između ostalog, i na značenje traume (njegova cauterisatio provocatoria) u najširem smislu riječi za pojavu kožnih manifestacija resolutivnog i destruktivnog perioda sifilisa.

Spomena vrijedno je i Almqvistovo mišljenje da aktivna hiperemija potpomaže pojavu sifilitičnih egzantema, dok zastojna hiperemija čini kožu više-manje neosjetljivom na sifilitični agens. Terapijsko djelovanje Bierove pasivne hiperemije se je osnivalo na pretpostavci o poželjnom djelovanju krvi zato što je njezin tok retardiran i tako njezine ljekovite komponente dulje vremena ostaju u dodiru s patogenim bakterijama. Vrlo je dvojbeno da bi se te tvrdnje danas mogle iznositi u istoj formulaciji.

Auer, Klinge i njihovi sljedbenici su pokazali da su nadražena područja privlačna za alergogene agense.

Pokušali smo brojnim eksperimentima na zamorcima i kunićima pobliže upoznati mehanizam i dinamiku zbivanja koji vode pojavi nekih dermatopatija u određenim područjima. U tu svrhu smo životinje inficirali intrakardijalno, intravenozno, intrahepatalno, intracerebralno, intraaurikularno, intraokularno, intravaskularno, supkutano, peroralno (Bošnjaković i intraperitonealno) virulentnim sojem patogenih gljivica, uz istovremeni nadražaj obrijane kože pomoću trljanja stakle-

nim papirom, različitim laganim traumatizacijama, uključujući opekotine, zastoju hiperemijom, ultraljubičastim i rendgenskim zrakama. Rezultati su u ovim pokusima bili principijelno isti, bez obzira na put infekcije i vrst nadražaja. Našli smo da nadražena mjesta ne samo naročito rado obolijevaju, nego i to da vrlo često obolijevaju samo ona. Ako se pojavi uz to bolesno žarište i na nenadražanim područjima, onda su nadražene lokalizacije ekstenzivnije i intenzivnije aficirane. Osim toga, pokazalo se da postoje nadražaji koji su više i nadražaji koji su manje adekvatni. Otprilike se može reći da su jači nadražaji bolji lokalizatori nego slabiji; nazvali smo to konkurencijom nadražaja. Iskusan eksperimentator može s velikom sigurnošću mjesto kliničke manifestacije krvnim tokom u koži transportirane nokse unaprijed odrediti. Pri tome nešto kraći ili dulji vremenski razmaci između uvođenja patogenog materijala u organizam i aplikacije nadražaja ne igraju nikakvu ulogu. Svi ti zaključci potvrđeni su naknadnim istraživanjima koja su vršili Smolka, Truffi ml., Fried i Segal, Sulzberger, W. J. Adassohn i mnogi drugi.

Interesira nas, prije svega, mehanizam koji omogućava patogenom agensu da zamijeni endovazalni s ekstravazalnim, krvni s tkivnim smještajem, gdje onda manifestira svoj patogenitet.

Držim da pri tumačenju pitanja: zašto i kako gljivični elementi prolaze kroz stijenku krvnih žila — ne treba kao odlučujuće uzimati u obzir niti navodne bolje uslove rasta na koje gljivice nailaze na nadraženim mjestima (Smolka), niti imunološke promjene koje bi ovdje trebalo da se događaju (Saeves, Adelsberger), nego jednostavne mehaničke momente: traumatizaciju žila i žilica koja je učinila vazalnu stijenku propusnom nalik na filter-papir s velikim porama. Filtracijom teorijom, dakle, tumačimo prolaz svake žive i nežive nokse iz krvnog optoka u tkivo. Gotttron konstatira da već sama hiperemija može, uz proširenje lumena kapilara, dovesti ne samo do serodijapaze, nego i do prolaženja leukocita i eritrocita. Inderbitzin je upozorio ne samo na pojavu kinina nakon nadražaja kože, nego i na prisustvo posebnog permeability increasing faktora, koji nije niti kinin niti ferment i koji nalazimo, osim u nekim drugim organima, i u koži.

Lundt je pokušao tumačiti patogenezu i lokalizaciju dermatopatija nakon egzogenih nadražaja u smislu reakcione patologije uz vremenski primarno učešće nervalnih elemenata.

Uvjerljiv primjer za značenje nadražaja u smislu promjene terena, između mnogih, opažali su Jordan i Wulf: eflorescencije lupusa miliarisa su bile vezane na prisustvo zaostalih drobaca od eksplozije mine.

U vezi s nastankom kožnih pojava na nadraženim mjestima s nekoliko riječi osvrnut ćemo se na lice kao sjedište dermatopatija. Lice, osim što su neki njegovi dijelovi: obrazi, čelo, nos, uške izrazito periferna akralna područja, gdje je cirkulacija krvi često frustrirana, spada u tzv. flush-područja; refleksno se crvenilo kod vegetativno osjetljivih osoba, osim na obrazima, često proširuje i na vrat i ramena. Flarer upozorava da je, uz ruke i noge, i lice područje gdje je površinska krvna (kapilarna) mreža sa svojim brojnim arterio-venoznim anastomozama daleko nadmoćna nad dubokom krvnom mrežom. Osim toga, koža lica izložena je atmosferskim utjecajima, pa se ističe i povišen tonus prekapilarnih arterijalnih žilica na licu, osobito prilikom promjene vre-

mena. Koža lica je, prema tome, u uspoređenju s kožom na pokrivenim dijelovima tijela biološki svakako osjetljivija, da ne kažemo manje vrijedna, jer je opterećena s nekoliko gravamina. Ako kožu trbuha nadražajem učinimo nosiocem cirkumskriptne hematogene patološke promjene, onda smo to učinili s kožom kojoj je taj nadražaj jedino lokalizaciono opterećenje. Ako smo to izveli na diseboroičnoj koži, onda se naš nadražaj kao dodatni pribraja već postojećem nadražaju — disebo-reji, tako da možemo govoriti o dvostrukom lokalizacionom opterećenju. Koža lica je već spontano, bez artificijalno izvedenog nadražaja, višestruko lokalizaciono opterećena: opterećenje predstavlja mjestimični plus i mjestimični minus količine krvi u koži, opterećenje predstavlja njezina pripadnost akrima organizma, koji su lako vulnerabilni (pri čemu taj izraz upotrebljavamo u najširem smislu riječi), i povrh toga izložena je klimatskim utjecajima. Kao daljnji lokalizaciono atraktivni moment se može pojaviti na koži lica, napose kod nekih zvanja, kronično oštećenje uslijed topline, hladnoće ili djelovanja kemijskih ili fizikalnih agensa. Dodatni artificijalni nadražaj bi dakako broj lokalizaciono-atraktivnih stimulusa još povećao.

Kao što god je činjenica da se javlja to više dermatopatijâ što više stoji živo biće na ljestvici filogenetske evolucije, isto tako je i činjenica da je kod čovjeka lice ono područje na kojem se vjerojatno javlja najveći broj morfološki i patogenetski različitih kožnih promjena.

Lokalizacija diseminiranih hematogenih egzantema je kod individuumâ čiji integument nigdje ne pokazuje znakove meiopragije ovisna suštinski o dvjema komponentama koje sudjeluju: anatomskoj i biološkoj. Prva je vezana, prema J. J a d a s s o h n u, prije svega za kapilare i za vasa vasorum većih žila. Drugi pomišljaju u vezi s tim na P. G. Unnine plošne elemente (slično R e n a u t, dok S p a l t e h o l z plošne elemente ne priznaje) ili na Petersenove kandelabarske arterije, na L e t t e r e r o v h i s t i o m, na razliku tonusa posve bliskih kožnih areala (O. M ü l l e r) — kao klinički primjer se navodi neposredno susjedstvo tzv. B i e r o v i h m r l j a i k u t i s m a r m o r a t e — i slične funkcionalne jedinice, u čije opisivanje nećemo ulaziti. Biološku komponentu nastanka i raspodjele hematogenih egzantema ističe klasična P i r q u e t o v a studija o morbiloznom egzantemu. Pomanjkanje egzantema na periferiji tumačeno je slabijom saturacijom tih predjela antitvarima. Na temelju P i r q u e t o v i h izlaganja o morbiloznom egzantemu izgradio je M a y e r h o f e r svoje pravilo o frakcioniranom zasićenju, koje vrijedi i za biljno i za životinjsko carstvo, uključujući i čovjeka. Prema tome pravilu, za koje držim da zaslužuje naziv prirodnog zakona, hranjive supstancije, encimi, imune tvari i drugi fiziološki i afiziološki agensi što ih prenosi krv opadaju od centra prema periferiji. Zato drveće najprije zazeleni u blizini debla, a egzantematskih eflorescencija ima to više što je kožno područje bliže srcu. Ta je koncepcija naišla na povoljan odjek kod predstavnika mnogih medicinskih disciplina, naročito internista, pedijatarâ i dermatologa (K o v á c s, B e n e d e k, S c h r ö t e r, H i r s c h s o h n i M a e n d l i dr.). Sâm sam princip frakcioniranog zasićenja aplicirao na tuberculosis lichenoides cutis i na litične egzanteme, a upotrijebio sam ga i za tumačenje terapijske refrakternosti lihena rubera planusa donjih ekstremiteta. Osim toga, pokušao sam dokazati kako su opaža-

nja koja se na prvi pogled ne mogu uskladiti s principom frakcioniranog zasićenja samo prividni njegovi demantiji.

Radilo se o nedovoljno liječenom bolesniku s ljučnim egzantemom koji se je pojavio samo na glavi i na distalnim dijelovima ekstremiteta (usp. *roséole remontée*).

Ne želimo prešutjeti da je Fenner (1948) pokušao ne samo egzantem kod ektromelije (*»variola«* zamorčeta) nego i nastanak drugih hematogenih egzantema tumačiti drugačije nego to odgovara našim predstavama. Kod ektromelije je put virusa, naime, ovaj: inokulacija u šapu, afekcija limfnih čvorova, ulazak uzročnika u krvni optok (jetra, lien), tek iza toga ulazak u kožu, pojava egzantema i stvaranje alergijske hiperergije. Prihvaćajne ovakve formalne geneze za sve hematogene egzanteme, kamo spadaju i dermatološki *»idi«* mikrobijalnog ili nemikrobijalnog porijekla, ostavilo bi mnoga pitanja neriješena.

Još je manje prihvatljiva Burbijeva tvrdnja da su eflorescencije sifilitičnih, tuberkuloznih i nekih drugih osipa (asimetrično: *sodoku*) rezultat progresije koncentričnih valova iz centra prema periferiji najprije toksične prirode; patogeni agens bi se tek naknadno useljavao u egzantematične morfe, koje su za nj privlačan lokalizacioni nadražaj.

Fiksni medikamentozni egzantemi se obično promatraju kao cirkumskriptan-alergijski fenomen (E. Urbach, Lindemayer i mnogi drugi). Primjer fiksnog kininskog egzantema koji sam opisao i koji se je lokalizirao samo na prethodno traumatiziranim mjestima ruku, ili medikamentozni egzantem isključivo na područjima kože na kojima je prije pola godine postojao solarni eritem (Clement Simon i Coignera i) i slični primjeri upućuju i tu na relaciju nadražaj — hematogena dermatopatija i površ toga i na pomisao gomilanja uzročnog lijeka (Kogoj) i njegovo (dodatno?) toksično djelovanje. Lokalna slabost vazomotora danas više nije prihvatljivo tumačenje za pojavu fiksnog egzantema.

Što se tiče hematogenih kožnih promjena kod metaboličnih bolesti, istaći ćemo samo jedan moment koji je većini od njih, npr. Bürger-Grützovoj lipidozi, Urbachovoj hipoproteinozi, lokaliziranoj paramiloidozi, ksantomatozi, metastatskoj i metaboličkoj kalcinozi, u velikoj mjeri zajednički. To je njihova predilekcija za akralnu lokalizaciju. Što se specijalno pretibijalnog, cirkumskriptnog miksedema tiče, Gotttron i Kortring upozoravaju, osim na općenito često nedovoljno opskrb-ljivanje donje polovice potkoljenice krvi, još na prisustvo fakultativno postojećih arterija s dvojnim mehanizmom za zaustavljanje proticaja krvi (*Sperrarterien*).

To što smo iznijeli za endogene hematogene dermatopatije vrijedi uz odgovarajuće modifikacije *ceteris paribus* i za limfogene alteracije.

Lokalizaciju hematogenih dermatopatija smatramo na temelju dosad stečenih saznanja interferentnim fenomenom između Mayerhofe-rovog frakcioniranog zasićenja i lokalizacionog nadražaja, s vrlo širokim rasponom vrijednosti tih dvaju faktora: jednom prevladava jedna, narednog puta druga komponenta.

U pjesničkoj je formi misao o povezanosti kožnog eksterijera s interijerom organizma vrlo lijepo izrazio jedan od najvećih svjetskih pisaca Johann Wolfgang Goethe, koji je bio jako zainteresiran i za prirodne nauke. On je pisao:

Müset beim Naturbetrachten
Immer eins wie alles achten,
Nichts ist drinnen, nichts ist draussen,
Denn was innen, das ist aussen.

Postoji još jedna činjenica koja je dermatolozima dobro poznata, a koju sam nazvao konsektivna retardirana lokalizaciona simetrija. Kod tzv. vaskulitisa (konceptiju vaskulitisa ne smatram najsretnijom, jer nas od etiopatološkog vodi opet u patomorfološko promatranje), kamo pribrajaju, između ostalog, erythema nodosum, tuberculosis indurativa, endangiitis obliterans itd., pa i kod nekih oblika panikulitisa, kod akrodermatitisa atrofikansa, kod sklerodaktilije i još nekih drugih na distalnim dijelovima ekstremiteta lokaliziranih dermatopatija kad opažamo kako se promjene pojavljuju najprije na jednoj i tek nakon izvjesnog, ne predugog, vremena i na drugoj strani. Analogon sa simpatičnom oftalmijom se nameće sam po sebi. Bez obzira koje od mnogobrojnih tumačenja za prenos patogenog faktora iz uvealnog trakta jednog oka u uvealni trakt drugog oka prihvaćamo, čini mi se da za kožne promjene dolazi u obzir samo hematogeni prenos žive ili nežive uzročne nokse i u drugo područje, gdje su okolnosti i prilike za kliničku manifestaciju njezinog patogeniteta iste ili samo malo gore (otud za-kašnjenje) u odnosu na prvoaficirano područje.

Štošta je ostalo nedorečeno, mnogo toga što je još trebalo navesti — nije bilo ni spomenuto; ipak se nadam da je iz mojih izlaganja provijavala ista misao kao i prije sedam godina, kada sam prvi put imao čast da govorim na ovome mjestu: da je medicina samo jedna i da je njezina podjela na teorijski, osnovni i praktični, klinički dio artefakt koji moramo što prije odstraniti. Dermatopatije su rječit dokaz za ispravnost takve koncepcije.

FRAN KOGOJ

PROLEGOMENA UND PARALEGOMENA ÜBER DIE LOKALISATION VON DERMOPATHIEN

ZUSAMMENFASSUNG

Angeführt werden einige Elemente, die die Lokalisation von Hautveränderungen beeinflussen. Hingewiesen wird auf die Begriffe Nosos und Pathia. Exogene sind von endogenen Manifestationen zu unterscheiden, aber exogene pathogene Faktoren können biologische Veränderungen des Gesamtorganismus verursachen (vgl. Allergie). Nur einer praktischen Orientierung dient die Einteilung der Dermopathien mit Bezug auf ihre Lokalisation in solche durch Einwirkung von aussen, genetisch bedingte, Neoplasien, reaktive durch Irritation verursachte und durch Stoffwechselstörungen entstandene Hautalterationen. Auf die Dermotropie und Topotropie pathogener Agense wird aufmerksam gemacht (z. B. Dermatomyceten-Keratin). Die Gruppe von ausschliesslich die Haut betreffenden anormalen Manifestationen wird immer kleiner. Für die Lokalisation von Genodermatosen sind chromosomale Faktoren verant-

wortlich. Bei hereditären Dermatosen ist oft mit multifaktoriellem Synergismus und mit hereditären Ketten (Touraine) zu rechnen. Immer mehr soll bei genetisch bedingten Hauterkrankungen nicht an die Vererbung der Dermatoase als sochen, sondern auf die Vererbung der übergeordneten enzymatischen Störung gedacht werden. Die Spemannsche Induktion wird erwähnt. Die Entstehung der Naevuse und damit im Zusammenhang der Hauttumoren wird kurz besprochen. Auf Grund eigener experimenteller Untersuchungen werden die Beziehungen zwischen Reiz und Lokalisation herausgestellt, wobei dem Gefässapparat grosse Bedeutung zugemessen wird. Bei der hämatogenen Infektion erkranken ausschliesslich oder intensiver als nicht gereizte, gereizte Hautgebiete. Es bestehen adäquatere Reize, also eine Konkurrenz der Reize. Mechanische Läsionen ermöglichen den Durchgang von Pilzelementen durch die Gefässwand: Filtrationstheorie. Bei der Entstehung hämatogener Exantheme spielen anatomische und biologische Faktoren eine Rolle. Die Lokalisation hämatogener Dermopathien fassen wir als Interferenzerscheinung der fraktionierten Absättigung von Mayerhofer und der Lokalisationsreize auf. Ein dritter, bei der Lokalisation von Hautveränderungen zu berücksichtigender Faktor, ist die konsekutive retardierte Lokalisationssymmetrie, wobei unilateral erschienene Manifestationen nach kürzerer oder längerer Zeit auch symmetrisch an der anderen Seite aufscheinen (z. B. zuerst einseitiges, dann beiderseitiges Erythema nodosum). Auch das Lokalisationsproblem kann nur durch eine unizistische, die sog. fundamentalen und klinischen Beobachtungen gleicherweise berücksichtigenden Medizin gelöst werden.

