

Zapalenie opryszczkowe skóry – trudności diagnostyczne na podstawie prezentacji przypadków własnych

Dermatitis herpetiformis – diagnostic difficulties based on the presentation of own cases

Katarzyna Łoza, Dorota Mączyńska-Karcz, Aleksandra Wieczorek, Dominika Pyrka, Emilia Łojewska

Oddział Dermatologii Dorosłych Centrum Dermatologii Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie

Przeegl Dermatol 2014, 101,
DOI: 10.5114/dr.2014.41072

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

autoimmunologiczna choroba pęcherzowa, celiakia, enteropatia glutnozależna, gliadyna, transglutaminazy, dapson, dieta bezglutenowa.

KEY WORDS:

autoimmune bullous disease, celiac disease, gluten-sensitive enteropathy, gliadin, transglutaminases, dapsone, gluten-free diet.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Dorota Mączyńska-Karcz
Oddział Dermatologii Dorosłych
Centrum Dermatologii
Międzyleski Szpital
Specjalistyczny
ul. Bursztynowa 2,
04-749 Warszawa
e-mail: maczynska.dorota@interia.pl

Wprowadzenie. Zapalenie opryszczkowe skóry (choroba Duhringa) jest pęcherzową podnaskórkową chorobą autoimmunologiczną. Charakteryzuje się występowaniem swędzących polimorficznych wykwitów skórnych, którym towarzyszy enteropatia glutnozależna, na ogół klinicznie bezobjawowa. Etiopatogeneza schorzenia wiąże się z obecnością przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej i naskórkowej. Podstawą rozpoznania jest badanie immunopatologiczne bezpośrednie. Przewlekłe stosowanie sulfonów skutecznie łagodzi objawy skórne.

Cel pracy. Przedstawienie 3 przypadków choroby Duhringa oraz zwrócenie uwagi na trudności spotykane przy ocenie obrazu klinicznego, diagnostykę i leczenie, a także monitorowanie bezpieczeństwa terapii.

Opis przypadków. *Przypadek 1.*: 37-letni pacjent. W wywiadzie pierwsze zmiany skórne od roku. Chory dotychczas leczony ogólnie preparatami przeciwhistaminowymi oraz miejscowymi glikokortykosteroidami, jednak bez poprawy. Rozpoznanie *dermatitis herpetiformis* ustalono na podstawie badania immunopatologicznego. Pacjent był leczony dietą bezglutenową i dapsonem w dawce 100 mg/dobę; uzyskano poprawę. *Przypadek 2.*: 62-letni pacjent, u którego pierwsze swędzące grudki pojawiły się w październiku 2012 roku. Chory był leczony lekami przeciwhistaminowymi oraz miejscowo glikokortykosteroidami, jednak bez poprawy. W badaniach laboratoryjnych z odchyień stwierdzono zwiększone stężenie IgE i trójglicerydów. Wyniki badań histopatologicznego i immunologicznego potwierdziły rozpoznanie choroby Duhringa. Pacjenta leczono dietą bezglutenową i dapsonem w dawce 150 mg/dobę i uzyskano poprawę. *Przypadek 3.*: 58-letni pacjent. Pierwsze zmiany o typowej morfologii pojawiły się około 2 lat temu. Chory był leczony ambulatoryjnie lekami przeciwhistaminowymi oraz miejscowymi glikokortykosteroidami, jednak bez poprawy. W badaniach dodatkowych potwierdzono rozpoznanie *dermatitis herpetiformis*. Włączenie terapii dietą bezglutenową i dapsonem w dawce 100 mg/dobę spowodowało ustąpienie zmian.

Wnioski. Przedstawione przypadki ilustrują trudności diagnostyczne w chorobie Duhringa, rozpoznawanej przez długi czas, pomimo braku poprawy po leczeniu lekami przeciwhistaminowymi i miejscowymi glikokortykosteroidami, jako zmiany wypryskowe. Wielopostaciowość zmian nie zawsze jest widoczna na wszystkich etapach choroby, co może powodować trudności diagnostyczne.

ABSTRACT

Introduction. Dermatitis herpetiformis (Dühring disease) is an autoimmune blistering subepidermal dermatosis characterized by pruritic polymorphic skin eruption accompanied by a clinically asymptomatic gluten-sensitive enteropathy. The etiopathogenesis of the disease is associated with the presence of antibodies against tissue and epidermal transglutaminase. Diagnosis is based on direct immunopathological examination in which granular IgA deposits on the top of dermal papillae are detected. Sulfones are effective in the therapy of skin changes.

Objective. The aim of the study is to present difficulties in evaluation of clinical picture, diagnosis and treatment, and monitoring the safety of the therapy in Dühring disease on the basis of three own cases.

Case report. Case 1. 37-year-old patient. Itchy skin lesions occurred in mid-2012 and have been treated until now with antihistamines and local corticosteroids without improvement. The diagnosis of dermatitis herpetiformis was established on the basis of direct immunopathology test. Treated with gluten-free diet and dapsone 100 mg/day with improvement. Case 2. 62-year-old patient, in whom the first itchy eruption appeared in October 2012. Treated with antihistamines and topical corticosteroids without improvement. In laboratory examinations elevated level of IgE and triglycerides was found. Histopathological and immunological examinations confirmed the diagnosis of dermatitis herpetiformis. Treated with gluten-free diet and dapsone 150 mg/day with improvement. Case 3. 58-year-old patient. The first changes of typical morphology appeared about 2 years ago. The patient was treated with antihistamines and corticosteroids without improvement. Laboratory tests confirmed the diagnosis of Dühring disease. The introduction of gluten-free diet and dapsone 100 mg/day caused regression of skin changes.

Conclusions. Our cases, treated for a long time as eczematous changes, despite the lack of improvement after treatment with antihistamines and local corticosteroids, illustrate the diagnostic difficulties in dermatitis herpetiformis. It should be emphasized that polymorphic changes are not always visible in all stages of the disease, which can cause difficulties in the diagnosis.

WPROWADZENIE

Zapalenie opryszczkowe skóry (*dermatitis herpetiformis* – DH), opisane po raz pierwszy przez Louisa Adolphusa Dühringa w 1884 roku [1], należy do autoimmunologicznych podnaskórkowych chorób pęcherzowych, z dodatnią korelacją z układem HLA, szczególnie HLA-B8, A1, DR3 i DQ2 [2, 3]. Choroba występuje z częstością 10/100 000 [3]. Wiadomo, że dotyczy ona przede wszystkim osób rasy białej, a u rasy czarnej i żółtej spotyka się ją sporadycznie. W Europie występuje najczęściej w Finlandii, natomiast najrzadziej we Francji. Zapalenie opryszczkowe skóry może się pojawić w każdym wieku, jednak najczęściej rozpoznaje się je między 30. a 40. rokiem życia. Częściej dotyczy mężczyzn (stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 3 : 2). Opryszczkowe zapalenie skóry cechuje

się wieloletnim przebiegiem, z okresami remisji i nawrotów. Zmiany skórne mogą się utrzymywać nawet w ciągu całego życia. Zauważono, że nawroty częściej występują podczas chorób przebiegających z gorączką, miesiączką, a także w okresie przyjmowania doustnych leków antykoncepcyjnych [4].

Etiopatogeneza DH nie jest w pełni poznana, najprawdopodobniej choroba ma podłoże autoimmunologiczne. U pacjentów obserwuje się, podobnie jak w celiakii (ang. *coeliac disease* – CD), nietolerancję glutenu, czego potwierdzeniem jest ustępowanie zarówno zmian skórnych, jak i jelitowych pod wpływem diety bezglutenowej. Z danych z piśmiennictwa wynika, że chlorowce, szczególnie jod zawarty w lekach i pokarmach (np. sól jodowana, ryby morskie, groch, wiśnie, pomarańcze) oraz występujący w powietrzu (okolice nadmorskie) może indukować bądź pogarszać zmi-

ny skórne, w związku z tym w przeszłości wykorzystywano próbę z jodem w celach diagnostycznych. Po podaniu doustnym 0,5–1,0 jodku potasu obserwowano w ciągu doby zarówno zaostrzenie zmian skórnych z wysiewem nowych pęcherzyków, jak i burzliwe reakcje z wybitnym nasileniem zmian oraz silnym uczuciem pieczenia skóry [4, 5]. Zapalenie opryszczkowe skóry jest obecnie uznawane za zespół skórno-jelitowy, często opisywany jako skórna manifestacja CD, której markerem są przeciwciała w klasie IgA skierowane przeciwko *endomysium* mięśni gładkich (IgA-EmA) oraz transglutaminazie tkankowej.

Wykrycie w 1983 roku przez Chorzelskiego i wsp. [6, 7] nowego przeciwciała klasy IgA skierowanego przeciwko *endomysium* mięśni gładkich stało się wielkim przełomem w rozpoznawaniu i leczeniu DH. Nowo wykryte przeciwciała, nazwane IgA-EmA, okazało się swoistym markerem enteropatii glutenezależnej, występującym zarówno w CD, jak i w chorobie Dühringa. Jego obecność ściśle koreluje z zanikiem kosmków jelitowych i dlatego jest ono wykrywane we wszystkich przypadkach CD w okresie ostrym, stopniowo zanika pod wpływem diety bezglutenowej i pojawia się ponownie w trakcie prowokacji glutenem [8, 9]. Dodatkowo na podstawie licznych obserwacji stwierdzono, że czułość i swoistość IgA-EmA są wyższe niż przeciwciał przeciwgliadynowych (ang. *anti gliadin antibodies* – AGA) i przeciwretikulinowych (ang. *antireticulin antibodies* – ARA). Swoistym antygenem dla tych przeciwciał jest transglutaminaza (ang. *transglutaminase* – TG) – enzym, którego ekspresja jest wzmożona w przebiegu różnych stanów zapalnych. Jednym z substratów dla tego enzymu w tkance łącznej jest gliadyna – składnik glutenu (w naskórku substratem jest prefilagryna, która tworzy otoczki keratynocytów) [3]. Coraz częściej poruszana jest rola transglutaminazy tkankowej (ang. *tissue transglutaminase* – tTG) i transglutaminazy naskórkowej (ang. *epidermal transglutaminase* – eTG) jako autoantygenów w DH oraz ich znaczenie w procesach różnicowania keratynocytów i stabilizacji połączenia skórno-naskórkowego (ang. *dermal-epidermal junction* – DEJ) w brodawkach skórnych [8].

Transglutaminaza naskórkowa jest naskórkowym enzymem homologicznym, ale nie identycznym z tTG [3]. Wyniki badań dotyczących roli eTG w patogenezie DH wykazały, że enzym ten katalizuje, zależną od jonów wapnia, reakcję tworzenia kowalencyjnych wiązań γ -glutamylolizynowych [9, 10]. Przy udziale eTG zachodzą procesy różnicowania keratynocytów oraz stabilizacji DEJ w brodawkach skórnych. Wiadomo także, że transglutaminaza bierze udział w molekularnych reakcjach krzyżowych wiązań z kolagenem typu VII obecnym w DEJ, który tworzy włókna zakotwiczące. Wykazano również istotną rolę transglutaminaz w stabilizowaniu błony podstawnej, macierzy zewnątrzkomórkowej, sieci włókien kolagenowych oraz połą-

czeń z fibronektyną. W procesie tym następuje także aktywacja mastocytów i neutrofilów, które po przejściu przez ściany naczyń, przy udziale cząsteczek adhezyjnych, wydzielają specyficzne proteazy mające zdolność trawienia wielu białek błony podstawnej. Metaloproteinazy macierzy, uwalniane przez komórki nacieku zapalnego oraz keratynocyty, powodują w konsekwencji powstawanie pęcherzy [11].

Pacjenci z DH wytwarzają dwa rodzaje przeciwciał w klasie IgA skierowanych przeciwko eTG. Jedno z nich wiąże się wybiórczo z tym enzymem, drugie, wykazujące reakcje krzyżowe z tTG, ma mniejsze powinowactwo do odmiany naskórkowej i jest stwierdzane u pacjentów z chorobą trzewną bez schorzenia skóry [2, 3, 12]. Dodatkowo eTG razem z ziarnistymi złogami IgA lokalizuje się w brodawkach skórnych (głównie w skórze niezmienionej, również w okresie remisji). W obrębie aktywnych zmian złogi IgA mogą być niewykrywalne, gdyż ulegają fagocytozie i odtransportowaniu przez leukocyty wielojądrzaste tworzące w brodawkach skórnych tzw. mikroropnie Pierrarda. Na skutek obrzęku i stanu zapalnego mikroropnie są szybko przekształcane w mikropęcherzyki, które łącząc się, tworzą większe pęcherze podnaskórkowe [11]. Rozwój nacieku złożonego z komórek wielojądrzastych poprzedza wczesna akumulacja w skórze limfocytów o profilu CD4+, wydzielających głównie interferon- γ (IFN- γ), czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor* α – TNF- α) i interleukinę 2 (IL-2), zwiększona produkcja IL-4, IL-5 oraz zwiększona ekspresja cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna, a także IL-8 w warstwie podstawnej naskórka, która jest silnym chemoatraktantem dla neutrofilów [13, 14].

Uważa się, że gluten może bezpośrednio działać toksycznie na błonę śluzową jelita cienkiego. Jest on frakcją białek obecną w nasionach zbóż – gliadynie (pochodzącej z pszenicy), sekalinie (z żyta) oraz hordeinie (z jęczmienia). Fragmentem glutenu odpowiedzialnym za aktywację układu immunologicznego jest polipeptyd złożony z 33 aminokwasów, w tym glutaminy i proliny, oporny na działanie soku żołądkowego i wszystkich enzymów proteolitycznych. W aktywnej postaci choroby trzewnej enzym ten jest transportowany przez komórki nabłonkowe do blaszki właściwej, a następnie poddawany działaniu enzymu zlokalizowanego podnabłonkowo – tTG. Rola tego ważnego w patogenezie CD enzymu polega na deaminacji dodatnio naładowanej glutaminy do ujemnie naładowanego kwasu glutaminowego, co znacznie ułatwia łączenie polipeptydu z rowkiem wiążącym antygen cząsteczki HLA-DQ2 lub D8. Nowo powstały kompleks jest następnie prezentowany w blaszce właściwej limfocytom pomocniczym CD4+. Ich aktywacja prowadzi do wytwarzania cytokin – IFN- γ , IL-2, IL-4 i TNF- α – stymulujących reakcję zapalną prowadzącą

do zaniku kosmków błony śluzowej jelita cienkiego. W CD obserwuje się również odpowiedź typu humoralnego. Limfocyty B wytwarzają przeciwciała przeciwko gliadynie i tTG. Nie wiadomo, czy przeciwciała te odgrywają rolę w uszkodzeniu kosmków [15]. Nieprzestrzeganie diety bezglutenowej może wyzwoić u pacjentów z CD objawy DH.

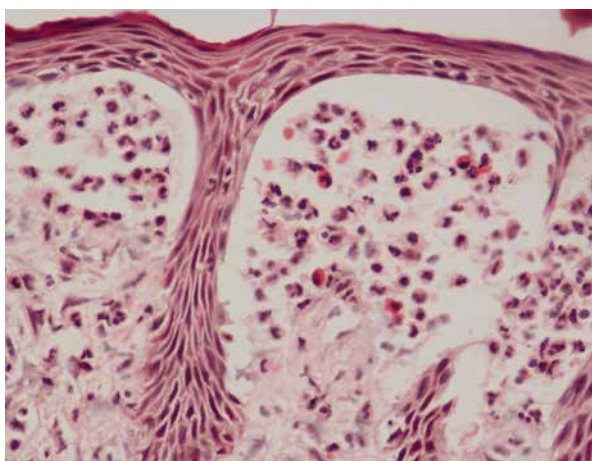
CEL PRACY

Przedstawienie 3 przypadków choroby Duhringa z uwagi na trudności związane z oceną obrazu klinicznego, diagnostyką i leczeniem oraz monitorowaniem bezpieczeństwa terapii.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

Pacjent, lat 37, rolnik, przyjęty na Oddział Dermatologii Dorosłych Międzyzleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie z powodu utrzymujących się od roku rozsianych, silnie swędzących zmian skórnych, leczonych ambulatoryjnie preparatami przeciwhistaminowymi i miejscowo glikokortykosteroidami przez 6 miesięcy, jednak bez poprawy. W wywiadzie stwierdzono chorobę refluksową przełyku leczoną inhibitrami pompy protonowej i alergiczny nieżyt nosa (dodatnie testy PRIC dla alergenu pszenicy, żyta i roztoczy). W chwili przyjęcia na oddział zwracały uwagę występujące symetrycznie zmiany rumieniowo-grudkowe, którym towarzyszyły wydrapania i płytkie nadżerki, najbardziej nasilone na łokciach, kolanach oraz na dolnej części tułowia, z zajęciem skóry owłosionej głowy. Błony śluzowe i paznokcie



Rycina 1. Badanie histopatologiczne. Naskórek lekko przerosły, z hiperkeratozą, zwłaszcza mieszkową. Brodawki skórne poszerzone, wypełnione naciekiem złożonym z neutrofilów

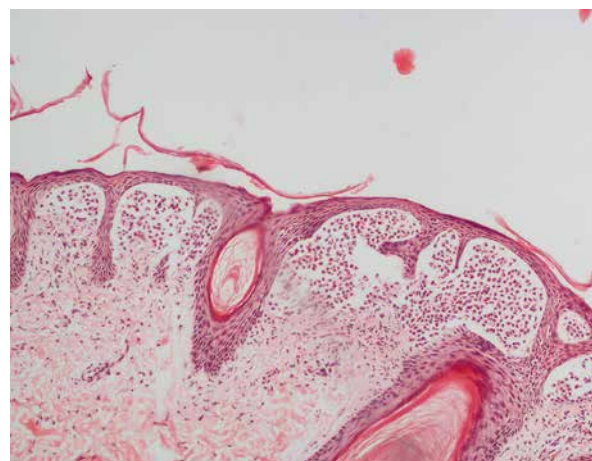
Figure 1. Histopathology: epidermis lightly topped with hyperkeratosis, especially follicular. Dilated dermal papillae filled with infiltrate composed of neutrophils and eosinophils

były wolne od zmian. W obrębie łokci obserwowano dyskretne, pojedyncze pęcherzyki. W badaniach laboratoryjnych wykazano zwiększone stężenie IgE – 352,7 IU/ml (norma: 0,0–100,0 IU/ml). Pozostałe parametry biochemiczne krwi i moczu dotyczące wydolności wątroby, nerek, gospodarki węglowodanowej i lipidowej były prawidłowe.

W badaniu immunopatologicznym metodą immunofluorescencji pośredniej (ang. *indirect immunofluorescence* – IIF) wykazano na przełyku małą obecność w surowicy przeciwciał IgA-EmA w mianie 5. W badaniu tkankowym (ang. *direct immunofluorescence* – DIF) ziarniste złoży w klasie IgA(+++) z domieszką IgG(+) w brodawkach skórnych. W badaniu histopatologicznym (ryc. 1. i 2.) obserwowano naskórek lekko przerosły z hiperkeratozą, zwłaszcza mieszkową. Brodawki skórne były poszerzone, wypełnione naciekiem złożonym z neutrofilów i eozynofilów, z widocznym początkiem tworzenia się pęcherza podnaskórkowego na ich szczycie. Stężenie dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej we krwi wynosiło 16,60 IU/g Hb (norma: 16,43 ± 4,53 IU/g Hb). Po badaniach potwierdzających rozpoznanie choroby Duhringa wdrożono leczenie dietą bezglutenową i dapsonem w dawce początkowej 150 mg/dobę. Po kilku dniach zaobserwowano ustąpienie świądu. Stwierdzono dobrą tolerancję terapii i niepojawianie się nowych zmian od 3 miesięcy. Pacjent kontynuuje leczenie, a poziom methemoglobiny nie przekracza 2%

Przypadek 2.

Pacjent 62-letni został przyjęty na Oddział Dermatologii Dorosłych w celu rozpoznania i leczenia rozsianych zmian rumieniowo-grudkowo-nadżer-



Rycina 2. Badanie histopatologiczne. Widoczny początek tworzenia się pęcherza podnaskórkowego na szczycie brodawek skórnych

Figure 2. Histopathology. Beginning of bullae formation on the top of dermal papillae

kowych z tendencją do tworzenia pęcherzyków na obwodzie ognisk. Zmiany skórne utrzymywały się od października 2012 roku. Nie obserwowano poprawy pomimo leczenia (w trybie ambulatoryjnym) preparatami przeciwhistaminowymi (lewocetyryzyna) i maściami glikokortykosteroidowymi (propionian klobetazolu). W wywiadzie stwierdzono przewlekłą białaczkę limfatyczną w remisji od 3 lat leczoną chemioterapią, zmiany zwyrodnieniowe stawów kolanowych, przerost gruczołu krokowego oraz skrzywienie przegrody nosa. W dniu przyjęcia na oddział (ryc. 3.) w obrębie skóry kończyn, pośladków, kolan zwracały uwagę stosunkowo dobrze odgraniczone od skóry zdrowej wykwit rumieniowo-grudkowo-nadżerkowe z tendencją do tworzenia się pęcherzyków na obwodzie ognisk, które miejscami przybierały kształt opryszczkowaty. Podobne wykwit pokryte żółtymi strupkami obserwowano na skórze głowy i w mniejszym stopniu na twarzy. Błony śluzowe i paznokcie były wolne od zmian. Wykwit towarzyszył silny świąd.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zwiększone stężenie IgE - 143,7 IU/ml (norma: 0,0-100,0), trójglicerydy 2,1 mmol/l (norma: 0,0-1,7). W rozmazie odsetkowym krwinek białych stwierdzono: granulocyty o jądrze pałeczkowatym 1% (norma: 2,0-6,0), segmenty 43% (norma: 45,0-65,0), eozynofile 7,0% (norma: 0,0-5,0), limfocyty 41% (norma: 20,0-45,0), monocyty 8,0% (norma: 2,0-8,0). Pozostałe parametry biochemiczne krwi i moczu dotyczące wydolności wątroby, nerek, gospodarki węglowodanowej i lipidowej były prawidłowe.

W badaniu metodą IIF wykazano w surowicy obecność przeciwciał IgA-EmA, w mianie 80, a w badaniu tkankowym bezpośrednim (DIF) wylinka z otoczenia zmian - ziarniste złogi IgA(+++)



Rycina 3. Zmiany grudkowe oraz wydrapania na tułowie i kończynach u 62-letniego pacjenta (nr 2) z chorobą Dühringa
Figure 3. Papular skin lesions and scratches on the trunk and extremities in 62-year-old patient (no. 2) with Dühring disease

i IgG(++) w brodawkach skórnych. Stężenie dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej w surowicy wynosiło 17,62 IU/g Hb (norma: 16,43 ± 4,53 IU/g Hb).

Po badaniach potwierdzających rozpoznanie DH wdrożono leczenie dapsonem w dawce 150 mg i uzyskano w ciągu kilku dni ustąpienie świądu i stopniową redukcję zmian skórnych. Pacjent pod kontrolą poradni dermatologicznej od 4 miesięcy kontynuuje terapię sulfonami w dawce stopniowo redukowanej oraz dietę bezglutenową. Poziom methemoglobiny nie przekracza 3%.

Przypadek 3.

Pacjent 58-letni został przyjęty na Oddział Dermatologii Dorosłych z powodu utrzymujących się od 2 lat zmian skórnych, głównie w okolicy łokci, kolan, pośladków oraz na owłosionej skórze głowy. Był leczony w trybie ambulatoryjnym preparatami przeciwhistaminowymi i maściami glikokortykosteroidowymi z krótkotrwałą poprawą. W wywiadzie stwierdzono nadciśnienie tętnicze. W dniu przyjęcia na oddział (ryc. 4. i 5.) zaobserwowano zmiany grudkowe, pęcherzykowo-grudkowe i nadżerkowe, którym towarzyszył świąd, zlokalizowane na skórze owłosionej głowy, wyprostnej części przedramion, kończynach dolnych, tułowie i pośladkach. Błony śluzowe i paznokcie były wolne od zmian. Wykwit towarzyszył silny świąd. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zwiększone stężenie IgE - 101,70 IU/ml (norma: 0,0-100,0), cholesterolu całkowitego - 5,1 mmol/l (norma: 0,0-1,7). Pozostałe parametry biochemiczne krwi i moczu dotyczące wydolności wątroby, nerek, gospodarki węglowodanowej i lipidowej były prawidłowe.

Za pomocą badania metodą IIF wykazano w surowicy obecność przeciwciał IgA-EmA w mianie 5 na



Rycina 4. Zmiany grudkowe i wydrapania na tułowie i kończynach u 58-letniego mężczyzny (nr 3) z opryszczkowatym zapaleniem skóry
Figure 4. Papular skin lesions and scratches on the trunk and extremities in 58-year-old patient (no. 3) with dermatitis herpetiformis

przełyku małpy oraz dodatkowo przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe o niezidentyfikowanej swoistości w mianie 160. W badaniu tkankowym stwierdzono ziarniste złoże IgA(+++) i IgG(++). Stężenie dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej wynosiło 17,42 IU/g Hb (norma: 16,43 ± 4,53 IU/g Hb).

Pacjent początkowo był leczony dietą bezglutenową i silnymi glikokortykosteroidami miejscowo. Stwierdzono niewielką redukcję świądu. Po uzyskaniu wyników badań potwierdzających rozpoznanie DH wdrożono leczenie dapsonem w dawce 100 mg/dobę, które było dobrze tolerowane. Po miesiącu terapii nie pojawiły się nowe zmiany. Pacjent pozostaje pod obserwacją ambulatoryjną od 4 miesięcy, kontynuuje leczenie sulfonami w dawce stopniowo redukowanej oraz dietę bezglutenową. Poziom methemoglobiny nie przekracza 2%.

OMÓWIENIE

Prawidłowe rozpoznanie DH niejednokrotnie sprawia trudności, prawdopodobnie ze względu na jego rzadkie występowanie oraz wielopostaciowy obraz kliniczny, który może przypominać wiele innych schorzeń dermatologicznych. Choroba Dühringa wymaga różnicowania z innymi schorzeniami z kręgu chorób pęcherzowych, takimi jak opryszczkowata odmiana pęcherzycy zwykłej i liściastej, pęcherzyca IgA w typach *subcorneal pustular dermatosis* i *intraepidermal neutrophilic*, dermatozy z kręgu pemfigoidu pęcherzowego (ang. *bullous pemphigoid* - BP), liniowa IgA dermatoza pęcherzowa u dorosłych i dzieci, dermatozy z kręgu nabytego pęcherzowego oddzielania się naskórka. O rozpoznaniu DH rozstrzyga wynik bezpośredniego badania immunopatologicznego, w którym stwierdza się charakterystyczne ziarniste złoże IgA w brodawkach skórnych. Najczęściej DH jest mylone, podobnie jak to było w przedstawionych przypadkach, ze zmianami wypryskowymi i atopowym zapaleniem skóry, w których w odróżnieniu od DH leczenie preparatami przeciwhistaminowymi, miejscowymi glikokortykosteroidami oraz emolientami przynosi poprawę w zakresie zmian skórnych i odczuwanego świądu. Badanie zeszkobin pod mikroskopem, wywiad epidemiologiczny, nasilony świąd w godzinach wieczornych, zmniejszający się w ciągu dnia może pomóc w różnicowaniu ze świerzbem. W diagnostyce trzeba również wykluczyć przejściową dermatozę akantolityczną i chorobę Sneddon-Wilkinsona. Kłopoty mogą sprawić również świąd skóry psychogeny, neurogeny, starczy i świąd w chorobach metabolicznych. Nie będzie jednak błędem, gdy rozpoznanie DH rozważy się u każdego chorego ze swędzącą, rozsiałą, symetrycznie umiejscowioną osutką z tendencją do przewlekania się. Uważne analizy danych kli-



Rycina 5. Pacjent nr 3. Wydrapania na przedramionach
Figure 5. Patients no. 3. Scratches on the forearms

nicznych wraz z badaniami pracownianymi powinny umożliwić ustalenie prawidłowego rozpoznania [15].

Wyróżnia się kilka odmian choroby Dühringa: rumieniową, pęcherzykową, pęcherzową, krostkową, grudkową i wielopostaciową. Należy jednak podkreślić, że mogą one współistnieć ze sobą [1]. W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić zmiany krwotoczne na dłoniach i stopach. Odmiana Cottinga jest ograniczona do kolan i łokci [3].

Tradycyjnie przyjmuje się, że wykwitami charakterystycznymi dla DH są pęcherzyki na rumieniowo-pokrzywkowatej podstawie, często zgrupowane w układzie opryszczkowatym. Pęcherzyki widuje się jednak rzadko, częstsze są grudki z drobnymi nadżerkami na szczycie z powodu drapania spowodowanego intensywnym świądem [16]. Ponadto mogą występować rumienie, zmiany pokrzywkowate, a nawet pęcherze. Typowe są również przechłostki i przebarwienia pozapalne [17]. Zmiany skórne rozmieszczone są symetrycznie, zajmują łokcie, przedramiona po stronie wyprostnej, kolana, okolice krzyżową, pośladki, skórę owłosioną głowy, twarz i łopatki. Wykwity mogą występować także na czerwieni wargowej, a u 1-10% chorych na błonach śluzowych jamy ustnej, zwłaszcza policzków. Są to zwykle drobne owrzodzenia, którym towarzyszy uczucie suchości i pieczenia w jamie ustnej [4].

Charakterystycznymi objawami podmiotowymi u pacjentów z DH są świąd i uczucie pieczenia skóry, niewspółmiernie duże w stosunku do nasilenia zmian chorobowych. Świąd może poprzedzać o 8-12 godzin pojawienie się nowych wykwitów. Stan ogólny chorych jest dobry [3]. U niektórych pacjentów z DH mogą występować objawy żołądkowo-jelitowe, co jest wynikiem zmian morfologicznych w jelitach, w których obok prawidłowej błony śluzowej znajdują się ogniska zmienionych kosmków jelitowych (może dochodzić do ich spłaszczenia, poszerzenia

oraz wzrostu liczby komórek okładzinowych). Prawidłowe odcinki błony śluzowej mogą funkcjonować normalnie. W tych przypadkach warto rozważyć biopsję jelita cienkiego (dwunastnicy), którą najlepiej przeprowadzić w trakcie gastroduodenoskopii [16]. U 4–38% pacjentów obserwuje się objawy złego wchłaniania, zwykle w postaci biegunki tłuszczowej. Wyniki badań biochemicznych wykazują w tych przypadkach zaburzone wchłanianie tłuszczów, D-ksylozy, laktozy, glukozy, żelaza, kwasu foliowego i witaminy B₁₂ [4]. W 1974 roku Weinstein [18] wprowadził pojęcie „celiakii utajonej”, które oznacza, że zmiany patologiczne kosmków pojawiają się u chorych na DH z prawidłową śluzówką jelita po 1–30 tygodniach intensywnego obciążenia glutenem, a następnie błona śluzowa ulega odbudowie po 16 tygodniach od powrotu do wcześniejszej diety.

Rozpoznanie DH ustala się na podstawie obrazu klinicznego, badania immunopatologicznego bezpośredniego i badania metodą IIF, testów immunoenzymatycznych oraz badania histopatologicznego. Bezpośrednie badanie tkankowe jest metodą z wyboru. Biopsje do badania immunopatologicznego powinny być pobierane z klinicznie niezmiętej skóry pośladka i powtarzane w razie uzyskania ujemnego wyniku. W przypadku braku zmian w okolicy pośladków możliwe jest pobranie biopsji z innej okolicy. Można wyróżnić trzy podstawowe typy złogów IgA: ziarniste na szczytach brodawek, ziarniste wzdłuż granicy skórno-naskórkowej i ziarnisto-włókienkowe (lub krócej włókienkowe) na szczytach brodawek. Złogi składowej C3 dopełniacza, o morfologii takiej jak złogów IgA, można wykryć u 2/3 chorych, natomiast złogi IgM (częściej) i IgG (rzadziej) mogą towarzyszyć złogom IgA.

W surowicy chorych na DH obecne są przeciwciała przeciwendomysialne, AGA, ARA oraz przeciwciała IgA przeciwko tTG i eTG wykrywane metodą ELISA. Test na przeciwciała IgA przeciwko tTG, którego czułość i swoistość w DH sięga 90%, może być również wykorzystany do kontrolowania diety bezglutenowej [16]. Pojawiają się coraz liczniejsze doniesienia na temat skuteczności oznaczania przeciwciał przeciwko eTG, których czułość i swoistość dorównuje przeciwiłom przeciwko tTG, a przez niektóre ośrodki oceniane są one nawet jako bardziej swoiste. Przeciwciała przeciwko *endomysium* mięśni gładkich należą prawie wyłącznie do klasy IgA (IgA-EmA), czasami zdarzają się w klasie IgG, a w wyjątkowych przypadkach w klasie IgM. Według danych producentów zestawów diagnostycznych test z przeciwiłami IgA jest dodatni u 70–80% chorych na DH i charakteryzuje się wysoką specyficznością, przekraczającą 95%. Dane doświadczalne z piśmiennictwa są jednak mniej optymistyczne [16]. Można go wykorzystać do kontrolowania leczenia i jego modyfikacji

w układzie dieta bezglutenowa/dapson. Wydaje się, że oznaczanie przeciwciał przeciwretikulinowych IgA i IgG z powodu niskiej czułości i specyficzności testu jest mniej wartościowe. Przeciwciała przeciwgliadynowe są dodatnie u około 65% chorych na DH, a ponadto można je wykryć w licznych chorobach, które nie są uważane za glutenezależne, szczególnie w chorobie Leśniowskiego-Crohna [16].

W badaniu histopatologicznym u pacjentów z DH stwierdza się pęcherze podnaskórkowe z mikroropniami w otaczających brodawkach skórnych. Najważniejszą komórką zapalną jest neutrofil, chociaż obserwuje się również eozynofile [3]. Istotne dla diagnostyki jest miejsce pobrania wycinka i czas utrzymywania się badanego wykwit. Klinicznie widoczny, ukształtowany pęcherzyk może dać niecharakterystyczny obraz mikroskopowy dużego podnaskórkowego pęcherza, co przypomina obraz widywany w innych podnaskórkowych chorobach pęcherzowych. Z kolei dłużej trwający wykwit może dać obraz regenerującego śródskórnego pęcherza. Pożądane jest, aby do badania histopatologicznego pobierać materiał z granicznej okolicy, obejmującej rumieniowo lub pokrzywkowo zmienione, najbliższe otoczenie świeżego, trwającego krócej niż dobę wykwit ewoluującego w kierunku pęcherzyka [16]. Chociaż mikroropnie sugerują rozpoznanie DH, mogą być obserwowane w innych podnaskórkowych chorobach pęcherzowych, szczególnie w linijnej IgA dermatozie, pemfigoidzie anty-p200, nabytym pęcherzowym oddzieleniu się naskórka i pęcherzowym toczniu rumieniowatym układowym.

Opryszczkowate zapalenie skóry nierzadko współistnieje z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, najczęściej z chorobami tarczycy. U 20% chorych na DH występują przeciwciała przeciwtarczycowe. Często tej chorobie towarzyszą zaburzenia funkcji żołądka, takie jak achlorhydria lub hipochlorhydria, w których stwierdza się wysoki poziom przeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym żołądka. Do schorzeń autoimmunologicznych, które mogą współistnieć z DH, należą ponadto: cukrzyca insulinozależna, niedokrwistość złośliwa, choroba Addisona, choroby tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty, zespół Sjögrena). Opisane są korelacje z sarkoidozą, bielactwem, łysieniem plackowatym, twardziną oraz atopowym zapaleniem skóry [4]. Stwierdza się większą niż w populacji ogólnej skłonność do występowania pewnych nowotworów złośliwych. Niebezpieczeństwo wystąpienia choroby rozrostowej typu *lymphoma* dotyczy szczególnie przewodu pokarmowego – żołądka i jelita cienkiego. Obecnie uznany czynnikiem chroniącym przed wystąpieniem chłoniaka jest przestrzeganie diety bezglutenowej [3].

Dieta bezglutenowa odgrywa istotną rolę w terapii DH. Mimo że często wymaga ona od chorego

wiele wysiłku, a efekty leczenia widoczne są dopiero po 6–8 miesiącach, to stanowi długoterminową formę leczenia. Istotą diety jest wyłączenie produktów spożywczych zawierających gluten, kompleks białek zawartych w takich produktach, jak pszenica, jęczmień czy żyto [19]. Część produktów mimo braku glutenu może być nim zanieczyszczona podczas produkcji. Przykładowym źródłem takiego zanieczyszczenia może być wspólne używanie tosterów do grzanek. Pszenica bezglutenowa może być zanieczyszczona domieszką żyta glutenowego. Chory musi bronić się przed takimi uciążliwościami zgodnie ze zdrowym rozsądkiem. Przemysł spożywczy dostrzega korzyści z wykorzystania bezglutenowego surowca, jakim jest teff. Na Zachodzie i u naszych południowych sąsiadów chorzy na diecie bezglutenowej, zachęceni przez lekarzy, coraz częściej sięgają po to zdrowe zboże. Ostatnio w krajach niemieckojęzycznych poszerzyła się oferta oraz dostępność mąki i wyrobów piekarniczych z teffu. Teff jest tam popularyzowany jako zboże bezpieczniejsze dla chorych na CD niż owies. W Polsce popularyzacja tego zboża wśród pacjentów zależy w dużym stopniu od lekarzy i dietetyków. W związku z dostępnością na światowym rynku certyfikowanego (bez zanieczyszczeń związanych z uprawą, przemiałem i dystrybucją) teffu oraz pozytywnymi rekomendacjami w piśmiennictwie światowym należy uznać za nieaktualne stwierdzenia, obecne w polskim piśmiennictwie medycznym, o niezalecaniu teffu osobom z CD i chorobą Dühringa z powodu niedostatecznego zbadania i możliwych krzyżowych zanieczyszczeń [20]. Dozwolone są pokarmy zawierające ryż, kukurydzę, ziemniaki, tapiokę, fasolę, sorgo, soję i marantę. Pokarmy zawierające owies, kiedyś uważane za niedozwolone, nie są obecnie przeciwwskazane [16]. Chorzy nie powinni ponadto spożywać np. serów, jogurtów, konserw, tłustych ryb, ciast z owocami i kremem, czekolady, chałwy, a nawet sosów sałatkowych, musztardy czy ketchupu [21]. Istnieją kontrowersje dotyczące spożywania mleka. Szczeklik i wsp. [15] umieszczają mleko i produkty mleczne w grupie produktów dozwolonych. Według niektórych autorów u chorych na CD może pojawić się hipolaktazemia wtórna, której przyczyną jest zmniejszona produkcja laktazy przez wtórnie uszkodzony nabłonek jelita cienkiego. Wykluczenie produktów mlecznych z diety może przyspieszyć regenerację śluzówki jelita. W chwili rozpoznania CD często zalecana jest dieta bezglutenowa i bezmleczna, ale z czasem tolerancja mleka się poprawia i dietą leczniczą w chorobie trzewnej jest wyłącznie dieta bezglutenowa [22].

Wiadomo, że pod wpływem diety bezglutenowej błona śluzowa jelita cienkiego odzyskuje swoją prawidłową strukturę, czego nie obserwuje się u cho-

rych leczonych wyłącznie farmakologicznie. Stwierdza się ponadto zmniejszenie nacieków zapalnych, poprawę wchłaniania kwasu foliowego i zmniejszenie wydalania tłuszczów w stolcu [23]. W piśmiennictwie pojawiają się różne informacje dotyczące złogów IgA w skórze – według jednych nie ustępują one mimo przestrzegania diety [24], według innych – po 10 latach stosowania ścisłej diety bezglutenowej zanikają, jednak pojawiają się ponownie po wprowadzeniu glutenu do diety [15]. Nie u wszystkich pacjentów konieczne jest całkowite wyeliminowanie glutenu z diety, ponieważ każdy ma indywidualny próg jego tolerancji i niektórzy mogą sobie pozwolić na spożywanie niektórych pokarmów z niedozwolonej listy. Dlatego należy przypuszczać, że istnieje indywidualna dawka graniczna, po której przekroczeniu następuje spłaszczenie kosmków jelitowych. Przemawiają za tym badania przeprowadzone w Szwecji, w których wykazano, że samoistne remisje występowały głównie u chorych przyjmujących w diecie mniejsze, poniżej 12 g/dobę, dawki glutenu [21, 25, 26]. Warto więc ocenić stopień tolerancji glutenu u chorych, bo może to pozwolić na ograniczoną modyfikację nawyków żywieniowych i ustalenie indywidualnej dziennej dawki glutenu u każdego pacjenta. W związku z tym stosowanie diety całkowicie pozbawionej glutenu w części przypadków nie byłoby konieczne [15, 26].

Współcześnie standardem terapeutycznym w *dermatitis herpetiformis* jest stosowanie sulfonów (Dapsone, Avlosulfon, Disulone), w których wykorzystuje się działanie przeciwzapalne leku. Oprócz DH znajdują one zastosowanie w leczeniu wielu innych chorób, takich jak: *erythema elevatum et diutinum*, malaria, trąd, piodermia zgorzelinowa, zespół Sweeta, pemfigoid bliznowaciejący, pęcherzyca opryszczkowa, pęcherzyca IgA. W chorobach tych wykorzystuje się supresyjne działanie sulfonów na granulocyty wielojądrzaste oraz eozynofile, ograniczające ich funkcje prozapalne. Sulfony hamują aktywność enzymów lizosomalnych i mają właściwości antyoksydacyjne. Hamują migrację neutrofilów do przestrzeni pozanaczyniowych, a więc powstawanie nacieków w tkankach. Lek podaje się zwykle w jednej dawce (100–150 mg/dobę), niekiedy stosuje się nawet większe dawki na początku terapii, natomiast przy redukcji dawki zmniejsza się nawet do 25 mg/dobę [27]. Po rozpoczęciu leczenia zmiany skórne i dokuczliwy świąd zaczynają ustępować w ciągu 24–36 godzin [4], co wykorzystuje się jako kryterium diagnostyczne. Ponieważ objawy niepożądane zależą od dawki, należy dążyć do stosowania minimalnej dawki skutecznej, nawet tak małej jak 25 mg co kilka dni. Nie ustalono dawkowania u dzieci poniżej 2 lat, natomiast dawka u dzieci powyżej 2 lat wynosi 0,5–1 mg/kg m.c., czyli 6–50 mg/

dobę [15]. Nie należy odstawiać leku zbyt szybko, po ustąpieniu zmian skórnych trzeba stosować dawki podtrzymujące 2–3 razy w tygodniu. Czas stosowania sulfonów zależy od skuteczności leczenia i przestrzegania diety. W wielu opracowaniach dawkę leku zmniejszano o połowę dopiero po 10 miesiącach terapii przy jednoczesnym przestrzeganiu diety bezglutenowej (zmniejsza zapotrzebowanie na dapson), a odstawiano go dopiero po 28 miesiącach terapii [4].

Objawy niepożądane stosowania dapsonu wynikają przede wszystkim z hemolizy i methemoglobinemii. Metabolitem odpowiedzialnym za oba objawy jest hydroksylamina dapsonu, reagująca z hemoglobiną i powodująca jej utlenienie do methemoglobiny. Ryzyko wystąpienia methemoglobinemii wzrasta z dawką leku. W niektórych przypadkach stężenie hemoglobiny u pacjentów leczonych dużymi dawkami leku zmniejsza się do 2–3 g/dl [27]. Z tego powodu przed rozpoczęciem terapii konieczne jest wykonanie morfologii krwi oraz upewnienie się, że pacjent nie ma wrodzonego niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Po rozpoczęciu leczenia należy oznaczać stężenie leukocytów i hemoglobiny raz w tygodniu, ewentualnie 2 razy w miesiącu, przez pierwsze 3 miesiące, a następnie średnio co 10 tygodni. Szczególnie starannie powinno się kontrolować stężenie hemoglobiny u osób starszych z problemami sercowo-naczyniowymi. Objawami methemoglobinemii są: osłabienie, tachykardia, nudności, bóle głowy i brzucha oraz sinica. Uważa się, że podanie dapsonu jednocześnie z dużymi dawkami witaminy E (0,6–1,2 g/dobę) oraz witaminą C (1 g/dobę) zmniejsza ryzyko wystąpienia tego powikłania [28, 29]. Po 2 i 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia dapsonem należy oznaczyć stężenie methemoglobiny, które często osiąga stały poziom (dopuszczalny do 3%) [3]. Do innych niepożądanych objawów należą: polineuropatia obwodowa, agranulocytoza, reakcja alergiczna; występują one jednak rzadko. Wydaje się, że dapson stosowany u kobiet ciężarnych chorych na DH jest bezpieczny zarówno dla matki, jak i jej dziecka, mimo że lek ten przekracza barierę łożyskową i stwierdzany jest w niewielkich ilościach w mleku kobiecym. Opisano wprawdzie kilka przypadków powikłań okresu noworodkowego, takich jak: choroba hemolityczna noworodków, noworodkowa hiperbilirubinemia oraz methemoglobinemia u dzieci matek przyjmujących dapson w ciąży, jednak są to pojedyncze doniesienia [27]. Z powodu zwiększonego wydalania nerkowego stężenie dapsonu może się znacznie zmniejszyć przy jego stosowaniu wraz z rifampicyną, a łączne zastosowanie trimetoprymu i dapsonu nasila toksyczność obu leków.

Według niektórych autorów [17] można uzyskać dobre efekty (ustąpienie zmian skórnych i świądu) po doustnym podaniu glikokortykosteroidów. Prze-

wlekły charakter choroby i ryzyko wystąpienia wielu objawów niepożądanych powoduje jednak, że ta metoda terapii jest rzadko stosowana.

Ciekawostką jest możliwość leczenia DH heparyną w dawce 5 tys. jednostek 2 razy dziennie podskórnie, co powoduje już po 2 dniach poprawę stanu skóry, a po zwiększeniu dawki do 7,5 tys. jednostek ustąpienie objawów podmiotowych po tygodniu. Terapia ta jest jednak obciążona ryzykiem pojawienia się krwaków i guzów w miejscu podania oraz szybkim nawrotem po odstawieniu leku [12, 30].

Gdy dapson nie jest tolerowany, lekami alternatywnymi są sulfapyrydyna w dawce 0,5–1,5 g i sulfasalazyna w dawce 1,5–3,0 g dziennie. U pacjentów, którzy nie tolerują żadnych sulfonów, stosuje się inne opcje terapeutyczne: cholestyraminę, kromolin, kolchicynę, cyklosporynę lub tetracyklinę z nikotynamidem [3].

PODSUMOWANIE

Przedstawiamy trudności diagnostyczne dotyczące choroby Dühringa, uznawanej przez długi czas za wyprysk rozsiany, pomimo braku poprawy po leczeniu lekami przeciwhistaminowymi i miejscowymi glikokortykosteroidami. Typowa lokalizacja i charakter zmian oraz wyniki badań immunopatologicznych i badania histopatologicznego, a także efekty zastosowanej terapii potwierdziły rozpoznanie DH w opisywanych przypadkach. Wielopostaciowość zmian nie zawsze jest widoczna we wszystkich etapach choroby i dlatego bardzo często DH miesiącami jest leczone bez poprawy jako zmiany wypryskowe bądź atopowe zapalenie skóry. Metoda immunofluorescencji bezpośredniej jest złotym standardem w diagnostyce DH. Testy wykrywające przeciwciała IgA-EmA, anty-eTG, anty-tTG można zastosować w celu poszerzenia wiedzy o chorym, istotnej przy podejmowaniu decyzji o terapii. Przeciwciała IgA-EmA są markerem enteropatii glutenezależnej i występują zarówno w DH, jak i CD. Stwierdzenie obecności przeciwciał IgA-EmA przy typowym obrazie klinicznym pozwala na rozpoznanie DH. Wysokość miana przeciwciała IgA-EmA zależy od stopnia zaniku kosmków jelitowych oraz stosowania diety. W około 30% przypadków DH przeciwciała IgA-EmA mogą być nieoznaczalne, ponieważ istnieje utajona – niema enteropatia glutenezależna. Przy ścisłym przestrzeganiu diety bezglutenowej poziom przeciwciał IgA-EmA się obniża, a przeciwciała znikają po około roku stosowania diety. Złogi IgA w skórze nie ustępują mimo leczenia. U każdego pacjenta z chorobą Dühringa istnieje prawdopodobnie indywidualny próg tolerancji glutenu, którego ustalenie mogłoby umożliwić stosowanie diety niecałkowicie pozbawionej tego składnika. Objawowe lecze-

nie dapsonem jest bezpieczne i dobrze tolerowane. Podczas terapii trzeba zawsze kontrolować wartości parametrów laboratoryjnych.

Piśmiennictwo

1. **Duhring L.:** Dermatitis herpetiformis. *JAMA* 1984, 3, 225.
2. **Jabłońska S., Majewski S.:** Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005, 254-257.
3. **Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. (red.):** Braun-Falco Dermatologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2009, 686-689.
4. **Romańska-Gocka K.:** Opryszczkowe zapalenie skóry: etiopatogeneza, klinika i leczenie. *Przeł Dermatol* 1999, 86, 499-509.
5. **Wankiewicz A., Gwieździński Z.:** Zapalenie opryszczkowe skóry w świetle wieloletnich badań własnych. *Przeł Dermatol* 1999, 86, 491-497.
6. **Chorzelski T.P., Sulej J., Tchorzewska H., Jabłońska S., Beutner E.H., Kumar V.:** IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and celiac disease. *Ann NY Acad Sci* 1983, 420, 325-334.
7. **Chorzelski T.P., Beutner E.H., Sulej J., Tchorzewska H., Jabłońska S., Kumar V. i inni:** IgA anti-endomysium antibody: a new immunological marker of dermatitis herpetiformis and celiac disease. *Br J Dermatol* 1984, 111, 395-402.
8. **Goronowicz-Porowska J.:** Ekspresja elastazy neutrofilów a immunizacja wobec transglutaminazy naskórkowej, BP180, BP230 oraz desmogleiny 1 i 3 w autoimmunizacyjnych dermatozach pęcherzowych. Praca doktorska, AM Poznań, 2012.
9. **Aeschliman D., Kaupp O., Paulsson M.:** Osteonectin is a major glutaminyl substrate for transglutaminase-catalyzed cross-linking in cartilage matrix. *J Cell Biol* 1995, 129, 881-892.
10. **Lorand L., Conrad S.:** Transglutaminases. *Mol Cell Biochem* 1984, 58, 9-35.
11. **Żebrowska A., Sysa-Jędrzejowska A., Erkiert-Polguj A., Waszczykowska E., Wągrowka-Danilewicz M.:** Expression of selected integrins and selectins in skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Postep Derm Alergol* 2006, 23, 215-223.
12. **Bolotin D., Petronic-Rosic V.:** Dermatitis herpetiformis Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64, 1017-1024.
13. **Caproni M., Feliciani C., Fuligni A., Salvatore E., Atani L., Biancki B. i inni:** Th2-like cytokine activity in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1998, 138, 242-247.
14. **Grando S.A., Glukhenky B.T., Orannik G.N., Epstein E.V., Korostash T.A.:** Mediators of inflammation in blister fluids from patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1989, 125, 925-930.
15. **Szczekliak A (red.):** Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2005, 797-798.
16. **Dmochowski M.:** Dermatitis herpetiformis. *Postep Derm Alergol* 2003, 20, 275-291.
17. **Kalis J.B., Malkinson S.D.:** Dermatitis herpetiformis. *JAMA* 1983, 250, 217-221.
18. **Weinstein W.M.:** Latent coeliac sprue. *Gastroenterology* 1974, 66, 489-493.
19. **Sapone A., Bai J.C., Ciacc C., Dolinsek J., Green P.H.R.:** Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012, 10, 13.
20. **Hozyasz K.K., Słowik M.:** Teff - cenne zboże bezglutenowe. *Prz Gastroenterol* 2009, 4, 238-244.
21. **Rosińska-Borkowska D., Sulej J.:** Kliniczne znaczenie przeciwciał endomysialnych w chorobie Duhringa. *Przeł Dermatol* 1999, 86, 467-473.
22. **Konińska G., Marczevska A., Źródłak M.:** Celiakia i dieta bezglutenowa praktyczny poradnik. Polskie Stowarzyszenie Osób z Celiakią i na Diecie Bezglutenowej, Warszawa, 2011.
23. **Kryszewski A.:** Budowa i czynność jelita cienkiego w opryszczkowatym zapaleniu skóry. *Przeł Dermatol* 1974, 61, 875-882.
24. **Kalathia A.S., Rapoport A.S.:** Dermatitis herpetiformis: an immunologically mediated form of gluten-sensitive enteropathy with head and neck manifestations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997, 117, 166-167.
25. **Rosińska-Borkowska D., Chorzelski T.P., Sulej J.:** Czy wynik ujemny IgA-EmA u chorych z dermatitis herpetiformis na normalnej diecie zależy od wyższego progu tolerancji glutenu? *Przeł Dermatol* 1994, 81, 224-229.
26. **Chorzelski T.P., Jabłońska S., Chądzyńska M., Maciejowska E., Sulej J.:** IgA endomysium antibody in children with dermatitis herpetiformis treated with gluten-free diet. *Pediatr Dermatol* 1986, 3, 291-294.
27. **Czubek M., Roszkiewicz J., Sopolnińska E., Szczerkowska-Dobosz A., Berbeka-Siedlewicz A.:** Dapson wczoraj i dziś. *Dermatol Klin* 2004, 6, 23-28.
28. **Hall R.P.:** The pathogenesis of dermatitis herpetiformis: recent advances. *J Am Acad Dermatol* 1978, 16, 1129-1144.
29. **Szepietowski J., Reich A.:** Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, 262-264.
30. **Alexander J.O.D.:** The treatment of dermatitis herpetiformis with heparin. *Br J Dermatol* 1963, 75, 289-293.

Otrzymano: 25 XI 2013 r.

Zaakceptowano: 23 I 2014 r.