

Opryszczkowate zapalenie skóry błędnie rozpoznane i leczone jako grzybica skóry gładkiej

Dermatitis herpetiformis misdiagnosed and treated as tinea cutis glabrae

Marta Stawczyk-Macieja¹, Aneta Szczerkowska-Dobosz¹, Dorota Jaśkiewicz-Nyckowska^{1,2}

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Oddział Dermatologii, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku

Przegl Dermatol 2016, 103, 56–59

DOI: 10.5114/dr.2016.57745

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

opryszczkowate zapalenie skóry, choroba Duhringa, grzybica.

KEY WORDS:

dermatitis herpetiformis, Duhring's disease, tinea.

Wprowadzenie. Opryszczkowate zapalenie skóry (choroba Duhringa) jest rzadkim schorzeniem należącym do grupy dermatoz pęcherzowych. Główną rolę w etiopatogenezie choroby odgrywają zaburzenia autoimmunologiczne związane z nadwrażliwością na gluten. Obraz kliniczny choroby Duhringa charakteryzuje znaczny polimorfizm wykwitów skórnych i z tego powodu schorzenie może sprawiać trudności diagnostyczne.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku opryszczkowego zapalenia skóry, rozpoznanego i leczonego bezskutecznie jako grzybica skóry gładkiej.

Opis przypadku. Mężczyzna 20-letni zgłosił się do poradni dermatologicznej z powodu utrzymujących się od 7 miesięcy wielopostaciowych zmian umiejscowionych symetrycznie w obrębie skóry łokci, kolan, pośladków, okolicy krzyżowej oraz twarzy. Dotychczasowe leczenie obejmowało stosowanie miejscowych i systemowych leków przeciwgrzybiczych. Ze względu na charakterystyczną lokalizację wykwitów oraz zgłaszane przez chorego dolegliwości podmiotowe wysunięto podejrzenie choroby Duhringa, które potwierdzono badaniem immunofluorescencji bezpośredniej wycinka skórniego oraz badaniami serologicznymi surowicy. W leczeniu ogólnym zalecono dapson oraz dietę bezglutenową, dzięki czemu uzyskano poprawę kliniczną.

Wnioski. Choroba Duhringa ze względu na morfologię wykwitów i ich układ może klinicznie przypominać grzybicę skóry gładkiej, która w przypadkach wątpliwych powinna być wykluczona za pomocą badania mykologicznego.

ABSTRACT

Introduction. Dermatitis herpetiformis is a rare bullous disorder. Auto-immunological disturbances associated with hypersensitivity to gluten play the main role in the etiopathogenesis of the disease. Clinical manifestations include polymorphic skin lesions which may cause diagnostic difficulties.

Objective. To present a case of dermatitis herpetiformis diagnosed and treated without any clinical improvement as tinea cutis glabrae.

Case report. A 20-year-old male patient was admitted for the evaluation of polymorphic skin lesions of 7-month duration distributed symmetrically on the skin of elbows, knees, face and the gluteal and sacral

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Marta Stawczyk-Macieja
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel.: +48 606 667 136
e-mail: m.macieja@gumed.edu.pl

region. The patient was previously treated with systemic and topical antimycotic drugs. Due to a typical distribution of skin lesions as well as symptoms reported by the patient, we started to suspect Duhring's disease. The diagnosis was confirmed by direct immunofluorescence of skin biopsy and serological tests. Systemic treatment with dapsone and a gluten-free diet led to clinical improvement.

Conclusions. The morphology and localization of skin lesions in Duhring's disease may be similar to the clinical presentation of fungal infection of the skin, which in equivocal cases should be excluded by a mycological test.

WPROWADZENIE

Opryszczkowate zapalenie skóry (choroba Duhringa, *dermatitis herpetiformis* – DH) jest przewlekłym schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym związanym z enteropatią glutenezależną. Obraz kliniczny charakteryzuje się wybitnym polimorfizmem zmian skórnych i z tego powodu choroba może stanowić problem diagnostyczny.

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie przypadku 20-letniego chorego z opryszczkowatym zapaleniem skóry, rozpoznanym i leczonym bezskutecznie jako grzybica skóry gładkiej.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 20-letni zgłosił się do Przyklinicznej Poradni Dermatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w kwietniu 2014 roku z powodu zmian skórnych o charakterze zgrupowanych, drobnych pęcherzyków, grudek oraz licznych nadżerek na podłożu rumieniowym o układzie obrączkowatym z towarzyszącym obwodowym złuszczeniem naskórka zlokalizowanych symetrycznie w obrębie skóry łokci, kolan, pośladków i okolicy krzyżowej (ryc. 1). Wykwitom skórny towarzyszyło intensywne uczucie pieczenia. Pacjent negował dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Dotychczasowy wywiad osobniczy i rodzinny w kierunku chorób skóry był ujemny.

Pierwsze zmiany chorobowe pojawiły się w obrębie skóry pośladków, łokci i kolan w październiku 2013 roku. Na podstawie obrazu klinicznego nieopartego badaniem mykologicznym u chorego rozpoznano grzybicę skóry gładkiej i zastosowano terapię systemową terbinafiną w dawce 250 mg 1 raz dziennie doustnie przez 28 dni oraz jednorazowy puls itrakonazolu w dawce 200 mg 2 razy dziennie doust-

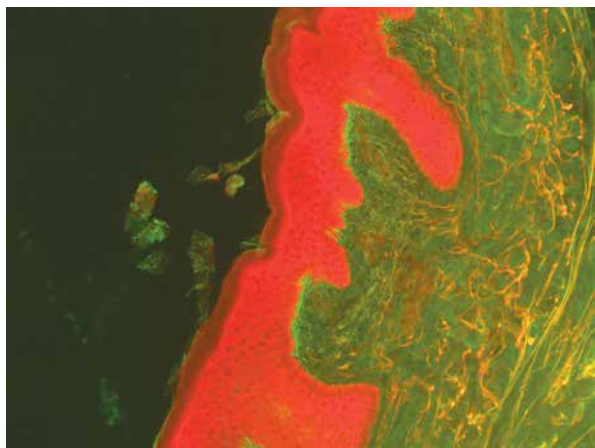
nie przez 7 dni. W terapii miejscowej zalecono choremu preparaty z 1-procentowym klotrimazolem, azotanem ikonazolu oraz 1-procentową cyklopiroksołaminą. Leczenie to nie wpłynęło na ustępowanie zmian skórnych i zmniejszenie dolegliwości.

Ze względu na charakterystyczną lokalizację wykwitów oraz zgłaszane przez chorego dolegliwości podmiotowe wysunięto podejrzenie choroby Duhringa, które potwierdzono badaniem immunofluorescencji bezpośredniej wycinka skórnoo oraz badaniami serologicznymi surowicy. W badaniu immunopatologicznym biopsji pobranej z pozornie niezmięnionej skóry pośladka stwierdzono obecność ziarnistych i ogniskowo włókienkowych



Rycina 1. Chory 20-letni z zapaleniem opryszczkowatym skóry. Widoczne zgrupowane, drobne pęcherzyki, grudki oraz liczne nadżerki na podłożu rumieniowym o układzie obrączkowatym z towarzyszącym obwodowym złuszczeniem naskórka. Zmiany zlokalizowane symetrycznie w obrębie skóry łokci, pośladków oraz okolicy krzyżowej. Obraz kliniczny może przypominać infekcję grzybicą, jednak w celu wykluczenia bądź potwierdzenia tej diagnozy niezbędne jest wykonanie badania mykologicznego

Figure 1. A 20-year-old male patient with dermatitis herpetiformis. Grouped small vesicles, papules and numerous erosions on circinate-like erythematous base with peripheral scaling. The lesions are symmetrically distributed on the skin of the elbows and the gluteal and sacral region. Clinical manifestations may be similar to fungal infection, but in order to confirm or exclude this diagnosis mycological tests are essential



Rycina 2. Badanie immunofluorescencji bezpośredniej biopsji pobranej ze skóry pośladka. Ziarniste i ogniskowo włóknkowe złogi IgA na granicy skórno-naskórkowej, z nasileniem w szczytach brodawek skórnych (powiększenie 20×)

Figure 2. Direct immunofluorescence test on skin biopsy taken from gluteal region. Granular and focally fibrillar IgA deposits at dermo-epidermal junction especially in dermal papillae (original magnification 20×)

złogów IgA na granicy skórno-naskórkowej, z nasileniem w szczytach brodawek skórnych (ryc. 2). Dodatkowo w badaniach serologicznych z surowicy pacjenta wykazano wysokie miana przeciwciał przeciwko endomysium mięśni gładkich w klasie IgA (> 1 : 2560) i IgG (1 : 1280) oraz przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgA (> 200 RU/ml) i IgG (1,62 RU/ml). Na podstawie całości obrazu klinicznego oraz wyników badania immunofluorescencji bezpośredniej wycinka skóry i badań serologicznych rozpoznano opryszczkowate zapalenie skóry. W leczeniu ogólnym zastosowano dapson w dawce początkowej 100 mg/dobę doustnie oraz zalecono dietę bezglutenową. Uzyskano natychmiastowe ustąpienie dolegliwości podmiotowych i stopniową remisję zmian skórnych.

OMÓWIENIE

Obraz kliniczny opryszczkowatego zapalenia skóry został po raz pierwszy opisany przez amerykańskiego dermatologa Louisa Adolphusa Duhringa w 1884 roku [1]. Niemal 100 lat później odkryto związek schorzenia z nadwrażliwością na gluten.

Istotną rolę w złożonej etiopatogenezie opisywanego zespołu jelitowo-skrórnego odgrywają czynniki genetyczne, środowiskowe oraz immunologiczne. Stwierdzono wyraźny związek choroby z dziedziczeniem określonych haplotypów HLA (ang. *human leucocyte antigen*) – głównie HLA-DQ2 oraz HLA-DQ8, odpowiedzialnych za predyspozycję do rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej [2]. Patomechanizm występowania wykwitów skórnych w przebiegu choroby trzewnej nie jest w pełni poznany. Transgluta-

minaza tkankowa (ang. *tissue transglutaminase* – tTG) stanowi główny autoantygen w celiakii. Pewną homologię do tTG wykazuje transglutaminaza naskórkowa (ang. *epidermal transglutaminase* – eTG), która może odpowiadać za powstawanie złogów IgA na granicy skórno-naskórkowej, stanowiąc tym samym główny autoantygen w przebiegu opryszczkowatego zapalenia skóry [3]. Obserwacje kliniczne potwierdzają obecność zmian chorobowych typowych dla choroby Duhringa u 12% pacjentów z rozpoznaną chorobą trzewną [4]. U chorych z opryszczkowatym zapaleniem skóry rzadko jednak występują objawy żołądkowo-jelitowe, a mimo to u 75% z nich stwierdza się zanik kosmków w jelicie cienkim [5, 6]. Badania serologiczne mają charakter pomocniczy w ustalaniu rozpoznania opryszczkowatego zapalenia skóry. Przeciwciała przeciwko endomysium mięśni gładkich (ang. *endomysial antibodies* – EmA) oraz przeciwko transglutaminazie tkankowej (ang. *tissue transglutaminase antibodies* – tTGA) uznaje się za najbardziej swoiste zarówno dla celiakii, jak i choroby Duhringa [7].

Częstość występowania opryszczkowatego zapalenia skóry określona na podstawie badań europejskich oraz amerykańskich mieści się w przedziale od 11,2 do 39,2 przypadku rocznie na 100 000 osób. Chociaż schorzenie powszechnie uznaje się za najczęstszą dermatozę pęcherzową wieku dziecięcego, w ostatnich latach obserwuje się późniejszy wiek zachorowania, przypadający na trzecią dekadę życia [8], co potwierdza opisywany przypadek.

Obraz kliniczny opryszczkowatego zapalenia skóry cechuje wyraźna symetria oraz polimorfizm wykwitów skórnych. Charakterystyczną manifestacją kliniczną schorzenia jest obecność pęcherzyków o układzie wianuszkowatym, zmian pokrzywkowatych i/lub grudek zlokalizowanych na podłożu rumieniowym. Zmianom skórnych towarzyszy intensywny świąd, co może dodatkowo przyczyniać się do powstawania pryzosów, nadżerek oraz przebarwień w miejscach występowania wykwitów pierwotnych. Za okolice predyлекcyjne uznaje się skórę łokci, kolan, pośladków, okolice krzyżową oraz owłosioną skórę głowy. Wielopostaciowość wykwitów skórnych może się przyczynić, podobnie jak w przedstawionym przypadku, do opóźnienia ustalenia właściwego rozpoznania. Obrączkowaty układ wykwitów skórnych z towarzyszącym obwodowym złuszczeniem naskórka mógł u opisywanego chorego imitować infekcję grzybiczą skóry, jednak opieranie tego rozpoznania wyłącznie na obrazie klinicznym niesie ze sobą ryzyko błędu diagnostycznego i naraża pacjenta na kosztowne, obciążające i nieskuteczne leczenie. Należy pamiętać, że zakażenia grzybicze stanowią najczęstszą przyczynę zmian obrączkowatych na skórze, jednak wykwity o takim układzie mogą być objawem innych schorzeń dermatologicz-

nych [9]. Na podkreślenie zasługuje fakt, że rozpoczęcie przeciwgrzybiczej terapii systemowej bez potwierdzenia infekcji badaniem mykologicznym jest obecnie zgodne z aktualnymi standardami postępowania [10].

Rozpoznanie choroby Duhringa opiera się na stwierdzeniu charakterystycznych cech w obrazie klinicznym, badaniu histopatologicznym i immunohistochemicznym wycinków skóry oraz badaniach serologicznych. Za patognomoniczne dla opryszczkowego zapalenia skóry uznaje się wykazanie ziarnistego bądź rzadziej włóknikowego układu IgA na granicy skórno-naskórkowej lub na szczytach brodawek skórnych w badaniu immunofluorescencji bezpośredniej wycinka pobranego z pozornie niezmiennionej skóry. Badanie immunofluorescencji pośredniej oraz testy serologiczne mają charakter decydujący w przypadku rozpoznawania choroby trzewnej, natomiast pomocniczy w diagnostyce opryszczkowego zapalenia skóry. W diagnostyce różnicowej choroby Duhringa należy uwzględnić inne dermatozy pęcherzowe: odmianę opryszczkową pęcherzycy liściastej, pęcherzycę zwykłą, odmianę pęcherzykową pemfigoidu, liniową IgA dermatozę pęcherzową u dorosłych i dzieci, chorobę Sneddon-Wilkinsona, a także częściej spotykane dermatozy, takie jak wyprysk kontaktowy, atopowe zapalenie skóry, lub infekcję świerzbowcem ludzkim.

Lekiem z wyboru stosowanym w terapii opryszczkowego zapalenia skóry jest należący do grupy sulfonów dapson. Najpoważniejsze działania niepożądane mogą się rozwinąć w trakcie leczenia, nie zależą od dawki i obejmują: methemoglobinemię, niedokrwistość hemolityczną oraz agranulocytozę. Terapia prowadzi do szybkiej redukcji świądu i pieczenia oraz remisji zmian skórnych, co zaobserwowano w prezentowanym przypadku. Przestrzeganie przez chorych zasad diety bezglutenowej jest niezbędnym elementem terapii, pomimo że efekty kliniczne w odniesieniu do zmian skórnych obserwuje się średnio po 1–2 latach jej stosowania.

Otrzymano: 10 VIII 2015 r.

Zaakceptowano: 5 X 2015 r.

WNIOSKI

Obraz kliniczny opryszczkowego zapalenia skóry może stanowić wyzwanie diagnostyczne, a obrączkowy układ wykwitów skórnych z towarzyszącym obwodowym złuszczeniem naskórka i obecnością pęcherzyków może imitować infekcję grzybiczą. Należy jednak pamiętać, że w przypadkach wątpliwych niezbędne jest wykonanie badania mykologicznego, które pozwoli uniknąć błędnego rozpoznania i wdrożenia niepotrzebnej i obciążającej terapii przeciwgrzybiczej.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Duhring L.A.:** Dermatitis herpetiformis. *JAMA* 1983, 250, 212-216.
2. **Sardy M., Tietze J.:** Dermatitis herpetiformis: an update of the pathogenesis. *Hautarzt* 2009, 60, 627-632.
3. **Lorand L., Graham R.M.:** Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003, 4, 140-156.
4. **Salmi T.T., Hervonen K., Kautiainen H., Collin P., Reunala T.:** Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011, 165, 354-359.
5. **Gawkrodger D.J., Blackwell J.N., Gilmour H.M., Rifkin E.A., Heading R.C., Barnetson R.S.:** Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984, 25, 151-157.
6. **Savilahti E., Reunala T., Maki M.:** Increase of lymphocytes bearing the gamma/delta T cell receptor in the jejunum of patients with dermatitis herpetiformis. *Gut* 1992, 33, 206-211.
7. **Heil P.M., Volc-Platzer B., Karlhofer F., Gebhart W., Huber W.D., Benesch T. i inni:** Transglutaminases as diagnostically relevant autoantigens in patients with gluten sensitivity. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005, 3, 974-978.
8. **Oxentenko A.S., Murray J.A.:** Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy. *Int J Dermatol* 2003, 42, 585-587.
9. **Bart B.J.:** Obrączkowe wykwity skórne. *Medycyna po Dyplomie* 1995, 4, 111-122.
10. **Macura A.B., Pawlik B.:** Ogólne zasady leczenia grzybic. *Przegl Dermatol* 1996, 83, 357-362.