

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



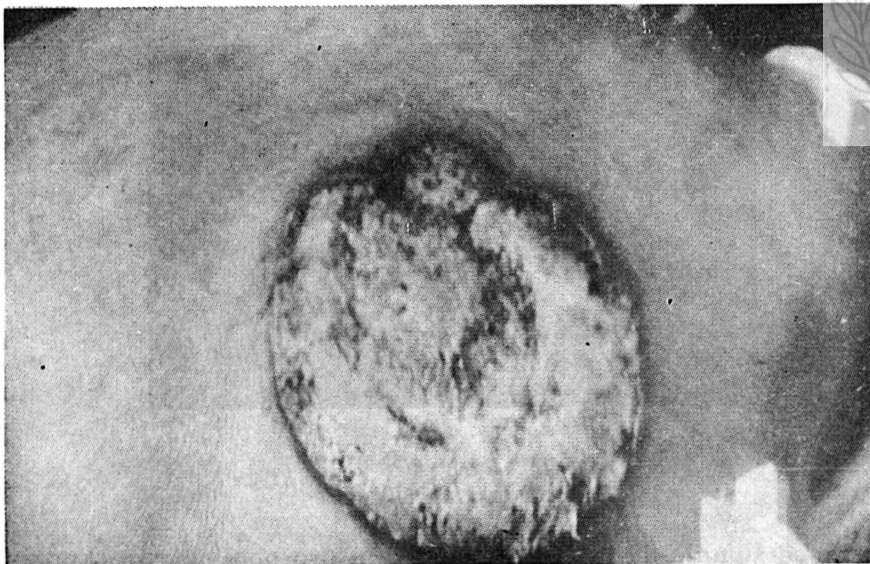
SARAJEVO  
1972

ERNEST I. GRIN\* I VERA TADIĆ-TIGERMAN\*

## DERMATITIS ULCEROSA (PYODERMA GANGRENOSUM) SA POJAVOM ERITROFAGOCITOZE

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

Dermatitis ulcerosa je rijetko oboljenje kože, koje se pojavljuje sa određenim kliničko-morfološkim karakteristikama, ali postoje diferencijalno-dijagnostičke poteškoće zbog još nepoznate etiologije. Iz tih razloga susrećemo u literaturi i raznovrsne nazive, kao npr.: »Acne conglobata-ähnliche Dermatosen« (H. Hoffmann, 1926, Martenstein, 1930), »Pyodermia chronica serpiginosa« (Tischenko i Kroiczik, 1928, Kuznec, 1930), »Pyoderma gangrenosum« (Brunsting, Goeckerman, Montgome-



*Fig. I.*

*Prva lezija na skapularnoj regiji  
The first lesion on the left shoulder*

\* Adresa autora: Zavod za kožne i venerične bolesti »Dr Simo Milošević, Sarajevo.

ry i Brunsting, 1930), »Pyoderma ulcero-serpiginosum« (Miecher i Fischer, 1955), »Dermatitis ulcerosa« (Kresbach, 1959, koji se ne odnose uvijek na ista patološka stanja nego i na razne vegetirajuće piodermijske bakterijalne etiologije, koje dobro reagiraju na odgovarajuću antibiotsku terapiju, što nije slučaj sa D. U.



*Fig. II.*

*Multiple lezije (Dj. D.)*  
*Multiple lesions (Dj. D.)*

Nema sumnje da nazivi koji povezuju ovo oboljenje sa skupinom piodermija nisu adekvatni, jer ne postoji verifikacija pretpostavke, i prema savremenim ispitivanjima vrlo je malo vjerovatno da se etiološki radi o piogenoj infekciji. Zato smo se opredijelili za naziv Dermatitis ulcerosa, koji se sve češće pojavljuje prvenstveno u medicinskoj literaturi njemačkog govornog jezika (Kresbach<sup>11</sup>, Röckl<sup>20</sup>, Schöff i sarad.<sup>23</sup>,

Bucholz<sup>5</sup>), dok anglo-amerikanska literatura uglavnom još zadržava naziv Pyoderma gangrenosum, koji je uveden još 1930. g. od Brunstinga, Goeckermana i O'Leary<sup>6</sup>. Naziv D U ne prejudicira etiologija koja još nije utvrđena i odgovara jednoj od bitnih morfoloških karakteristika, te bi ga trebalo općenito usvojiti kao najpodesniji u ovom času. Jedinственost naziva svakako bi olakšala sporazumijevanje u medicinskoj literaturi i daljnja etio-patogenetska ispitivanja koja su još nužno potrebna.

S obzirom na još neutvrđenu etiologiju i patogenezu i rijetkost D U, izniječemo naša iskustva u tom pogledu koja se odnose na dva pacijenta opservirana i liječena u Zavodu sa tom dijagnozom.

Đ. D., domaćica iz Sarajeva, 65 godina. Iz anamnestičkih podataka se saznaje da je prije dolaska u bolnicu primijetila na koži lijeve skapularne regije oteklinu veličine zrna riže koja se brzo povećavala i ulcerirala. Prije 10 g. bolesnica liječena sa dijagnozom Thyreotoxicosis, a prije 8 g. zbog Colitis ulcerosa, što je i histološki utvrđeno.

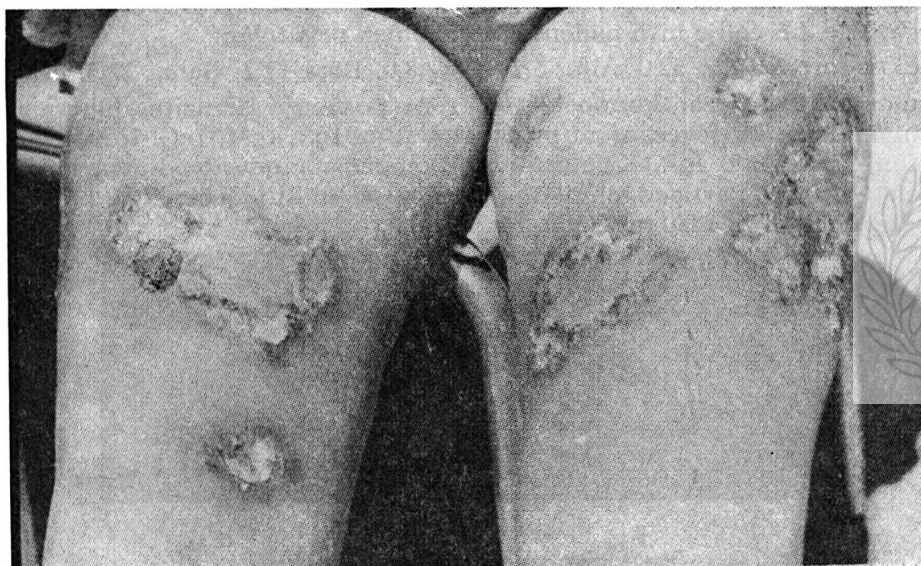


Fig. III.

*Sanirane lezije poslije liječenja kortikosteroidima*  
*Healed lesions treated by corticosteroides*

Bolesnica primljena na odjeljenje sa jednom lezijom u lijevoj skapularnoj regiji (Fig. I), gdje se vidjela plića ulceracija ovalnog oblika, oštro ograničena prema okolnoj koži zadebljanim, izdignutim, ružičastim rubom obrubljenim eritematoznim prstenom. Dno ulkusa bilo je spužvasto, a pritiskom se cijedio žućkasto-sukrvav iscjedak. U centru lezije postojale su deblje, guste, sivkasto-bjeličaste, adherentne naslage. Promjenu na koži pratila je visoka temperatura. Klinički i radiografski nalaz pluća pokazao je difuzni bronhitis i suspektne bronhiektazije

(bronhografija nije urađena zbog teškog stanja bolesnice). Palpacijom abdomena osjetljivost u lijevoj ingvinalnoj regiji.

Poslije antibiotske terapije bolesnica afebrilna, SE 20/47, međutim u toku slijedeće nedjelje javljaju se nove lezije na koži lijevog ramena i na glutealnim regijama na mjestu aplikacije intramuskularnih injekcija (Fig. II). Pojavu novih lezija prati povišena sedimentacija eritrocita (SE 53/87), leukocitoza i supfebrilna temperatura. Zbog sumnje na blastomikozu i postojeću kandidijazu uveden amfotericin B u infuziji. U toku ove terapije zapaženo poboljšanje ulceroznog kolitisa, kašlja i ekspektoracije, kao i djelomična sanacija okolnih lezija. Poslije tri mjeseca bolesnica dolazi sa novim, brojnim ulceracijama, koje na kontinuiranu terapiju kortikosteroidima u toku šest mjeseci potpuno zacjeljuju sa epitelizacijom iz centra prema periferiji (Fig. III).

#### Laboratorijski nalazi:

Hemogram: Sed.: 41/70, Eritrociti: 3,180.000, Hgb. 10,8 mg%, Leukociti: 6000, Neseg.: 59%, Eo.: 1%, Ba.: 1%, Ly.: 34%, Mo.: 5%. Hepatogram b.o. Urea u krvi 27 mg%, Holesterol 196 mg%, šećer u krvi 81 mg%. Mineralogram pokazuje normalne vrijednosti. Serološke reakcije na lues negativne. LE-ćelije nisu nađene. LE-fenomen negativan.

Elektroforeza: alb. 52,0 Alfa<sub>1</sub> 5,2, Alfa<sub>2</sub> 8,0, Beta 12,2, Gama 22,5.

Imunoelektroforeza: imunoelektroforeza pokazuje izrazitu hipergama proteinemiju sa povećanjem imunoglobulina IgA, IgM, IgG. Najveće povećanje pokazuje IgA. Kvantitativno pomoću metode dvodimenzionalne imunodifuzije Partigen-tehnikom vrijednosti su slijedeće: IgA 1168 mg, Ig M 275 mg, IgG 1280 mg. (Fig. 1 i 2)

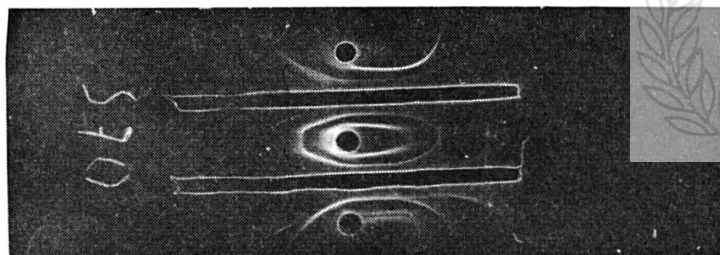


Fig. 1.

*Imunoelektroforeza pacijenta Dj. D.  
Immunoelectrophoresis of the patient Dj. D.*

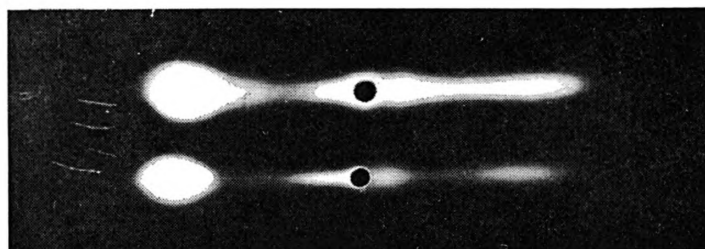


Fig. 2.

*Agargelektroforeza pacijenta Dj. D.  
Agarelectrophoresis of the patient Dj. D.*

Uroparaproteini: pozitivni.

Urin: zamućen, žut, pH kis., spec. tež.: 1011, albumen: negativan, šećer: negativan, bilirubin: negativan, urobilinogen: 1:4, indikan: negativan, u sedimentu: 8 do 10 leukocita, pokoji eritrocit.

Hemokultura: (više puta ponovljena) sterilna.

Sputum na Koch: negativan.

Sputum — mikološki pregled: dominira fungalni nalaz kvasnica sa izrazitom aktivnošću parazita, stvaranjem bogatog spleta micelija. (Fig. 3, 3a)

Mikološki pregled na izgled zdrave kože sa predilekcionih mjesta (nativno i kulturom) negativan.

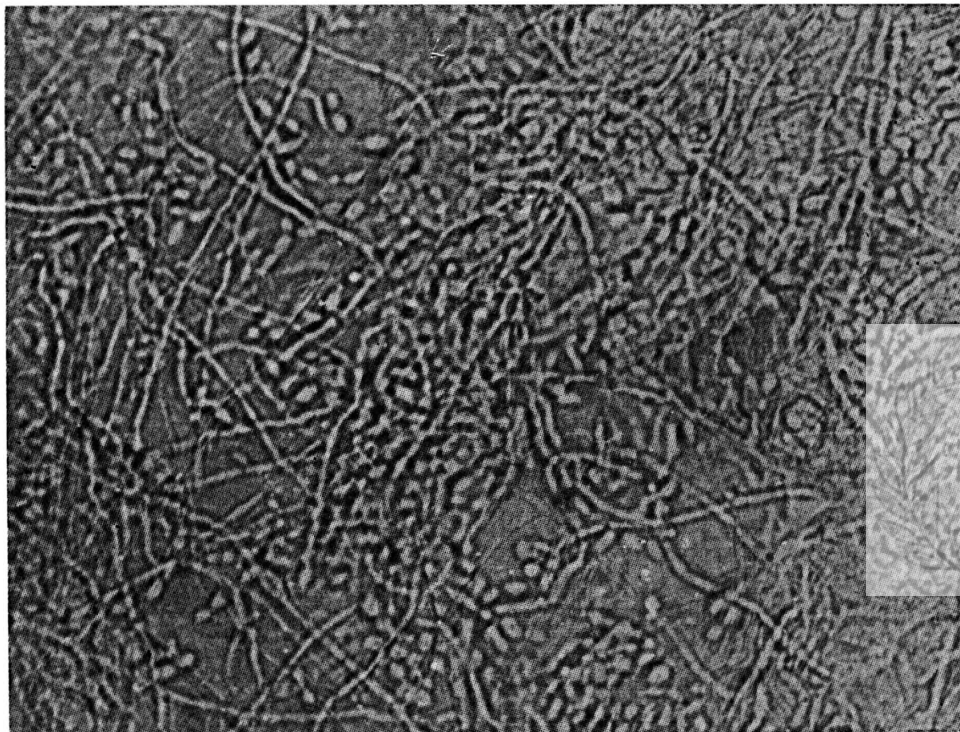
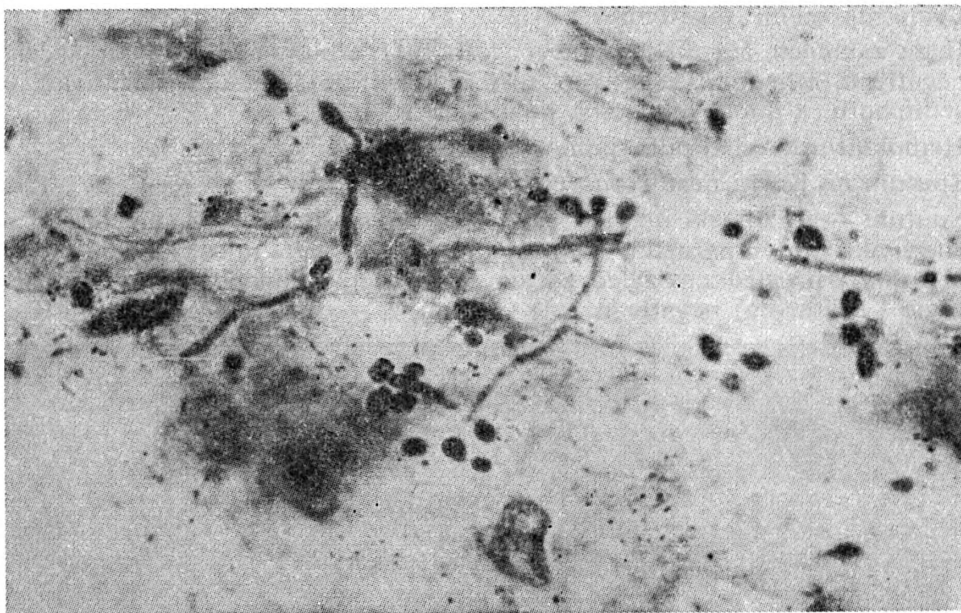


Fig. 3.

*Sputum sa brojnim pseudomicelijima (nativni preparat Dj. D.)*  
*Sputum with numerous pseudomycelia (native preparation Dj. D.)*

Testovi koji su izvršeni u Mikološkom odjeljenju Nacionalnog instituta za zarazna oboljenja u Atlanti — Georgia (dr Libero Ajello), a koji su se odnosili na indirektni fluorescentni ABT i test aglutinacije (Q i latex), kao i serološki testovi na histoplazmozu sa histoplazmin antigenom i kvasničnim oblikom, te na blastomikozu i coccidioidomikozu — bili su negativni.

Materijal iz lezije u početku sterilan, međutim u toku trajanja oboljenja mikrobiološki nalaz sa lezije (dr Ksenija Karlovac) bio je često neujednačen, ali su najčešće izolovani *Staphylococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, coliformni bacili, gram negativni bacili, *Pseudomonas pyocianea*, *Proteus vulgaris*.



*Fig. 3a.*

*Candida albicans u sputumu (Giemsa)*  
*Candida albicans in sputum (Giemsa stain)*

Nativni preparat materijala ispod ruba progredijentnih kožnih lezija sadržavao je pored raznih celularnih elemenata (polinuklearnih leukocita, monocita, eritrocita, epitelijalnih ćelija) i amorfne dijelove raspadnutog tkiva i održana slobodna elastična vlakanca koja su se mogla naći već u prvim počecima još sterilne lezije (Fig. 4).



*Fig. 4.*

*Elastična vlakna u sterilnoj inicijalnoj leziji (nativni preparat)*  
*Free lying elastic fibers in steril initiale lesion (native preparation)*

Međutim, naročito treba istaći da smo u takvim nativnim preparatima, kao i u onim bojadisanim Giemsaom zapazili vrlo izrazitu pojavu fagocitoze, na prvom mjestu eritrofagocitozu (Fig. 5), koja je u aktivnim lezijama bila, po pravilu, vrlo bogata. Broj fagocitiranih eritrocita bio je raznolik i u ponekom makrofagu bilo ih je 5 i više (Fig. 6). Eritrociti

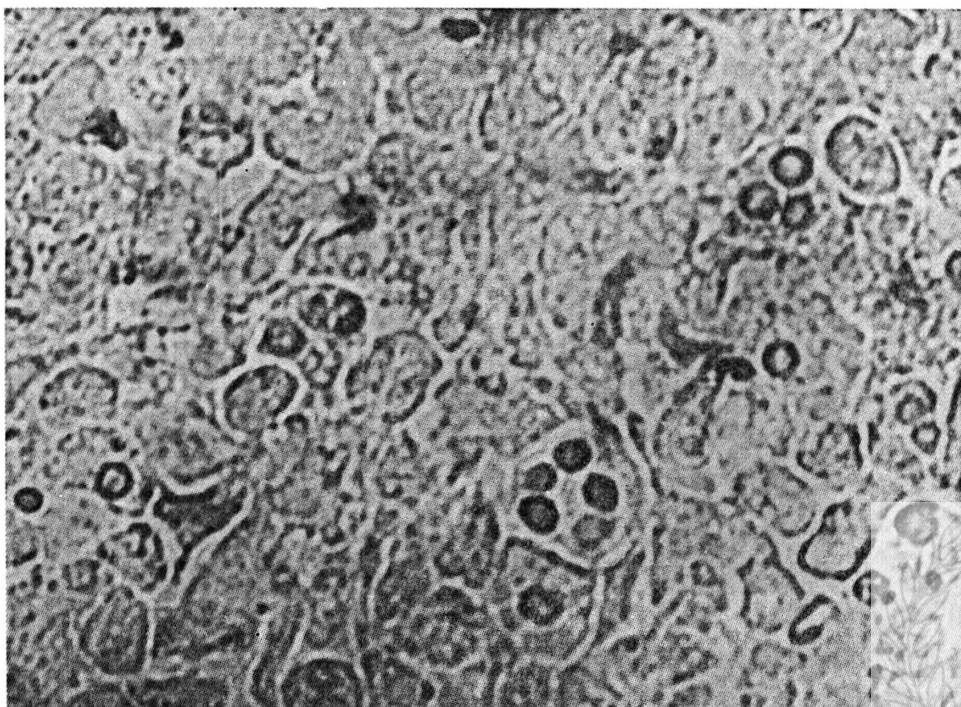


Fig. 5.

*Eritrofagocitoza u materijalu sa ruba lezije (nativni preparat)*  
*Erythrophagocytosis in material taken from the border of the lesion*  
*(native preparation)*

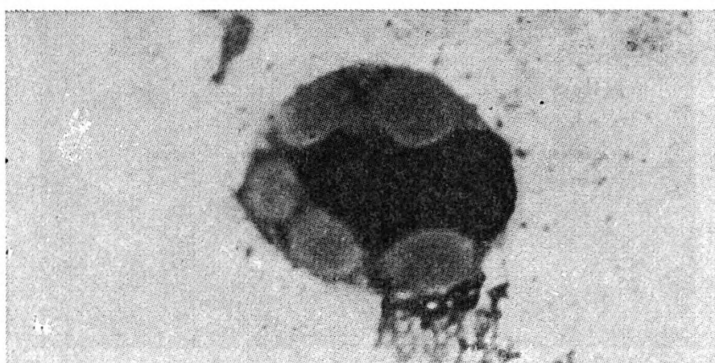
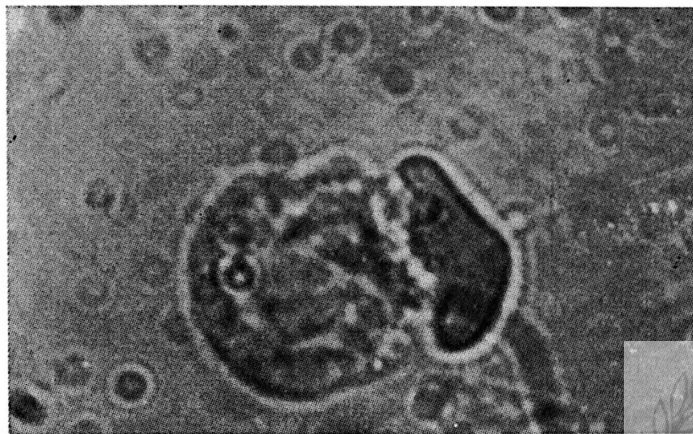


Fig. 6.

*Makrofag sa fagocitarnim eritrocitima (Giemsa, veliko povećanje)*  
*Macrophage with ingested erythrocytes (Giemsa stain, high magnification)*

su najčešće ostali intaktni i u cijelosti fagocitirani. U preparatima su se mogle zapaziti u pojedinačnim slučajevima i karakteristične faze same eritrofagocitoze: prvo, prijanjanje eritrocita uz fagocit, pri čemu eritrocit može da poprimi i duguljast oblik (Fig. 7), zatim zaokružavanje eritrocita makrofagom i njegovo uvlačenje unutar fagocita (Fig. 9).

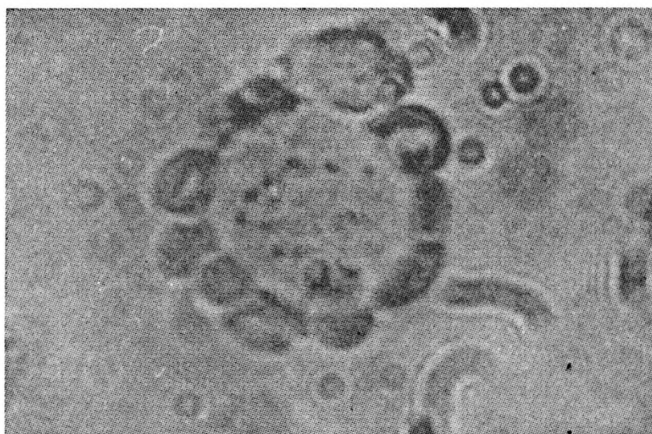
Mora se pretpostaviti da je adherirajuća aktivnost i fagocitoza eritrocita za vrijeme aktivnog procesa D U vrlo intenzivna, te smo u takvom stanju mogli zapaziti pojedine makrofage naprosto obrubljene prionutim eritrocitima (Fig. 8), a kasnije njima prepunjene. Poneki fagocit je tako prepunjen fagocitiranim materijalom i eritrocitima da je jezgro potisnu-



*Fig. 7.*

*Eritrocit priljubljen uz makrofag prije eritrofagocitoze (nativni preparat, veliko povećanje)*

*Erythrocyte (elongated) adhered to the macrophage before erythrophagocytosis (native preparation, high magnification)*

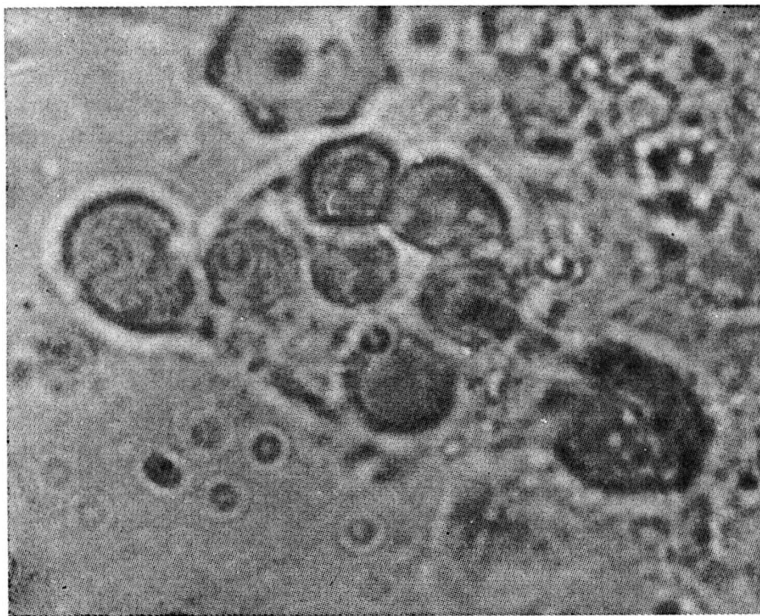


*Fig. 8.*

*Makrofag okružen brojnim eritrocitima (nativni preparat, veliko povećanje)*

*Erythrocytes in great number attracted by the macrophage (native preparation, high magnification)*

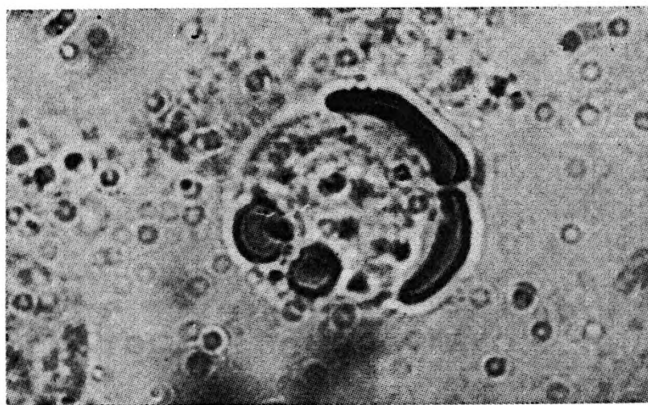
to na periferiju, pružajući sliku LE-ćelije (Fig. 10). Histološki nalaz: (Preparati 1459, 1465 i 1474) (doc. dr Melita Švob). Epidermis: umjereno akan-  
totičan sa mjestimično migrirajućim, pojedinačnim leukocitima. Kutis:  
subepidermalno edematozan, infiltriran difuzno, koncentriraniji infiltrat  
oko krvnih sudova. Čelije infiltrata najvećim dijelom histioci, limfociti,



*Fig. 9.*

*Makrofag u fazi eritrofagocitoze sa fagocitarnim eritrocitima (nativni  
preparat, veliko povećanje)*

*Macrophage in the phase of erythrophagocytosis and phagocytised  
erythrocytes (native preparation, high magnification)*

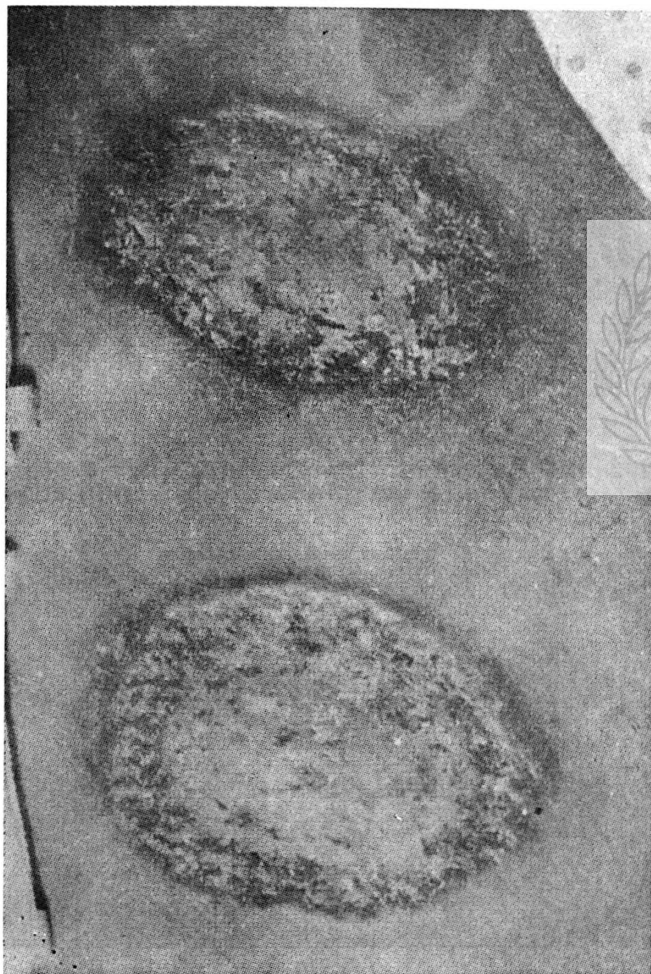


*Fig. 10.*

*Fagocit sličan LE-ćeliji (nativni preparat, veliko povećanje)*  
*LE cell like phenomenon of a phagocyte (native preparation, high  
magnification)*

plazma ćelije, pokoji eozinofilni i neutrofilni granulocit, nekoliko gigant-skih ćelija. Krvni sudovi: nabubrio endotel, zid ponegdje čak i stanjen, nejasan.

D.Z., domaćica iz Sarajeva, stara 55 godina, primljena u bolnicu zbog ulcera na desnoj natkoljenici, koji su počeli prije tri mjeseca u obliku nodusa. Iz ranije anamneze se saznaje da su prije 10 godina po-stojali bolni nodusi na potkoljenicama i podlakticama, koji su se spon-tano povukli. (Radiografski nalaz koljena pokazuje diskretnu artrozu.) *Status localis*: na koži prednje strane desne natkoljenice dvije plīće ul-ceracije ovalnog oblika (slika IV), oštro ograničene prema okolnoj koži zadebljanim, bedemastim, ružičastim rubom. Dno ulcera u centru pre-kriveno debljim sivkasto-žučkastim nekrotičnim masama, a okolo se vidi spužvasta površina iz koje se na pritisak cijedi sukrvav iscjedak. Regionalne limfne žlijezde se ne palpiraju. Ostali klinički nalaz u fiziološkim granicama.



*Fig. IV.*  
*Ulcera na desnom bedru*  
*Ulcers on the right thigh*

**Laboratorijski nalazi:**

Hemogram: Sed.: 21/43, Eritrociti: 3,700.000, Hgb. 12,1 mg%, Leukociti: 4.000, Neseg: 59%, Ly.: 35%, Eo.: 2%, Mo.: 4%.

Hepatogram b.o., Urea u krvi 26 mg%, Holesterol 190 mg%, šećer u krvi: 74 mg%.

Elektroforeza: alb. 52, Alfa<sub>1</sub> 4, Alfa<sub>2</sub> 9, Beta 12,0, Gama 20.

Imunoelektroforeza: imunoelektroforezom i imunodifuzionom tehnikom dobijene vrijednosti ne odstupaju znatno od normalnih. Postoji izvjesno povećanje imunoglobulina uz smanjenje IgA, sa nešto izraženijom IgM vrijednošću.

Serološke reakcije na lues negativne.

OGTT-krivulja pokazuje normalnu vrijednost.

Urin: bistar, žut, pH kis., spec. tež.: 1015, bjelančevine negativne, šećer negativan, urobilinogen: 1:4, bilirubin: negativan, u sedimentu: nešto soli amorfnih urata. Urinokultura b.o.

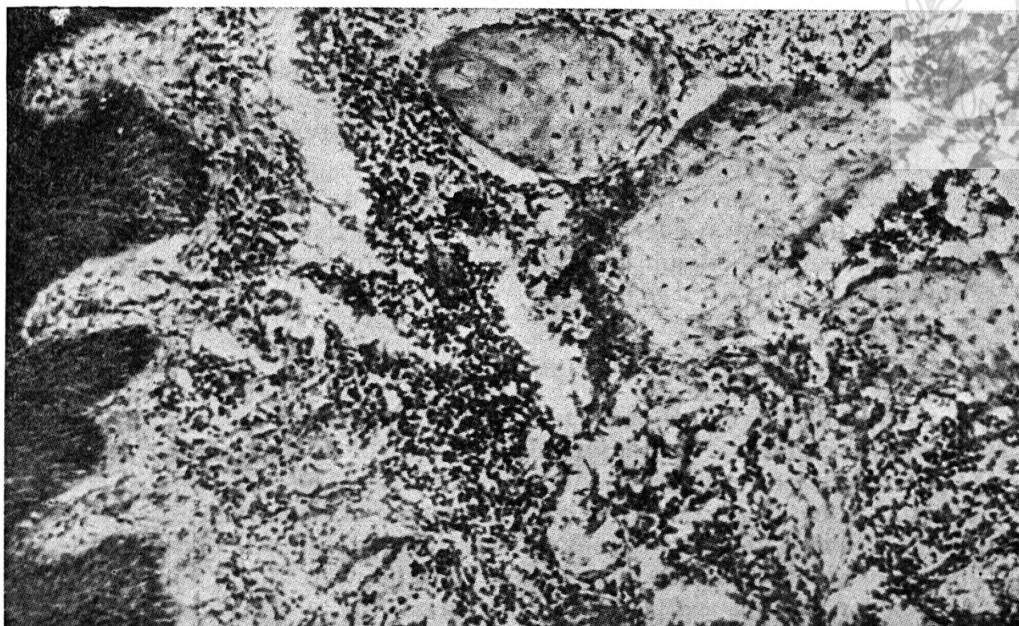
Hemokultura sterilna.

Mikološke pretrage sa lezija i drugih dijelova kože negativne.

Bakteriološkim nalazom iz lezija dominira *Staphylococcus pyogenes*.

Kutane probe: Trychophytin 1:50 negativan. Coccidioidin 1:50 negativan, Mantoux 1:1,000.000 jako pozitivan.

Testovi koji su izvršeni u Mikološkom odjeljenju Nacionalnog instituta za zarazne bolesti u Atlanti — Georgia (dr Libero Ajello), a koji su se odnosili na indirektni fluorescentni ABT i test aglutinacije (Q i



*Fig. 11.*

*Histološka slika biopsije lezije (Hematoxylin-eozin, veliko povećanje)*  
*Biopsy of the lesion (Hematoxylin-eosin, high magnification)*

latex), kao i serološki testovi na histoplazmoznu sa histoplazmin antigenom i kvasničnim oblikom, te na blastomikozu i coccidioidomikozu — bili su negativni.

LE-ćelije i LE-fenomen: negativni.

Histološki nalaz: (Preparat 1358 i 1363) (doc. dr Melita Švob).

Epidermis: pokazuje akantozu koja na rubovima prelazi u pseudokarcinomatoznu hiperplaziju. Epidermalni produžeci prodiru duboko u kutis među gusti inflamatorni infiltrat (Fig. 11). Samo pojedinačni rijetki leukociti prodiru u epidermis.

Cutis: krvarenje, gust granulomatozni infiltrat i područje nekroze. U infiltratu dominiraju limfociti, ima nešto i histiocita i plazma ćelija, ali u području nekroze povećan je broj neutrofila. Kolagen razoren.

Krvni sudovi: zadebljali zid, prominentni endotel.

Bojenje po PAS-u (metoda MAC mans) pokazuje veliku količinu glikogena u hiperplastičnom epidermisu, osobito u dijelovima koji proliferiraju dublje u kutis. PAS pozitivni su neutrofilni granulociti u infiltratu, a PAS pozitivnu supstanciju opazili smo i u zadebljalom zidu krvnih sudova.

Bojenje na elastiku (metoda Weigert) pokazalo je elastična vlakna u područjima gdje je očuvan kolagen, dok se u području infiltracije ne može pokazati elastično tkivo. Dobro su očuvane membrane oko znojnih žlijezda, kao i membrana elastika interna krvnih sudova.

Bojenje ćelija metodom Giemsa vidi se normalan broj mast-ćelija u subepidermalnom području i oko krvnih sudova, a u infiltratu samo pokoji eozinofilni granulocit.

U početku bolesnica liječena antibioticima, međutim u toku ove terapije javila se nova, istovjetna lezija, ali znatno manja na lijevoj natkoljenici. Poslije izrazito pozitivne tuberkulinske reakcije data tuberkulostatika, bez efekta.

Liječenje nastavljeno kortikosteroidima i nakon dva mjeseca kontinuiranog liječenja sve lezije sanirane. Godinu dana poslije otpusta iz bolnice bolesnica pod ambulantnom kontrolom bez novih lezija i bez terapije.

## DISKUSIJA

Klinička slika i tok oboljenja u naša dva pacijenta podudaraju se u glavnim crtama sa usvojenim kliničko-morfološkim karakteristikama D U, kao posebnog entiteta. Međutim, postoji izvjesna varijabilnost u tom pogledu i u naših pacijenata s obzirom na intenzitet, rasprostranjenost i trajanje lezija. U oba pacijenta ulcerativne promjene bile su lokalizirane na karakterističnim predjelima (prvenstveno donji ekstremiteti, sakralna i glutealna regija, leđa) i pokazivale su pored aseptičnog toka rapidnu perifernu ekspanziju sa centralnom nekrozom i izrazitim naslagama. Epitelizacija lezija počinjala je redovno prvo u sjedištu na mjestu inicijalne nekroze i širila se prema periferiji, često i pored progredirajućeg ruba lezije.

Histološka slika kod naših pacijenata nije bila karakteristična kao ni kod drugih opisa i ne može se govoriti o specifičnoj histološkoj slici D U.

Diferencijalno-dijagnostičke poteškoće koje postoje u dijagnozi D U postojala su i u naših pacijenata, naročito zbog sličnosti lezija u bolesnice Đ. D. sa blastomikozom, što je i ponukalo neke autore da govore o »Blastomycosis like Pyoderma« (Williams, Stone<sup>27</sup>). Zbog velike kliničke sličnosti sa blastomikozom i neefikasnosti dotad upotrijebljene terapije uveli smo amfotericin B, koji je i doveo do izvjesnog poboljšanja, vrlo vjerovatno zbog specifičnog djelovanja amfotericina na kandidijazu.

Diferencijalno-dijagnostički uzeli smo također u obzir i tuberkulozni proces kod pacijentkinje D.Z., koja je imala pozitivnu tuberkulinsku reakciju, ali se i tu pokazalo da ni antituberkulozna terapija ni daljnji klinički tok ne govore da se radi o tuberkuloznom procesu.

Teško je još zasada ocijeniti značaj bakterijalne i fungalne flore koja se susreće na lezijama i koja ne samo što je vrlo raznolika (*Pseudomonas pyocyanica*, *proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes haemoliticus*, *E. Coli*, *sarcine*, *Enterococcus* i dr.) nego se i mijenja u toku oboljenja sve do negativnog nalaza. Sigurno je da bakteriološki i fungalni nalazi ne pružaju dovoljno podataka da bi se uzeli u obzir kao neposredni etiloški faktor D U. To naročito vrijedi i za piogene bakterije, kao i niz drugih na koje se antibioticima, po pravilu, može dobro uplivisati, ali time jedva i na sam patološki proces D U. Ta okolnost došla je do izražaja i u naša dva pacijenta.

Osim toga, inicijalna lezija u D U redovno je sterilna (Percival<sup>15</sup>, Ayres a. Ayres<sup>1</sup>, Kresbach<sup>8</sup> i dr.), što smo i mi utvrdili, a primarna je nekroza tkiva. Prema tome, bakteriološki nalaz nije niti specifičan niti karakterističan za D U, iako mu neki autori (Bauer<sup>2</sup>, Jablonska<sup>9</sup>, Williams i dr.<sup>27</sup>) pridaju određeno značenje u njegovoj patogenezi sa imunopatološkog aspekta. U tom pogledu postoje raznovrsna tumačenja, ali svima manjkaju još dovoljno uvjerljivi dokazi, jer se dosadašnji svode uglavnom na pretpostavku da se radi o bakterijalnoj alergiji bilo jedne ili druge vrste mikroba.

Kogoj<sup>10,10a</sup> smatra da je pri tom važnija hiperergična reakcija kože negoli same bakterije. Hiperergična reakcija kože na vakcinu sa stvaranjem inicijalne lezije na mjestu inokulacije u pacijenata sa D U ne bi se mogla smatrati kao specifična, jer takve lezije mogu se izazvati i običnom traumom, kao npr. ubodom igle, što je bio slučaj u naših pacijenata.

Jablonska<sup>9</sup> daje žarištima gram negativnih bakterija (*E. Coli* u intestinalnom traktu) naročiti značaj. Ona objašnjava nastajanje kutanih lezija mehanizmom hiperergije stvorenim primarnim gram negativnim žarištima, koja su kasnije provocirana drugim gram negativnim bakterijama. Tako je Jablonska uspjela inokulacijom tifusne vakcine u tri slučaja sa pyoderma gangrenosum da izazove odgovarajuće lezije.

U sve većem saznanju o značaju imunološkog mehanizma u patogenezi raznih patoloških zbivanja razumljivo je da se sve češće pokušava još nepoznata etiopatogeneza D U svrstati u skupinu imunopatija za što postoje pored navedenog i izvjesne druge činjenice i pretpostavke koje su još nedovoljno ispitane da bi se takva tvrdnja mogla smatrati dokazanom.

Tu dolaze na prvom mjestu ispitivanja koja se odnose na autoimuni mehanizam i patološka stanja imunoglobulina (Marcussen<sup>13</sup>, Van der Sluis<sup>26</sup>, Bucholz<sup>4</sup> i dr.). Nalazi su, međutim, vrlo neujednačeni.

Spominje se hypogammaglobulinemia, privremeni manjak IgM-globulina, ali i normalne, kao i povećane vrijednosti. Neki autori navode nalaz uoparaproteina (Röckl i sarad.<sup>20</sup>). Prema tome, ni imuno elektroforeza nije dosada dala određenije rezultate, osim što se u nekim slučajevima moglo utvrditi da postoje promjene serum-proteina koje govore o raspadanju tkiva i jednoj imunološkoj disfunkciji (Van der Sluis<sup>26</sup>). Nalazi na našim pacijentima u tom pogledu također su neodređeni. U jednog pacijenta nađeno je imuno elektroforezom da postoji hipergama-proteinemija, dok u drugog ne postoje znatnija odstupanja.

Navodi se također da bi mogao doći u obzir u D U mehanizam analogan Sanarelli-Schwartzmanovom fenomenu, ali i to su samo pretpostavke, jer niti takva oboljenja niti histološka slika, pa i različit upliv kortikosteroidne terapije ne odgovaraju takvoj analogiji.

U prilog pretpostavci da D U vjerojatno spada u izvjesnom smislu u skupinu imunopatija govori činjenica da se oboljenje relativno često pojavljuje sa ulceroznim kolitisom, za koje patološko stanje postoji mišljenje da je u pitanju autoimuni mehanizam, i drugo — općenito dobri terapijski rezultati kortikosteroidima i supstancama koje imaju imunosupresivno djelovanje (Schöpf i sarad.<sup>23</sup>). U colitis ulcerosa utvrđena su autoantitijela prema antigenu colona, bilo da je to primarna pojava ili sekundarna kao posljedica kronične inflamacije i ulceracije gastrointestinalnog tkiva ili unakrsnog djelovanja bakterijskih antigena koji su slični antigenu colona (Perlmann i Broberger<sup>18</sup>, Wright<sup>28</sup>), ali nije još dovoljno rasvijetljen odnos između autoimunog mehanizma ulceroznog kolitisa i D U. Učestalost pratećeg ulceroznog kolitisa u pacijenata sa kožnim simptomima D U, prema podacima u literaturi, kreće se od 30 do 60% (Röckl<sup>19</sup>, Perry i Brunsting<sup>6</sup>), ali ako se uzme kao osnov colitis ulcerosa, tada statistički podaci pokazuju da se uz to oboljenje nalaze ulcerativne promjene samo u 1,3% (Sloan i sarad.<sup>25</sup>).

U jednog od naših pacijenata prethodio je ulcerozni kolitis ulceracijama kože, ali nismo mogli da utvrdimo da je postojala u toku oboljenja redovna korelacija između težine manifestacije ulceroznog kolitisa i težine i trajanja ulceracija kože. Bilo je intervala u kojima je ulcerozni colitis bio klinički saniran, a ulcerozne promjene kože su progredirale i stvarale se nove, iako postoje u literaturi zapažanja i o simultanom poboljšanju simptoma i stvaranju recidiva (Van der Sluis<sup>26</sup>).

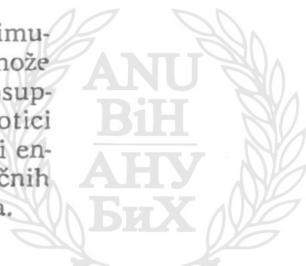
Osim ulceroznog kolitisa, poznate su asocijacije i drugih oboljenja uz D U [arthritis, plućne promjene (Orfuss<sup>14</sup>), razne gastrointestinalne smetnje (Bluefarb<sup>4</sup>) itd.], ali su ti odnosi suviše neispitani da bi se mogli izvesti neki određeniji zaključci. To vrijedi i za našeg pacijenta u kojega su postojale kronične promjene na plućima sa konstantno jako bogatim fungalnim nalazom aktivnog rasta *Candida albicans* u ispljuvku, što bi se moglo smatrati i kao sekundarna infekcija primarnog patološkog procesa na plućima, koži i kolonu, koji — moguće — samo predstavljaju zajednički odraz jedne određene hiperergične reakcije organizma, kako to Schupli i Birkhäuser<sup>24</sup> pretpostavljaju u opisu pyoderma

gangrenosum kod pacijenata sa istovremenim kroničnim recidivirajućim promjenama na plućima (atipični plućni abscesi).

Poznato je da se u zdravom tkivu eritrofagocitoza rijetko susreće, ali ona postoji u raznih oboljenja u retikuloendotelijalnom sistemu. Smatramo da je od osobitog značaja lokalni nalaz eritrofagocitoze u naših pacijenata u nativnom preparatu i razmazima bojadisanim po Giemsa u sadržaju materijala sa ruba aktivnih lezija. U razmazima periferne krvi u naših pacijenata nismo zapazili takvu pojavu. Da li su u pitanju proteini u raspadnutom tkivu lezije D U koji stvaraju uslove za opsonizaciju i eritrofagocitozu ili se radi o specifičnim opsonirajućim antitijelima koja uz prisutnost komplementa pospješavaju fagocitozu eritrocita, ne možemo reći, ali je to ipak pojava koja bi se mogla protumačiti kao odraz imunopatološkog mehanizma i kao pretpostavka da se radi o jednom tkivnom imunološkom fenomenu (imunoeritrofagocitoza). Pojava eritrofagocitoze u D U, koliko nam je poznato iz literature, do sada nije opisana.

Uz to treba uzeti u obzir da epitelizacija ulceracija u naših pacijenata sa D U ne počinje sa periferije nego iz središta. I ova pojava centralne sanacije uz periferno progrediranje lezije koje se ne vraća više natrag u centralni epitelizirani dio ulceracije također navodi na zaključak da je u pitanju mehanizam lokalne reaktivnosti kože imunološkog karaktera.

U prilog pretpostavci da se u D U radi vjerovatno o jednom imunološkom mehanizmu govori i činjenica da se patološki proces može terapijski najbolje uplivisati kortikosteroidima i sredstvima imunosupresivnog djelovanja. To je bio slučaj i u naših pacijenata. Antibiotici nemaju kurativno djelovanje u D U. Oni su samo pomogli da klinički entitet D U dobije sve više određene granice eliminiranjem raznih sličnih vrsta piodermija koje se mogu sanirati odgovarajućim antibioticima.



ERNEST I. GRIN\* AND VERA TADIĆ-TIGERMAN\*\*

### **ERYTHROPHAGOCYTOSIS IN DERMATITIS ULCEROSA (PYODERMA GANGRENOSUM)**

#### **SUMMARY**

There are various names to be found in the medical literature for the same cutaneous disorder with its distinctive morphologic features well recognized as an clinical entity and at present mostly called Pyoderma gangrenosum (Brunsting, Goeakerman a. O'Leary<sup>6</sup>) or Dermatitis ulcerosa (Kresbach<sup>11</sup>).

In this report the term Dermatitis ulcerosa is suggested as the most appropriate since it does not prejudice the etiopatogenecity of the disease which is not known and there is very low indication that the pyogenic infection is the main etiological factor.

\* , \*\*, Institute of Dermato-Venereology, P. O. Box 137, Sarajevo — Yugoslavia.

Two female patients with classical clinical picture of Dermatitis ulcerosa and typical course of the disease were studied to broaden the concept of this rather vague disorder.

One of the patients had associated colitis ulcerosa and visceral candidiasis (*candida albicans*). To our experience this condition could not be considered as necessarily related to dermatitis ulcerosa and even less caused by it.

In the other patient no such or any other associated disorder were found.

The very extensive laboratory investigations could not reveal any conclusive finding which could be regarded as specific for dermatitis ulcerosa. Also the histopathology demonstrated only the usually structures suggestive of the diagnosis.

Antibiotic treatment remained ineffective. However steroids brought about complete involution of the lesions.

Also in our patients the initial lesion were sterile showing in the native preparation besides cellular elements (macrophages and other) free lying elastic fibers from the destroyed tissue (illustrated by fig. 4).

It is interesting to note that the lesions in dermatitis ulcerosa — contrary to the normal wound healing — begun to heal (epithelise) in the rule in the central part of the lesion progressing to the periphery though sometimes the borders of the lesion are still in active extension. The extension of the lesion or recurrences after complete healing was always going from the border to further periphery and never back to the area of the previously ulcerated skin this circumstances may indicate that an immunological mechanism might be involved (skin specific hypersensitivity).

The most peculiar findings in the report relate to the phenomenon of erythrophagocytosis which could be seen in the native preparations and Giemsa stained smears in material taken from the active lesions particularly from the peripheral borders in extension.

The macrophages seen in this material may contain numerous erythrocytes which appear to be intact and have been phagocytised whole rather than after rupture. Sometimes there could be observed in the native preparation erythrophagocytosis at different stages of the active process of phagocytosis as adherence of erythrocytes (occasionally becoming elongated) to the phagocyte, then becoming surrounded and drawn into the macrophage (illustrated by fig. 5—10).

In peripheral blood smears erythrophagocytosis could not be observed in the reported patients.

This phenomenon which to our knowledge has not previously been recorded in dermatitis ulcerosa (*Pyoderma gangrenosum* and other denotation for the same disorder) is suggested to be a process of tissue mediated immunological mechanism.

In discussing the presumptive etiopathogenetic factors of dermatitis ulcerosa an immunological mechanism seems to be indicated although no sufficient proved evidence as reflected by altered immunoglobulin classes or respective antibodies is at present available.

## LITERATURA

1. Ayres S. Jr., Ayres III. S.: Pyoderma gangrenosum with an Unusual Syndrome of Ulcers, Vesicles and Arthritis. Arch. Derm., 77: 269—280 (1958).
2. Bauer F. M., and Hewitt L. W.: Pseudomonas Aeruginosa contaminant or Patogen. Arch. Derm., 84: 410—418 (1961).
3. Bloom D., Fischer D., and Dannenberg M.: cit Jablonska. Pyoderma Gangrenosum. Hautarzt 15, Hft. 11: 584—591 (1964).
4. Bluefarb M. S., Rodin H. H., and Hoit L.: Pyoderma Gangrenosa. Arch. Derm., 71: 750—751 (1955).
5. Bucholz W.: Dermatitis ulcerosa der Axillar und Genitoanalregion mit Polyarthritis und temporärem IgM — Mangel. Z. Haut-Gesch. Kr., 45, 24: 995—1004 (1969).
6. Brunsting L. A., Goeckerman W. H., and O'leary P. A.: Pyoderma (Ecthyma) Gangrenosum. Arch. Derm., 22: 655 (1930).
7. Coombs R. R. A.: Immune Phenomenon in Relation to the Skin in Progr. in the Biol. Scienc. in Relation to Dermatol., Ed. A. ROOK, Cambridge University pres, 1960: 247.
8. Güller R.: Postoperative progressive Gangrän und Dermatitis ulcerosa. Hautarzt 19: 408—422 (1968).
9. Jablonska S.: Zur Pathogenese des Pyoderma Gangrenosum. Hautarzt 15: 584—591 (1964).
10. Kogoj Fr.: Kroničke piodermije. (Predavanje održano u Fiuggi-Dies Italico-Yugoslavici medicinae destinati 12—14 IX. 1969 — u štampi).
- 10a. Kogoj Fr.: Über Chronische Pyodermien. Wiener Med. Wschr., 41/42: 850—854 (1960).
11. Kresbach H.: Ein Beitrag zum Problem der sogenannten Pyodermia ulcerosa. Arch. klin. exp. Derm., 208: 128—159 (1959).
12. Long P. I., and Uesu C. T.: Pyoderma gangrenosum. JAMA, 187: 336—339 (1964).
13. Marcussen P. V.: Hypogammaglobulinemia in Pyoderma gangraenosum. J. invest. Derm., 24: 275—280 (1955).
14. Orfuss A. J., and Allen E.: Pyoderma gangrenosum. Arch. Derm., 81: 179/483—180/484 (1960).
15. Percival G. H.: Pyoderma Gangrenosum the Histology of the primary Lesion. Brit. J. Derm., 69: 130 (1957).
16. Perry H. D., and Brunsting L. A.: Pyoderma Gangraenosum. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 75: 380—386 (1957).
17. Perry H. O., and Didisheim P.: Consideration of the Etiology of Pyoderma Gangrenosum. XIII Congressus Internationalis Dermatologiae. München 1967. Ed. W. Jadassohn a. C. G. Schirren, Spring-Verlag-Berlin, Berlin, Heidelberg, New York. 1968: 1208.
18. Perlmann P., and Broberger O.: Lower Gastrointestinal System. In Textbook of Immunopathology, Ed. Miescher P. A., and Müller-Eberhard, H. J. Vol. II: 44, Grune a. Stratton, New York a. London, 1969.
19. Röckl H.: Hdb. Haut u. Gschl., J. Jadassohn: Pyodermien. Ergänz., Bd. IV/1, A, S. 131, Springer 1964.
20. Röckl H., Knedel M., und Schröpl F.: Über das Vorkommen von Paraproteinämie bei Pyodermia ulcerosa serpiginosa (Pyoderma gangraenosum, Dermatitis ulcerosa). Hautarzt 15: 165—171 (1964).
21. Salfeld K.: Pyoderma gangraenosum und Erkrankungen an inneren Organen. Gleichzeitig ein Beitrag zur Pathogenese. Derm. Wschr., 149: 425—437 (1964).
22. Schirren C., und Walther L.: Zur Klinik und Therapie der Pyodermia ulcerosa serpiginosa. Hautarzt 16: 552—557 (1965).

23. Schöpf E., Schulz H. J., und Schulz K. H.: Azathioprin — Behandlung der Dermatitis ulcerosa (Pyoderma gangrenosum). *Hautarzt* 20: 558—563 (1969).
24. Schuppli R., und Birkhäuser H.: Ein Fall von Pyoderma gangraenosum mit Lungenveränderungen. *Dermatologica (Basel)* 115: 648 — 655 (1957).
25. Sloan jr. W. P., and Cow.: Life histories of patients with chr. ulc. col. *Gastroenterology*, 16: 25 (1950), cit. po L<sup>4</sup>.
26. Van Der Sluis I.: Two Cases of Pyoderma (Ecthyma) Gangraenosum associated with the Presence of an abnormal Serumprotein (beta 2-A-Paraprotein). *Dermatologica (Basel)* 133: 409—424 (1966).
27. Williams jr., H. M., und Stone O. J.: Blastomycosis like Pyoderma. *Arch. Derm.*, 93: 226—228 (1966).
28. Wright R.: Auto-immunity and the Gastrointestinal tract. *Practitioner*, 199: 167 (1967).

