Zur chronischen Diphtherie der Haut und Schleimhaut (Kyrle).

Von Priv.-Doz. Dr. Otto Kren,
Primararzt.

Kyrle beschreibt in diesem Archiv, Band CXXIV, einen Fall von chronischer Diphtherie der Haut und Schleimhaut, der im Gegensatz zu den akuten relativ oft vorkommenden Fällen von Wund-Diphtherie und primärer Haut-Diphtherie als Unikum dasteht.

Kyrle erkennt in diesem Falle derartige Besonderheiten, daß er nach jeder Richtung hin Erklärung sucht, die er nicht überall findet.

Der Fall wurde nicht nur per exclusionem diagnostiziert, sondern die Diagnose stützt sich auch auf exakte Untersuchungen bakteriologischer und tierexperimenteller Art; jedoch sind Tatsachen verzeichnet, die mit der klinischen Diagnose Diphtherie nicht gut vereinbar sind.

So hebt Kyrle hervor, daß es sich in allen bis nun zur Beobachtung gelangten Fällen von Haut-Diphtherie um akut entzündlich verlaufende, mit Ulzeration der Haut einhergehende Prozesse gehandelt hat, während in seinem Falle die akuten Erscheinungen völlig gefehlt haben. Ja, die Verhältnisse lagen in seinem Falle so, „daß niemand an chronische Diphtherie der Haut denken konnte“. Der Patient, dessen Krankheitsbild Kyrle als chronische Haut- und Schleimhaut-Diphtherie beschreibt, ist durch viele Monate in Spitals- und fachärztlicher Behandlung gestanden und nach allen Richtungen untersucht und behandelt worden. Der Verlauf der Erkrankung war ohne Allgemeinstörung, insbesondere ohne Fieber. Die Erscheinungen der Tonsillen hatten nichts Charakteristisches für Rachen-

Diphtherie an sich, kurz, es war zunächst kein Anhaltspunkt für die Annahme gegeben, daß hier der Löffler'sche Bazillus als Ursache in Betracht käme.

Aus der Krankengeschichte des betreffenden Falles sei aus der Kyrleschen Publikation nur das Wichtigste hervorgehoben.

Der Patient ist im Mai 1916 mit zwei taubeneigroßen Geschwüren am behaarten Kopfe erkrankt, die bis zum August desselben Jahres spontan abgeheilt sind. Gleichzeitig bildete sich an der Oberlippe ein Geschwür, und Ende Juni traten beiderseits am Naseneingange und an beiden Tonsillen ebenfalls Geschwüre auf. Der Patient wurde als luesverdächtig mit 10 Hg-Einreibungen und Jodkali behandelt. Wassermann war immer negativ. Ungeheilt entlassen, wird Patient privat mit Hg-Injektionen und 3 Neo-Salvarsan-Injektionen intravenös weiter behandelt. Kein Erfolg. Die weitere Spitalsbeobachtung und Behandlung machte den Patienten auf Grund von bakteriologischen Deckglaspräparaten Rotz verdächtig, ein Verdacht, der bei genauer bakteriologischen Untersuchung wieder fallen gelassen werden mußte. Erst genauere bakteriologische Studien brachten Kyrle den endgültigen Entscheid, daß es sich um Diphtherie handelt. Das war anfangs Dezember 1916.

Aus der Beschreibung des Krankheitsbildes, das Kyrle genau wieder gibt, erfahren wir, das an der Oberlippe ein ca. kronengroßes, weiches Ulkus besteht, daß eine üppige Epithel-Proliferation zeigt, keinen Entzündungsrand hat, leicht gebuchtet ist und den Eindruck peripheren Wachstums macht. Ähnliche Ulzerationen am Naseneingange. Die vergrößerten Tonsillen zeigen kleine, scharfrandige Substanzverluste mit nekrotischem, aber keinem diphtheritischen Belag. Auf den Gaumenbogen ganz gleichartige Ulzerationen. Die Uvula narbig, Kein Fieber, geringe Schmerzhaftigkeit beim Schlucken.

Kyrle erwähnt selbst, daß die Erscheinungen an den Tonsillen und Gaumenbogen, sowie an der Uvula am ehesten an Lues denken ließen, jedoch war das Infiltrat der Hauterscheinungen nicht derb, sondern weich, ja sogar matsch. Wassermann war negativ.

Die bakteriologischen Untersuchungen ergaben im Deckglas aus Reizserum und Wundsekret neben reichlichen Staphylokokken gramfeste Bazillen mit Polkörnerbildung. In den Kulturen erwiesen sich diese Bazillen als typische Diphtherie. Die Kulturaufschwemmung einem Meerschweinchen injiziert, tötete das Tier nach 18 Stunden. Sektionsbefund: Typisch für Diphtherie.

Ein zweites Meerschweinchen, das dieselbe Dosis der Aufschwemmung und zugleich 0.4 cm³ eines hochwertigen, Diphtherie-Heilserums bekam, zeigte keinerlei Erkrankung.

Auch im Schnittpräparat, gewonnen aus dem Herde der Oberlippe, konnte Kyrle entsprechend der Infiltrationszone Bazillen färben,

die er, ob ihrer Polfärbung und Grampositivität ebenfalls als Diphtherie-Bazillen anspricht.

Auf die histopathologische Struktur der Affektion soll später eingegangen werden.

Kyrle findet also ein klinisch luesähnliches Krankheitsbild der Haut und Schleimhaut bei einem Patienten, der bezüglich Lues eine negative Anamnese hatte und während seiner fast 8monatlichen Erkrankung mit Hg, Jod und Salvarsan erfolglos behandelt worden ist. Außerdem war die Wassermann-Reaktion stets negativ. Bakteriologische und tierexperimentelle Untersuchungen ergaben den Befund Diphtherie. Entsprechende Bazillen fanden sich im Wundsekret und im Schnittpräparat, auch in der Tiefe des Gewebes.

Kyrle mußte nun aus all' dem Gefundenen im Zusammenhange mit auf andere Erkrankungen hin negativen Befunden (Rotz, Lues) zur Überzeugung kommen, daß es sich um Diphtherie handle, wenn auch das klinische Bild bis dahin kein neues war. Das Tierexperiment allein, besonders das zweite mit der Aufhebung der Giftwirkung durch spezifisches Serum war so eindeutig und überzeugend, daß Kyrle es nur als im positiven Sinne für seine Annahme einer Diphtherie verwerten konnte.

Auf Grund seiner Untersuchungen behandelte Kyrle den Patienten, den er von Anfang Dezember 1916 bis Ende März 1917 beobachten konnte, mit Diphtherieserum. Eine Wirkung dieser Therapie bleibt aus. Die Affektion verhielt sich gegen die spezifische Therapie vollkommen refraktär und erst Lapis- und Jodpinselungen brachten eine gewisse Besserung. Patient wurde schließlich nicht völlig geheilt entlassen.

Am 9. Juni 1917 wurde Patient meiner Abteilung zur Diagnose und Behandlung überwiesen. Die Krankengeschichte kann ich hier kurz fassen, da sie sich eigentlich vollkommen mit dem Krankheitsbilde deckt, wie es Kyrle beschrieben hat.

In der Mitte der Oberlippe besteht ein Infiltrationsprozeß, der am Introitus narium links auf das Naseninnere, rechts auf die Ala übergreift. Eine Randentzündung fehlt völlig. Die Infiltration ist weich, wenig schmerzhaft und besteht, wie man am Rande sieht, aus hanfkorn-großen, matschen Knötchen, die sehr bald zerfallen und zu tiefgreifenden, scharfrandigen Geschwürcchen sich umbilden. Im Zentrum besteht aus der Konfluenz der kleinen Geschwürcchen ein Ulkus, das verkrustet ist und nach Ablösung der Krusten einen tiefgreifenden Substanzverlust darstellt.

In der letzten Zeit ist eine kleine Lokalisation der Affektion am rechten Nasenflügel neu aufgetreten.

Die rechte Nasenhälfte ist diffus ein wenig geschwollen und über der Ala besteht eine ca. einhellerstückgroße Infiltration, die am Rande wieder aus Knötchen besteht, die zu kleinen, seichten, scharfrandigen Geschwürcchen zerfallen sind. Die Geschwürcchen sezernieren eine gelbliche Flüssigkeit, die an ihrer Oberfläche zu einer Kruste eingetrocknet ist.

Der ganze weiche Gaumen entzündlich hellrot infiltriert, die Uvula ziemlich stark geschwollen, die vergrößerten Tonsillen durch zahlreiche zusammenfließende, kleine Geschwürcchen vollständig zerklüftet. In der Nische zwischen Uvula und Arcus palatoglossus rechts ein schmierig belegtes, gelblichgrünes, ziemlich tiefes Geschwür, das am Rande polyzyklisch mit einem nekrotischen, zerfallenden, gelben Saum progredient ist. Die Infiltration grenzt sich nach der Umgebung ziemlich scharf ab und zeigt an ihrer Oberfläche ein feinhöckriges Aussehen. Der Arcus palatopharyngeus links deutlich infiltriert, rechts ulzeriert. Das Ulkus vom gleichen Aussehen, wie das Ulkus der Uvula und als Fortsetzung des ersteren aufzufassen. Übrige Mundgebilde normal. Die Submaxillardrüsen über mandelkerngroß, nicht schmerzhaft. Ebenso die Nuchaldrüsen leicht geschwollen. Präaurikulardrüsen nicht tastbar.

Von der ehemaligen Affektion am Kapillitium nichts mehr nachweisbar, das Allgemeinbefinden des Patienten gar nicht alteriert. Temperatur normal.

Das klinische Bild der Haut und Schleimhautmanifestation war keineswegs eindeutig. Die Knötchenbildung als Primäreffloreszenz, die Weichheit des Infiltrates sowie der chronische Verlauf der Affektion ließen in erster Linie an Tuberkulose denken. Als solche wäre die Form der ulzerösen miliaren Tuberkulose in Betracht gekommen, die ja bekanntermaßen in der Regel an den Übergangsstellen von Haut in Schleimhaut und an der Schleimhaut selbst sich lokalisiert und meist bei Individuen mit offener Tuberkulose zu finden ist. Die Affektion enthält dementsprechend meistens reichlich Tuberkelbazillen, die im Ausstrich unschwer nachzuweisen sind.

An der Schleimhaut geht die ulzeröse miliare Tuberkulose meist ganz ohne periphere Entzündung einher und setzt disseminierte Herde, die oft eine periphere Progredienz und auf der entgegengesetzten Seite eine narbige Ausheilung zeigen. Machen solche Prozesse eine ausgedehnte Zerstörung, dann gehen sie fast stets mit einer beträchtlichen Tiefeninfiltration einher. Der Patient zeigte jedoch hauptsächlich an den Tonsillen und in den angrenzenden Partien der beiden Gaumenbogen einen ulzerösen Prozeß ohne Disseminierung in der Mundschleimhaut ohne Tiefeninfiltration und mit hochgradiger entzündlicher Rötung. Wenn also hier im Schleimhautbild ein gewisser Kontrast gegenüber dem Bilde einer miliaren tuberkulösen Infiltration bestanden hat, so wurden doch sowohl von der Haut als auch von der Schleimhaut Ausstrichpräparate angelegt und auf Tuberkelbazillen gefärbt. Das Resultat war ein negatives. Auch der Lungenbefund des Patienten war ein normaler und die angestellte Pirquetreaktion verlief vollkommen negativ.

In zweiter Linie ist für die Diagnose Lues in Betracht gekommen u. zw. in der framboesiformen Form. Diese Annahme hatte etwas Bestechendes in der Schleimhautaffektion, die durch ihre randständige Entzündung und den zentralen Zerfall am ehesten einer Lues entsprach. Da aber eine vorhergegangene energisch durchgeführte spezifische Therapie resultatlos verlaufen ist, wurde zur Klärung des Falles von Kollegen Prim. Mayer ein Stück aus der Uvulaulzeration exzidiert, wegen eventueller Bakterienfärbung in Alkohol fixiert und histologisch untersucht.

Die Untersuchung dieses Stückchens ergab ein mächtiges Infiltrat, das in zusammenhängenden Maßen in der subepidermoidalen Schicht liegt und bis tief ins Gewebe hineinreicht. Die Umgrenzung des Infiltrates nach abwärts ist stellenweise ziemlich scharf, jedoch ist auch das unterliegende Bindegewebe noch von zahlreichen tiefen, dicht nebeneinander gereihten, kleineren Infiltrationsinseln

durchsetzt. Das Infiltrat hat das Epithel nach außen durchbrochen und das Bindegewebe zu einem Retikulum rarefiziert. An den Randpartien der durchbrochenen Stelle, über welcher die Epidermis vollständig geschwunden oder nur zum Teil in Resten erhalten ist, ist das Rete Malpighi in Wucherung. Die Epidermis zeigt hier Degeneration in den einzelnen Zellen, ist von einzelnen Lymphozyten durchsetzt und trägt stellenweise eine dichte Ansammlung von Rundzellen in sich. (Kleine Abszesse.)

Das Infiltrat ist ein chronisches und besteht aus Rundzellen, großen protoplasmareichen, nach Pyronin sich rot färbenden Zellen vom Charakter der Plasmazellen und Epitheloidzellen. Besonders in der Randzone des massiven subepidermoidalen Infiltrates stehen Plasmazellen in dichten Zügen angeordnet, doch findet man sie auch sonst zerstreut oder zu kleinen Nestern gruppiert, hier oft mit 2—3 Kernen versehen. Im Bereich der Ulzeration fehlen Plasmazellen gänzlich. Stellenweise sind einzelne oder kleine Gruppen von Riesenzellen vom Typus der Langhansschen mit zahlreichen randgestellten Kernen vorhanden. Das ganze Infiltrat ist durchsetzt von erweiterten Gefäßen. In den tieferen Schichten, wo die einzelnen Infiltratbestände isoliert zu sehen sind, sind sie vielfach um Blutgefäße oder um Schleimdrüsen angeordnet.

Tuberkelbazillen konnten in vielen Präparaten keine gefunden werden.

Eine Färbung nach Gram ergab nur einzelne grampositive Bakterienhaufen in oberflächlichsten Schichten der Ulzeration. Stäbchen konnten keine nachgewiesen werden.

Die mikroskopische Untersuchung ergab somit ein chronisches, vielfach um Gefäße angeordnetes Infiltrat mit Epitheloid- und Riesenzellen, wahrscheinlich tuberkulöser oderluetischer Natur.

Mit Rücksicht auf den negativen Tuberkel-Bazillenbefund und auf die vollständig negativ verlaufende Pirquet-Reaktion trat die Wahrscheinlichkeit einer Tuberkulose mehr in den Hintergrund. Eine deshalb durchgeführte

Blutuntersuchung nach Wassermann hingegen verlief mit vollständiger Hemmung der Hämolyse.

Für mich war damit der Fall geklärt; es bestanden an Schleimhaut und Schleimhaut-Hautgrenze Ulzerationen, die teilweise den Charakter klein gummöser, teilweise den frambösiformer Syphilide trugen und mit positiver Wassermann-Reaktion einhergingen.

Die von Anfang an für Lues äußerst suspekte Erkrankung war durch den histologischen Befund, wie durch die positiv verlaufende Wassermannsche Reaktion und das Fehlen der Tuberkel-Bazillen als Lues anzusprechen u. zw. als frambösiforme Lues.

Den Beweis durch Nachweis von Spirochäten zu schließen, war durch die Alkoholfixierung des Exzisionsstückchens nicht mehr möglich.

Aber der Therapie kommt noch ein Stück des Beweises zu:

Der Patient wurde antiluetisch behandelt, d. h. die Haut- und Schleimhaut-Affektion wurde mit 5%igem Sublimat-Alkohol gepinselt und erstere außerdem mit Kalomelsalbe verbunden. Intern bekam der Patient Zittmann mit Jod. Gleichzeitig mit dieser Medikation wurde eine Injektionskur mit Merarsol durchgeführt.

In 16 Tagen waren Haut- und Schleimhautaffektion komplett geheilt.

Der Erfolg der Therapie spricht für die Annahme einer Lues, die durch das klinische Bild, durch die histologische Untersuchung und endlich durch die Seroreaktion immer wahrscheinlicher erschien.

Komme ich nun auf die Diagnose Kyrles zurück, der infolge von Lues negativer Untersuchungs-Resultate und infolge von bakteriologischem auf Diphtherie positivem Resultate zur Meinung kommen mußte, daß eine Hautdiphtherie vorläge, und stelle ich dem meine Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse gegenüber, so ergeben sich so gewaltige Differenzen, daß eine Erklärung hiefür zu suchen dankenswert erscheint.

Kyrle selbst muß zugeben, daß das klinische Bild

des Falles, der in diagnostischer Hinsicht gewiß große Schwierigkeiten geboten hatte, ein ganz eigentümliches war. Ihm selbst schien der Fall in erster Linie trotz negativer Anamnese luesverdächtig. Auch der histologische Befund, den Kyrle erhoben hat, sprach sehr für Lues; nennt doch Kyrle das Infiltrat im vollsten Sinne des Wortes ein Plasmom.

Die stets negativen Serum-Diagnosen und der negative Ausfall einer andernorts durchgeführten spezifischen Therapie ließen Kyrle jedoch weitere Untersuchungen anstellen, die sich natürlich in erster Linie in bakteriologischer Richtung bewegen mußten. Wieso nun in dem Wundsekret sowohl, wie auch in den tieferen Schichten des Gewebes echte Diphtherie-Bazillen nachzuweisen waren, kann allerdings nicht erklärt werden, jedoch muß bei der Gründlichkeit des genannten Autors der Befund als feststehend angenommen werden. Allerdings spricht manches gegen einen solchen Befund, und ich kann ihn im Schnitt wenigstens nicht bestätigen. Kyrle selbst hebt auch als besonders wichtiges Moment das völlige Fehlen irgendeiner Allgemeinstörung während der Zeit der Erkrankung hervor, und bezeichnet es als nicht übereinstimmend mit den sonstigen Vorkommnissen bei Diphtherie.

Den von Kyrle beobachteten 2tägigen Fieberzustand auf den Diphtherie-Prozeß zu beziehen, hält Kyrle selbst viel mehr als fraglich und meint, daß er durch eine akzidentelle Angina bedingt gewesen sei. Auch der negative Effekt der Serumtherapie steht mit der Annahme Kyrles, daß es sich um einen echten Diphtherieprozeß handle, in Widerspruch. Kyrle führt jedoch das völlige Versagen der Antitoxin-Therapie möglicherweise auf das Fehlen des Toxins im Organismus zurück und meint, daß der Patient überhaupt kein Toxin gebildet hat und infolgedessen auch der ganze Prozeß fieberlos verlaufen sei. Leider geht Kyrle auf Grund seiner, ihn voll überzeugenden tierexperimentellen Untersuchung so weit, daß er für den vorliegenden Fall eine ganz spezifische Reaktionsform der Haut auf den bakteriologischen Insult annimmt

und sich so berechtigt glaubt, ein Krankheitsbild der chronischen Hautdiphtherie aufzustellen, das von Anfang an unter ganz besonderen Erscheinungen manifest wird und nicht eine akute Diphtherie der Haut zum Vorläufer hat.

Gehen wir nun mit wenigen Worten auf die Annahme ein, die uns aus meinen Untersuchungen gerechtfertigt erscheint, d. h., daß der ganze Prozeß einluetischer ist, so ergeben sich für diese Annahme gewiß auch mancherlei Momente, die einer Erklärung bedürfen.

Was vor allem das klinische Bild anlangt, so ist es nicht ganz in den Rahmen der Lues passend, da der Prozeß, der hier zur Entwicklung gekommen ist, mit weichen, ja sogar matschen Infiltrations- und Granulationsbildungen einhergeht. Wenn uns unsere Erfahrung sagt, daß im allgemeinen lupöse Hautinfiltration für den palpierenden Finger sich als weich undluetische sich als hart erweisen, so wissen wir doch alle, daß es in dieser Hinsicht auch Ausnahmen gibt u. zw. für beide Erkrankungen. Speziell auf der Nase kann man erfahren, daß Lupusknötchen, besonders solche die auf den Alae sitzen, ungemein derb sich erweisen können und so oft Schwierigkeiten in der Diagnose bereiten, währendluetische Papeln hier sich oft recht weich antasten, so daß die Konsistenz solcher Infiltrate keinen absoluten Beweis für ihre Natur abgeben kann.

Was die Lokalisation der Affektion anlangt, so kommt es bekanntlich bei den Syphiliden der späteren Periode ziemlich häufig vor, daß sie namentlich der Oberlippe und der Nasolabial-Furche aufsitzen und progredient gegen das Naseninnere u. zw. in der Regel von der Oberlippe aus weiter kriechen und hier Ulzerationen setzen, die denen des beschriebenen Falles gleichen. Dabei treten die Epithel-Wucherungen und Granulations-Bildungen bei dieser Form der Lues oftmals so sehr in den Vordergrund, daß Epithelialkarzinome vorgetäuscht werden.

Was die Schleimhaut-Affektion anlangt, so kann darüber nur gesagt werden, daß sie zur Zeit meiner Beob-

achtung derartig luesähnlich war, daß man, hätte sie allein bestanden, überhaupt an keinen anderen Prozeß gedacht hätte. Schwierig für die Diagnose waren ja hauptsächlich die Erscheinungen an der Haut.

Und nun zu den eigentümlichen Beobachtungen der früheren Zeit, in welcher Patient eine negative Serum-Reaktion gegeben hat und ohne Effekt mehrfach antiluetisch behandelt worden ist.

Es kommt bekanntermaßen nicht zu selten vor, daß eine manifeste Lues eine Wassermann negative Sero-Reaktion gibt. Wir müssen mit diesen Tatsachen rechnen und wollen uns hier nicht auf theoretische Erwägungen einlassen. Jedenfalls müssen wir aus unseren Erfahrungen über die Wassermann-Reaktion, das eine festhalten, daß uns diese Reaktion bloß ein Symptom aufdeckt, das jederzeit gelegentlich auch fehlen kann.

Es wäre mit dieser Annahme auch erklärlich, warum solche Patienten auf die spezifische Therapie nicht reagieren. Wir wissen aber, daß es auch Luesfälle gibt, bei denen trotz positiver Wassermann-Reaktion ein Effekt der spezifischen Therapie ausbleibt. Es sind das speziell häufig Patienten, die Ulzerationen der Haut in der Nähe der Leibesöffnungen aufweisen, wo also Haut in Schleimhaut übergeht. Solche Fälle ergeben oftmals nach vielwöchentlicher spezifischer Behandlung keinen Heileffekt, zeigen aber dann bei trotzdem fortgesetzter antiluetischer Therapie nach längerer Zeit ein oft ungemein rasches Schwinden der Symptome. Bis nun war uns das für die Quecksilber- und Jod-Therapie bekannt. Für die Salvarsan-Therapie bestehen meines Wissens ähnliche Beobachtungen nicht, dürften aber an Hand des hier mitgeteilten Falles möglich sein.

Ziehen wir nun kurz den Schluß aus Kyrles und meinen Beobachtungen und Erwägungen, so müssen wir sagen, daß das Bild der chronischen Diphtherie der Haut, das uns Kyrle entworfen hat, nicht als absolut sicher in unseren Formenschatz der Hautkrankheiten auf-

zunehmen ist, sondern daß für diesen Fall auch eine andere Erklärung möglich ist, die histologisch wie serologisch begründet erscheint. Das klinische Bild des Kyrleschen Falles (vielleicht schwieriger diagnostizierbar) ist auch ganz gut mit seltenen Formen der Syphilis in Einklang zu bringen. Zumindest — nimmt man schon die Diphtherie, durch den bakteriologischen Befund gegeben, als feststehend an — sind nicht alle von Kyrle beschriebenen Symptome auf die Diphtherie allein zu beziehen, sondern vielfach durch eine gleichzeitig bestehende Syphilis bedingt. —

Nachtrag.

Am 7. April 1918 hat sich Patient zufällig zur Untersuchung vorgestellt. Die Haut- und Schleimhaut-Affektion blieb abgeheilt. Neue Manifestationen der Lues sind nicht vorhanden. Die Serum-Reaktion nach Wassermann ist jetzt negativ verlaufen.