

# Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne w opryszczkowatym zapaleniu skóry (chorobie Duhringa) – konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Diagnostic and therapeutic guidelines of dermatitis herpetiformis (Duhring's disease) – consensus of Polish Dermatological Society

Agnieszka Żebrowska<sup>1</sup>, Elżbieta Waszczykowska<sup>1</sup>, Cezary Kowalewski<sup>2</sup>, Katarzyna Woźniak<sup>2</sup>, Małgorzata Olszewska<sup>2</sup>, Waldemar Placek<sup>3</sup>, Rafał Czajkowski<sup>4</sup>, Jacek Szepietowski<sup>5</sup>, Rafał Białynicki-Birula<sup>5</sup>, Marian Dmochowski<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup>Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

<sup>4</sup>Katedra Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>5</sup>Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>6</sup>Pracownia Histopatologii i Immunopatologii Skóry Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Przegl Dermatol 2016, 103, 95–101

DOI: 10.5114/dr.2016.59130

## STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
opryszczkowane zapalenie skóry, choroba Duhringa, IgA, transglutaminaza, dapson, dieta bezglutenowa.

**KEY WORDS:**  
dermatitis herpetiformis, Duhring's disease, IgA, transglutaminase, dapsone, gluten-free diet.

Opryszczkowane zapalenie skóry (*dermatitis herpetiformis* – DH, choroba Duhringa) jest autoimmunizacyjną chorobą pęcherzową z charakterystyczną, polimorficzną osutką świądową. Procesowi autoimmunologicznemu wobec transglutaminaz (TGs) w skórze towarzyszy zwykle klinicznie bezobjawowa lub skąpoobjawowa jelitowa nadwrażliwość na gluten. Postępowanie diagnostyczne w DH powinno się opierać na badaniu klinicznym, bezpośrednim badaniu immunofluorescencyjnym skóry klinicznie niezmienionej z otoczenia wykwitów i oznaczeniu surowiczych przeciwciał IgA techniką ELISA z jednym substratem z zakresu do wyboru (tTG, eTG, npG, neo-tTG) lub przeciwciał IgAEmA. U chorych z niejednoznacznym obrazem kliniczno-laboratoryjnym takie postępowanie można uzupełnić o badanie histopatologiczne wyćinka ze skóry chorobowo zmienionej i badanie haplotypu HLA DQ2/DQ8. Powiązanie leczenia farmakologicznego dapsonem i stosowania diety bezglutenowej lub ograniczenie glutenu jest postępowaniem terapeutycznym z wyboru w DH.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
dr hab. n. med. Agnieszka Żebrowska  
Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
plac Hallera 1  
90-647 Łódź  
tel.: +48 42 686 25 70  
e-mail: zebrowskaaga@wp.pl

## ABSTRACT

Dermatitis herpetiformis (Duhring's disease) is an autoimmune blistering dermatosis with a characteristic polymorphic, itchy rash. The autoimmune process against transglutaminases (TGs) is connected with asymptomatic or with mild symptoms of gluten-sensitive enteropathy (GSE). The diagnostic approach in DH should rely on clinical evaluation, direct immunofluorescence of perilesional skin and evaluation of serum IgA antibodies with ELISA with one substrate of four substrates from which to choose (tTG, eTG, npG, neo-tTG) using the ELISA

method. In cases showing an equivocal clinical-laboratory picture such an approach should be broadened by performing histopathology of lesional skin and examining the HLA DQ2/DQ8 haplotype. Combined treatment with dapsone and a gluten-free diet in individualized combinations is generally the therapeutic method of choice in DH.

## WPROWADZENIE

Opryszczkowane zapalenie skóry (*dermatitis herpetiformis* – DH, choroba Dühringa) jest autoimmunizacyjną chorobą pęcherzową z charakterystyczną, polimorficzną osutką świądową. Procesowi autoimmunologicznemu wobec transglutaminaz (TG) w skórze towarzyszy, zwykle klinicznie bezobjawowa lub skąpoobjawowa, glutenoależna enteropatia (ang. *gluten sensitive enteropathy* – GSE) [1, 2]. Charakterystyczne dla tej choroby są wybitnie swędzące, zgrupowane, drobne grudki i pęcherzyki oraz ich zmiany ewolucyjne spowodowane drapaniem, umiejscowione zwykle na powierzchniach wyprostnych kończyn [3]. Skórne zmiany chorobowe szybko odpowiadają na dapson (po 24–48 godzinach od zastosowania leku), który przynosi ulgę w objawach [4]. Część chorych odczuwa znaczną poprawę podczas stosowania diety bezglutenowej, a u niektórych nie jest nawet potrzebne leczenie farmakologiczne. Powiązanie leczenia farmakologicznego dapsonem i stosowania diety bezglutenowej w indywidualizowanych kombinacjach jest w DH postępowaniem terapeutycznym z wyboru [1, 3, 4].

## PATOGENEZA I OBRAZ KLINICZNY

Zmiany skórne w DH są wielopostaciowe i symetryczne. Najczęściej (u ponad 90% chorych) zajęte są powierzchnie wyprostne kończyn (przedramiona, łokcie, kolana), a w dalszej kolejności pośladki i okolica krzyżowo-łędźwiowa. Często jest także zajęcie okolicy łopatek, obręczy barkowej, skóry głowy i karku [1–3]. Za każdym razem, gdy w wyniku niedostatecznej kontroli lekowej osutka pojawia się ponownie, ma ona tendencję do występowania w tych samych okolicach [1, 2].

Opisano również zajęcie wszystkich obszarów skóry, w tym dłoni i podeszew, gdzie można stwierdzić zmiany pokrzywkowe lub plamy, grudki i pęcherzyki krwotoczne z wynaczynionymi erytrocytami w obrazie histopatologicznym [5]. Cottini opisał odmianę kliniczną DH z zajęciem tylko kończyn górnych i dolnych, bez okolicy pośladkowej [6]. Występowanie zmian na błonach śluzowych jamy ustnej jest niezwykle rzadkie i objawia się jako aftoza w przebiegu choroby trzewnej [7].

Charakterystyczna dla obrazu klinicznego DH jest osutka polimorficzna. Typowymi wykwitami są pęcherzyki na rumieniowym podłożu, często o ułożeniu opryszczkowatym. Poza tym mogą być obecne bąble pokrzywkowe oraz grudki. Duże pęcherze stwierdzane są rzadko [8]. Zmiany pokrzywkowe u części chorych mogą być wykwitami dominującymi. Zmiany typowe dla DH ustępują bez pozostawienia blizn, ale może dojść do powstania pozapalnych przebarwień oraz odbarwień. Osutce zawsze towarzyszy bardzo nasilony świąd skóry. Chorzy często podają, że tworzenie się nowych wykwitów jest poprzedzone uczuciem parzenia, klucia bądź palenia [1–3].

Opryszczkowane zapalenie skóry jest chorobą przewlekłą z okresami remisji i zaostrzeń. U niektórych chorych występuje spontaniczna remisja. Nasilenie zmian jest również zmienne u poszczególnych pacjentów [9]. U niektórych kobiet obserwuje się przedmiesiączkowe nasilenie osutki z poprawą po pojawieniu się krwawienia miesięczkowego, co wymaga różnicowania z uczuleniem na endogenny progesteron [10]. Wpływ ciąży na przebieg choroby jest zmienny. Zmiany skórne mogą się także pojawić po raz pierwszy w ciąży i ustąpić po porodzie [10]. Do nasilenia zmian może dochodzić po zastosowaniu związków jodu, zarówno ogólnym, jak i miejscowym [4].

Zapalenie opryszczkowane skóry występuje również rodzinie, ale znacznie rzadziej niż choroba trzewna. Obserwuje się zwiększoną częstość pojawiania się choroby trzewnej u krewnych osób z DH [1–3].

Choroba Dühringa jest związana z antygenami zgodności tkankowej klasy II HLA-DQ2 i HLA-DR3 (allele DQB1\*0201, DQA1\*0501, DRB1\*0301) i znacznie mniej istotnie z antygenami zgodności tkankowej klasy I, z HLA-A1 i HLA-B8. DPB1\*0101 związany z chorobą trzewną nie wiąże się z DH [3, 11].

*Dermatitis herpetiformis*, podobnie jak choroba trzewna, może współwystępować (u około 10% chorych) z licznymi chorobami autoimmunizacyjnymi, takimi jak bielactwo, autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, cukrzyca typu I, toczeń rumieniowaty, zespół Sjögrena [12, 13]. Stwierdzono, że dieta bezglutenowa stosowana powyżej 5 lat może zmniejszać umieralność z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych i częstość występowania chłoniaków przewodu pokarmowego [14–16].

U wszystkich chorych na DH występuje gluteno-zależna enteropatia, jednak najczęściej ma ona charakter utajony, a ujawnia się po nadmiernym obciążeniu glutenem. Mniej niż 10% chorych ma wzdęcia, biegunkę lub cechy złego wchłaniania pokarmu z niskim stężeniem cynku w surowicy. Objawy te są częstsze u dzieci [17–19]. Stolce tłuszczowe o umiarkowanym nasileniu, zmienione wchłanianie D-ksylozy oraz niedobór żelaza, witaminy B<sub>12</sub> i soli kwasu foliowego stwierdza się u 1/5–1/3 chorych na DH [3].

## RÓŻNICOWANIE KLINICZNE

W różnicowaniu powinno się uwzględnić inne autoimmunizacyjne choroby pęcherzowe, przede wszystkim: pęcherzycę opryszczkową (*pemphigus herpetiformis*) należąca zarówno do spektrum pęcherzycy zwykłej, jak i pęcherzycy liściastej; pęcherzycę IgA typu *subcorneal pustular dermatosis* i *intraepidermal neutrophilic dermatosis*; pęcherzycę IgG/IgA, dermatozę z kręgu pemfigoidu pęcherzowego (ang. *bullous pemphigoid* – BP), szczególnie jego odmianę pęcherzykową, liniową IgA chorobę/dermatozę pęcherzową u dorosłych i dzieci typu *lamina lucida*, dermatozę z kręgu nabytego pęcherzowego oddzielania się naskórka (*epidermolysis bullosa acquisita* – EBA), przede wszystkim liniową IgA chorobę/dermatozę pęcherzową u dorosłych i dzieci typu *sublamina densa*, liniową IgA chorobę/dermatozę pęcherzową u dorosłych i dzieci bez związku molekularnego z BP i EBA; *anti-p200 pemphigoid* (*anti-laminin-γ1 pemphigoid*) [1, 3, 20, 21]. Należy również uwzględnić rozsiany wyprysk, atopowe zapalenie skóry, uczulenie na endogenne progesteron, psychogenne, neurogenne, starczy i występujące w chorobach metabolicznych świąd skóry, a także dermatozę pasożytnicze, szczególnie świerz b ludzki [1, 3, 10].

## POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

### Bezpośrednie badanie immunofluorescencyjne

Badaniem z wyboru w diagnostyce DH jest bezpośrednie badanie immunofluorescencyjne (ang. *direct immunofluorescence* – DIF) klinicznie niezmięnionej skóry na obecność złogów IgA w skórze właściwej [1, 3, 9, 22].

Do bezpośredniego badania immunopatologicznego należy pobrać wycinek ze skóry zdrowej w odległości nie większej niż 1 cm od zmiany. Tkanekę do badania DIF przesyłaną do laboratorium umieszcza się w płynie Michela w temperaturze pokojowej lub zamraża w ciekłym azocie i transportuje na suchym lodzie. Jeżeli spodziewany czas transportu nie przekroczy 6 godzin, pobraną tkankę można przesłać w 0,9-procentowym roztworze NaCl w temperatu-

rze otoczenia, natomiast idealnym rozwiązaniem jest skierowanie chorego do najbliższego ośrodka referencyjnego w celu konsultacji połączonej z pobraniem wycinka do DIF.

W obrazie DIF charakterystyczne dla DH są złogi IgA w trzech głównych wzorach i ich kombinacjach. Można wyróżnić trzy podstawowe odmiany układu złogów: ziarniste złogi w szczytach brodawek, ziarniste złogi wzdłuż granicy skórno-naskórkowej (ang. *dermoepidermal junction* – DEJ) oraz włókienkowe złogi w szczytach brodawek [23–25]. Złogom IgA mogą towarzyszyć złogi komplementu i IgG.

### Surowicze przeciwciała przeciwko *endomysium* (śródmięsnej) mięśni gładkich

Badanie surowicy w kierunku przeciwciał odzwierciedla zaburzenia jelitowe i jeśli jest wykonywane tą samą wybraną metodą przez cały czas trwania choroby, monitoruje przestrzeganie diety bezglutenowej. Na podstawie obecności przeciwciał nie można ustalić rozpoznania DH, ale badanie to zwiększa jego pewność.

Standardowym substratem do oceny przeciwciał przeciwko *endomysium* (śródmięsna – tkanka łączna oddzielająca i łącząca włókna mięśniowe) techniką immunofluorescencji pośredniej (ang. *indirect immunofluorescence test* – IIF) są mrożone skrawki jelita cienkiego małą naczelną bądź małego żołądka lub przełyku. Warstwa mięśniowa wykazuje fluorescencję w formie plastra miodu, natomiast na wycinkach przełyku widoczny jest szeroki fluoryzujący obszar pod nabłonkiem pokrywającym błonę śluzową.

Przeciwciała przeciwko *endomysium* można oceniać także testem ELISA. Należą one prawie wyłącznie do klasy IgA, w tym IgA1 i IgA2, czasami stwierdza się je w klasie IgG, a w wyjątkowych przypadkach w klasie IgM [26, 27].

### Surowicze przeciwciała IgA przeciwko transglutaminazom

Gliadyna jest preferowanym substratem dla tkankowej transglutaminazy (tTG) katalizującej tworzenie kompleksów gliadyna–gliadyna i włączanie gliadyny do kompleksów z innymi białkami i tTG [28]. Enzym ten katalizuje tworzenie kowalencyjnych wiązań  $\gamma$ -glutamyl- $\epsilon$ -lizynowych, jest uwalniany w niewielkich ilościach przez komórki jednojądrzaste, fibroblasty i komórki endotelialne błony śluzowej jelita. Być może tworzą się wtedy w śródmięsnej mięśni gładkich jelita neoepitopy o własnościach antygenowych [29–31]. Pobudzenie odpowiedzi immunologicznej powoduje rozszerzenie procesu autoimmunizacyjnego i rozpoznawanie w DH również epitopów naskórkowej transglutaminazy (eTG) [32, 33].

Krążące przeciwciała IgA przeciwko tTG bada się techniką ELISA (Eu-t-TGIgA, Eurospital, Triest,

Włochy; tTG, INOVA Diagnostics, San Diego, USA; The Binding Site, Birmingham, Wielka Brytania). Test na przeciwciała IgA przeciwko tTG, którego czułość i swoistość w DH przekracza 90%, może być wykorzystywany do monitorowania przestrzegania diety bezglutenowej. Dostępne są też zestawy do oznaczeń surowiczych przeciwciał IgA przeciwko eTG (Immundiagnostik, Niemcy).

Oznaczanie przeciwciał przeciwretikulinowych IgA i IgG, o których powstaniu obecnie wiadomo, że za ten typ reakcji odpowiada również autooprzeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej, jest bezwartościowe z diagnostycznego punktu widzenia z powodu niskiej czułości i specyficzności testu.

U chorych na DH poziomy przeciwciał przeciwko eTG i tTG korelują ze sobą, dlatego ich określanie przeciwko obu wymienionym wyżej transglutaminazom mogłoby odzwierciedlać bardziej nasilenie zjawisk jelitowych, a mniej skórnych [34, 35].

W przypadkach, w których obraz kliniczny sugeruje rozpoznanie DH, a przeciwciała IgA przeciw transglutaminazom są niewykrywalne, należy podejrzewać niedobór IgA, oznaczyć poziom tej immunoglobuliny we krwi i zastosować testy wykrywające przeciwciała IgG [3].

### Surowicze przeciwciała przeciwko gliadynie

Przeciwciała przeciwko gliadynie mogą być oceniane techniką ELISA bądź techniką IIF. Dostępne są zestawy do fluorescencji w technologii scalonej (BIOCHIP, Euroimmun) umożliwiające badanie na jednym szkiełku zarówno przeciwciał przeciw gliadynie, jak i *endomysium*. Można oceniać przeciwciała IgA (IgA1 i IgA2) i IgG. Według danych producenta zestawów diagnostycznych test ten z przeciwciałami IgA jest dodatni u około 65% chorych na DH [36].

### Badanie histopatologiczne skóry

Badanie histopatologiczne w DH ma charakterystyczny obraz, ale nie stanowi podstawy rozpoznania. Nie jest badaniem rekomendowanym i koniecznym do wykonania w rutynowej diagnostyce. Nie rozstrzyga różnicowania z LABD [37].

Istotnym zagadnieniem jest miejsce pobrania wycinka. Klinicznie widoczny, ukształtowany pęcherzyk może dać niecharakterystyczny obraz mikroskopowy dużego podnaskórkowego pęcherza, przypominający obrazy stwierdzane w podnaskórkowych chorobach z naciekami bogatymi w neutrofile, takich jak LABD, choroby z kręgu EBA, w mniejszym stopniu choroby podnaskórkowe z naciekami bogatymi w eozynofile, np. pemfigoid pęcherzowy. Wskazane jest więc, aby do badania histopatologicznego pobierać materiał z okolicy obejmującej rumieniowo lub pokrzywkowo zmienione najbliż-

sze otoczenie świeżego, trwającego krócej niż dobę wykwitów ewoluującego w kierunku pęcherzyka. Uzyskuje się wtedy charakterystyczny obraz mikropni ze znaczną przewagą liczbową neutrofilów i domieszką eozynofilów na szczytach brodawk skórnych i podnaskórkowymi szczelinami ponad tymi mikropniami [1, 3, 9, 37].

## POSTĘPOWANIE LECZNICZE

Istotna jest ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta i wykrycie wszelkich chorób towarzyszących, szczególnie takich, które mogą upośledzać tolerancję leczenia farmakologicznego DH. Wskazane są konsultacje z gastroenterologiem lub dietetykiem oraz lekarzami innych specjalności zgodnie z wykrytymi chorobami towarzyszącymi. Choroba powinna być leczona głównie ambulatoryjnie z możliwością hospitalizacji w uzasadnionych przypadkach.

### Terapia dapsonem

Cechą charakterystyczną chorych na DH jest bardzo szybka odpowiedź na dapson. Najszybciej zmniejszają się dolegliwości podmiotowe, później ustępują zmiany skórne. Lek nie wpływa na zmiany chorobowe w jelicie [38, 39].

Działania niepożądane dapsonu zależą od dawki, dlatego trzeba dążyć do stosowania minimalnej skutecznej dawki. Leczenie rozpoczyna się od 50 mg/dobę, przy braku poprawy zwiększa się dawkę do 100 mg, a po uzyskaniu remisji stopniowo się ją zmniejsza w poszukiwaniu najmniejszej dawki skutecznej. Leczenie można nawet prowadzić, stosując 25 mg dapsonu co kilka dni. Dawka leku może być inna w różnych porach roku – zależy to od rodzaju spożywanych pokarmów oraz ilości jodu w powietrzu [40]. Nie ustalono dawkowania u dzieci poniżej 2. roku życia. Dawka dapsonu u dzieci powyżej 2. roku życia wynosi 0,5 do 1 mg/kg m.c., czyli 6–50 mg/dobę. Rozpoczyna się od dawki 0,5 mg/kg m.c. Bezpieczeństwo dapsonu u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Lek przenika do mleka matki i nie jest zalecany w okresie karmienia [40].

Objawy niepożądane po zastosowaniu dapsonu występują u około 20% pacjentów. Najczęściej są to nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie oraz nerwowość. Istotnym objawem ubocznym jest methemoglobinemia związana z hydroksyloaminą – metabolitem dapsonu, który powoduje utlenianie hemoglobiny i powstanie methemoglobiny. Do objawów methemoglobinemii należą męczliwość, duszność, bóle głowy oraz sinica obwodowa (warg i dystalnych części palców rąk) [40, 41].

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o 1–2 g jest regułą, methemoglobinemia (przyjmowana norma

2–3%) zależy od dawki dapsonu i jest częsta przy dawce powyżej 50 mg/dobę. Objawy niepożądane można zmniejszyć przez dołączenie do dapsonu witaminy E w dawce 800 IU i/lub witaminy C. W przypadku uporczywej methemoglobinemii można podać cymetydynę w dawce 400 mg 3 razy na dobę. Przeciwwskazaniami do stosowania dapsonu są potwierdzona nadwrażliwość na lek, anemia i niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD).

Do rzadkich objawów niepożądanych należą: odwracalna agranulocytoza (zwykle na początku leczenia), rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka, rumień guzowaty, rumień trwały, cholestaza, psychozy, toczeń rumieniowaty polekowy, fotodermatozy, ruchowa neuropatia obwodowa i neutropenia [40].

Zespół nadwrażliwości na dapson obejmuje objawy przypominające mononukleozę: gorączkę, ból głowy, osutkę skórną, zapalenie wątroby i anemię hemolityczną [40–42].

Badania wymagane w trakcie terapii dapsonem

Badanie poziomu methemoglobiny wykonuje się po 7–10 dniach od rozpoczęcia leczenia, następnie po 3 miesiącach, a później 2 razy w roku. Jeśli wynik wynosi 0, to dalsze oznaczanie jest zbędne. W przypadku otrzymania wyniku 2–3% dawkę dapsonu redukuje się o połowę i wykonuje następny pomiar za kolejne 10 dni. Jeżeli poziom methemoglobiny obniżył się lub wynosi 0, to utrzymuje się dawkę dobrze tolerowaną. Wykonanie kontrolnej morfologii z rozmazem, badania aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny wykonuje się 2–4 razy w roku [40–42].

W przypadkach uzasadnionego podejrzenia nietolerancji dapsonu powinno się wykonać oznaczenie dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Należy również ocenić wydolność nerek poprzez oznaczenie stężenia kreatyniny, mocznika, współczynnika przesączania kłębuszkowego i wykonanie badania ogólnego moczu [43].

Interakcje lekowe dapsonu

Dapson może hamować przeciwzapalne właściwości klofazyminy. Reakcje hematologiczne może nasilić zastosowanie antagonistów kwasu foliowego, np. pirymetaminy (istotne jest monitorowanie w kierunku agranulocytozy podczas drugiego i trzeciego miesiąca leczenia). Probenecyd zwiększa toksyczność dapsonu. Łączne zastosowanie trimetoprymu i dapsonu może nasilić toksyczność obu leków. Z powodu zwiększonego wydalania nerkowego stężenie dapsonu może się znacznie obniżyć przy stosowaniu tego leku wraz z rifampicyną [40].

Skuteczność innych leków w DH jest dużo mniejsza i powinny być one stosowane tylko w uzasad-

nionych przypadkach (np. nietolerancja dapsonu lub kłopoty z jego dostępnością). Należy wówczas rozważyć np. sulfasalazynę w dawce 3 g/dobę (po konsultacji z ośrodkiem referencyjnym) [44].

## Dieta bezglutenowa

Podstawową i jedyną zasadą diety bezglutenowej jest wykluczenie z jadłospisu glutenu. Źródłem glutenu są pszenica, żyto, pszenżyto, orkisz i jęczmień [1, 3, 9, 45, 46]. Może nim być także owies ze względu na duże ryzyko zanieczyszczenia jego upraw w Polsce zbożami glutenowymi.

Gluten nadaje żywności odpowiednią konsystencję, dlatego dodaje się go m.in. do wędlin, ryb w puszkach, dań gotowych, zup w proszku, wyrobów garmażeryjnych lub sosów. Mogą zawierać go także jogurty, lody, napoje, jak również owoce i warzywa – mrożone i z puszek. Gluten mogą zawierać także suszone owoce. Występuje on również w postaci słoju jęczmiennego, dlatego z diety powinno się wyeliminować piwo. Należy uważać na glutaminian sodu – ten pochodzący z pszenicy też może zawierać gluten. To samo dotyczy skrobi modyfikowanej i syropu glukozowo-fruktozowego, które są produkowane z pszenicy [1, 3, 9, 45, 46].

W diecie bezglutenowej bezpieczne są produkty z mąki kukurydzianej, ryżowej, sojowej, gryczanej, z prosa, amarantusa, komosy ryżowej, ponieważ rośliny te naturalnie nie zawierają glutenu. W jadłospisie może znaleźć się również kasza jaglana, orzechy, soczewica, ciecierzycy, sezam, siemię lniane i ziarna słonecznika, a także bezglutenowy owies. Dostępna w sprzedaży mąka kukurydziana, ryżowa i gryczana może jednak być zanieczyszczona glutenem na skutek np. przetwarzania w tym samym zakładzie zbóż bezglutenowych i glutenowych [47]. Dlatego najlepiej polecać chorym produkty z licencjonowanym znakiem przekreślonego kłosa, ponieważ są one kontrolowane przez organizację chorych na celiakię. Określenie słowne „produkt bezglutenowy” wolno stosować na etykietach i w reklamach produktów, w których zawartość glutenu nie przekracza 20 mg/kg w żywności sprzedawanej konsumentowi końcowemu.

Dieta powinna być wprowadzona równolegle do leczenia dapsonem, ale na jej efekt należy poczekać 3–6, a czasem 8–9 miesięcy. Dieta ta jest szczególnie skuteczna u dzieci z DH, ponieważ względnie łatwo uzyskuje się poprawę kliniczną. Według doniesień możliwa jest indywidualizacja ścisłości diety bezglutenowej, co jednak wymaga dobrej współpracy z chorym i nawet kilkuletnich obserwacji [48].

## Dieta ubogojodowa

Przy zaleceniu diety ubogojodowej należy pamiętać, że jod jest niezbędny w procesach metabo-

licznych organizmu, szczególnie regulowanych przez hormony tarczycy, u dzieci i młodzieży. Mechanizm nasilania zmian skórnych przez związki jodu nie jest wystarczająco poznany. Chorzy na DH powinni więc unikać przebywania na obszarach nadmorskich, gdzie jest duża zawartość związków jodu. Picie wód mineralnych zawierających związki jodu także nie jest wskazane. Pokarmami bogatymi w związki jodu są: ryby morskie, owoce morza, wiśnie, jaja i groch. Również spożywanie preparatów mikroelementowo-witaminowych zawierających związki jodu może nasilać objawy choroby [49].

### Leki a opryszczkowe zapalenie skóry

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak indometacyna, kwas acetylosalicylowy, diklofenak, flurbiprofen i ibuprofen, mogą nasilać zmiany skórne w przebiegu DH. Opisano u chorych na DH osutkę po doksorubicynie, winkrystynie, cyklofosfamidzie, licie, amitryptylinie, doustnych środkach antykoncepcyjnych, lewotyrosynie i propafenonie [50]. Znane są doniesienia o chorych, u których DH pojawiło się wkrótce po zakończeniu leczenia interferonem  $\alpha$  z powodu wirusowego zapalenia wątroby [51].

### UWAGI KOŃCOWE

Opryszczkowe zapalenie skóry jest chorobą przewlekłą, nawrotową, zwykle wymaga leczenia przez całe życie. Leczenie obejmuje stosowanie dapsonu, diety bezglutenowej lub kombinacji obu metod. Postępowanie powinno być indywidualizowane i wynikać z prognozy wrażliwości na gluten, nietolerancji leczenia dapsonem i preferencji pacjenta.

### Piśmiennictwo

- Nicolas M.E., Krause P.K., Gibson L.E., Murray J.A.: Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003, 42, 588-600.
- Oxentenko A.S., Murray J.A.: Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy. *Int J Dermatol* 2003, 42, 585-587.
- Rose C., Zillikens D.: Dermatitis herpetiformis Duhring. [w]: Autoimmune disease of the skin. Pathogenesis, diagnosis, management. M. Hertl (red.), Springer, Wien, 2001, 85-98.
- Fry L.: Dermatitis herpetiformis. [w]: Management of blistering diseases. F. Wojnarowska, R.A. Briggaman (red.), Raven Press, New York, 1990, 139-160.
- Pierce D.K., Purcell S.M., Spielvogel R.L.: Purpuric papules and vesicles of the palms in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1987, 16, 1274-1276.
- Cottini G.B.: Symmetric dermatitis herpetiformis of Duhring localized only on elbows and knees. *Arch Ital Dermatol Sifilogr Venereol* 1956, 28, 8-10.
- McFadden J.P., Powles A.V.: Laryngeal involvement in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 325-326.
- Zone J.J., Meyer L.J., Petersen M.J.: Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996, 132, 912-918.
- Dmochowski M.: Opryszczkowe zapalenie skóry. *Adv Dermatol Allergol* 2003, 20, 275-291.
- Rasi A., Khatami A.: Autoimmune progesterone dermatitis. *Int J Dermatol* 2004, 43, 588-560.
- Fronek Z., Cheung M.M., Hanbury A.M., Kagnoff M.F.: Molecular analysis of HLA DP and DQ genes associated with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1991, 97, 799-802.
- Weetman A.P., Burrin J.M., Mackay D., Leonard J.N., Griffiths C.E., Fry L.: The prevalence of thyroid autoantibodies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1988, 118, 377-383.
- Hervonen K., Viljamaa M., Collin P., Knip M., Reunala T.: The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2004, 150, 136-138.
- Swerdlow A.J., Whittaker S., Carpenter L.M., English J.S.: Mortality and cancer incidence in patients with dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Br J Dermatol* 1993, 129, 140-144.
- Viljamaa M., Kaukinen K., Pukkala E., Hervonen K., Reunala T., Collin P.: Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2006, 38, 374-380.
- Hervonen K., Alakoski A., Salmi T.T., Helakorpi S., Kautiainen H., Kaukinen K. i inni: Reduced mortality in dermatitis herpetiformis: a population-based study of 476 patients. *Br J Dermatol* 2012, 167, 1331-1337.
- Gawkrodder D.J., Vestey J.P., O'Mahony S., Marks J.M.: Dermatitis herpetiformis and established coeliac disease. *Br J Dermatol* 1993, 129, 694-695.
- Ermacora E., Prampolini L., Tribbia G., Pezzoli G., Gelmetti C., Cucchi G. i inni: Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis in children. *J Am Acad Dermatol* 1986, 15, 24-30.
- Reunala T., Savilahti E., Kosnai I.: Dermatitis herpetiformis in children. *J Am Acad Dermatol* 1987, 16, 1050.
- Rose C., Dieterich W., Bröcker E.B., Schuppam D., Zillikens D.: Circulating autoantibodies to tissue transglutaminase differentiate patients with dermatitis herpetiformis from those with linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41, 957-961.
- Zone J.: Dermatitis herpetiformis, linear IgA bullous disease, and chronic bullous disease of childhood. [w]: Bullous diseases. T.T. Provost, W.L. Weston (red.), Mosby Year Book, St. Louis, 1993, 157-212.
- Mutasim D.F., Diaz L.A.: The relevance of immunohistochemical techniques in the differentiation of subepidermal bullous diseases. *Am J Dermatopathol* 1991, 13, 77-83.
- Dmochowski M.: O typach złożeń IgA w skórze chorych na opryszczkowe zapalenie skóry. *Adv Dermatol Allergol* 2003, 20, 46-48.
- Wankiewicz A., Gwieździński Z.: Zapalenie opryszczkowe skóry w aspekcie badań genetycznych i immunologicznych. *Przeegl Dermatol* 1993, 80, 267-274.
- Hendrix J.D., Mangum K.L., Zone J.J., Gammon W.R.: Cutaneous IgA deposits in bullous diseases function as ligands to mediate adherence of activated neutrophils. *J Invest Dermatol* 1990, 94, 667-672.
- Beutner E.H., Chorzelski T.P., Kumar V., Leonard J., Krasny S.: Sensitivity and specificity of IgA-class antiendomysial antibodies for dermatitis herpetiformis and findings relevant to their pathogenic significance. *J Am Acad Dermatol* 1986, 15, 464-473.

27. **Chorzelski T.P., Rosinska D., Beutner E.H., Sulej J., Kumar V.:** Aggressive gluten challenge of dermatitis herpetiformis cases converts them from seronegative to seropositive for IgA-class endomysial antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1988, 18, 672-678.
28. **Griffin M., Casadio R., Bergamini C.M.:** Transglutaminases: nature's biological glues. *Biochem J* 2002, 368, 377-396.
29. **Caproni M., Cardinali C., Renzi D., Calabrò A., Fabbri P.:** Tissue transglutaminase antibody assessment in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2001, 144, 196-197.
30. **Dieterich W., Laag E., Bruckner-Tuderman L., Reunala T., Kárpáti S., Zágoni T. i inni:** Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999, 113, 133-136.
31. **Hull C.M., Liddle M., Hansen N., Meyer L.J., Schmidt L., Taylor T. i inni:** Elevation of IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2008, 159, 120-124.
32. **Sárdy M., Kárpáti S., Merkl B., Paulsson M., Smyth N.:** Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002, 195, 747-757.
33. **Zone J.J., Schmidt L.A., Taylor T.B., Hull C.M., Sotiriou M.C., Jaskowski T.D. i inni:** Dermatitis herpetiformis sera or goat anti-transglutaminase-3 transferred to human skin-grafted mice mimics dermatitis herpetiformis immunopathology. *J Immunol* 2011, 186, 4474-4480.
34. **Molberg Ø., Mcadam S.N., Körner R., Quarsten H., Kristiansen C., Madsen L. i inni:** Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived cells in celiac disease. *Nature Med* 1998, 4, 713-717.
35. **Marietta E.V., Camilleri M.J., Castro L.A., Krause P.K., Pittelkow M.R., Murray J.A.:** Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 332-335.
36. **Kasperkiewicz M., Dähnrich C., Probst C., Komorowski L., Stöcker W., Schlumberger W. i inni:** Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. *J Am Acad Dermatol* 2012, 66, 583-588.
37. **Blenkinsopp W.K., Haffenden G.P., Fry L., Leonard J.N.:** Histology of linear IgA disease, dermatitis herpetiformis, and bullous pemphigoid. *Am J Dermatopathol* 1983, 5, 547-554.
38. **Booth S.A., Moody C.E., Dahl M.V., Herron M.J., Nelson R.D.:** Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J Invest Dermatol* 1992, 98, 135-140.
39. **Nguyen V.T., Kadunce D.P., Hendrix J.D., Gammon W.R., Zone J.J.:** Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: a possible therapeutic mechanisms of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. *J Invest Dermatol* 1993, 100, 349-355.
40. **Coleman M.D.:** Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 1993, 129, 507-513.
41. **Elonen E., Neuvonen P.J., Halmekoski J., Mattila M.J.:** Acute dapsone intoxication: a case with prolonged symptoms. *Clin Toxicol* 1979, 14, 79-85.
42. **Wagner A., Marosi C., Binder M., Röggl G., Staudinger T., Keil F. i inni:** Fatal poisoning due to dapsone in a patient with grossly elevated methaemoglobin levels. *Br J Dermatol* 1995, 133, 816-817.
43. **Wojnarowska F., Fry L.:** Hepatic injury in dermatitis herpetiformis. *Acta Dermatovener* 1981, 61, 165-168.
44. **Goldstein B.G., Smith J.G.:** Sulfasalazine in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 697.
45. **Kadunce D.P., McMurry M.P., Avots-Avotins A., Chandler J.P., Meyer L.J., Zone J.J.:** The effect of an elemental diet with and without gluten on disease activity in dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1991, 97, 175-182.
46. **Sams H.H., Boyd A.:** Dermatitis herpetiformis. Dostępne na: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)
47. **Missbach B., Schwingshackl L., Billmann A., Mystek A., Hickelsberger M., Bauer G. i inni:** Gluten-free food database: the nutritional quality and cost of packaged gluten-free foods. *Peer J* 2015, 3, e1337.
48. **Garioch J.J., Lewis H.M., Sargent S.A., Leonard J.N., Fry L.:** 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994, 9, 403-408.
49. **Sciallis G.F.:** Dermatitis herpetiformis and iodine. *Br J Dermatol* 1976, 94, 343.
50. **Tousignant J., Lafontaine N., Rochette L., Rozenfarb E.:** Dermatitis herpetiformis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Dermatol* 1994, 33, 199-200.
51. **Borghi-Scoazec G., Merle P., Scoazec J.Y., Claudy A., Trepo C.:** Onset of dermatitis herpetiformis after treatment by interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004, 40, 871-872.

Otrzymano: 27 I 2016 r.

Zaakceptowano: 9 III 2016 r.