

A dermatitis herpetiformis korszerű diagnosztikája és kezelése

The novel aspects of the diagnostics and therapy of dermatitis herpetiformis

GÖRÖG ANNA DR., MALKOVICS TAMÁS DR., SÁRDY MIKLÓS DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A jelen összefoglaló munkában a szerzők a dermatitis herpetiformis klinikai jellemzőit és patomechanizmusát ismertetik röviden, majd a kórkép diagnosztikai algoritmusát részletezik. Bemutadják a kórkép korszerű kivizsgálási és kezelési protokollját az Európai Bőr- és Nemigyógyász Akadémia (EADV) 2021-ben megjelent bizonyíték és konszenzus alapú (S2) irányelvei tükrében.

SUMMARY

In the present review, the authors briefly describe the clinical features and pathomechanism of dermatitis herpetiformis and detail the diagnostic algorithm of the disease. The up-to-date protocol for the management of the disease is presented in light of the evidence- and consensus-based (S2) guideline published by the European Academy of Dermatology (EADV) in 2021.

Kulcsszavak:

**dermatitis herpetiformis – coeliakia –
transzglutamináz – gluténmentes diéta –
dapson – irányelv**

Key words:

**dermatitis herpetiformis – coeliac disease –
transglutaminase – gluten-free diet – dapsone
– guidelines**

Rövidítések:

BM	bazálmembrán
DH	dermatitis herpetiformis
DIF	direkt immunfluoreszcens
ELISA	enzime-linked immunosorbent assay
EMA	endomysium antitest
G6PDH	glükóz-6-foszfát dehidrogenáz
GMD	gluténmentes diéta
GSE	gluténszenzitív enteropathia
HLA	humán leukocyt antigen
IDDM	inzulin-dependens diabetes mellitus
IIF	indirekt immunfluoreszcencia
MHC	major histocompatibility complex
NCGS	non-celiac gluten sensitivity
PV	pemphigus vulgaris
TG	transzglutamináz
TG1	transzglutamináz 1 (keratinocyt transzglutamináz)
TG2	transzglutamináz 2 (szöveti transzglutamináz)
TG3	transzglutamináz 3 (epidermalis transzglutamináz)

A dermatitis herpetiformis (DH) egy intenzív viszketéssel és subepidermalis hólyagképződéssel járó autoimmun bullosis, amit *Louis Adolphus Duhring* (University of Pennsylvania, Philadelphia, Egyesült Államok) írt le először 1884-ben (1). A gluténszenzitív enteropathia (GSE, lisztérzékenység, coeliakia) extraintestinalis megjelenési formája.

A DH egy multifaktoriális kórkép, kialakulásában genetikai, immunológiai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Genetikai háttere azonos, patogenezise részben megegyezik a coeliakiával.

Míg coeliakiában a transzglutamináz 2 (TG2, szöveti transzglutamináz) az autoantigén (2), DH-ban a TG3 (epidermalis transzglutamináz), mely a dermalis papillák csúcsán és az erek falában kicsapódva TG3-IgA immunkomplexek formájában hozzák létre a jellegzetes bőrtüneteket (3,4).

Agenetikailag fogékony egyéneknél a glutén intolerancia bármely életkorban kialakulhat (5). Esetükben az alapvető gabonafélék kóros adaptív és természetes immunválaszt válhatnak ki, melyek már nem csak a glutén, hanem az ahhoz kovalensen kötődő TG2 ellen is irányulnak, és egy környezeti antigén indukálta, gluténmentes diéta (GMD)

mellett reverzibilis autoimmun kórkép, a coeliakia alakul ki (6). A TG-ok közötti epitop homológia vezethet egyéb glutén-indukálta autoimmun kórképek, mint a DH (7), vagy a glutén-indukálta neurológiai megbetegedések, mint glutén-ataxia, ill. egyéb glutén-neuropátiák kialakulásához (8).

Ma már az Európai Gyermekgastroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (ESPGHAN) legfrissebb ajánlásában a GSE-t szisztémás immunmediált kórképként definiálják (9).

A GSE patomechanizmusának rövid áttekintése

A TG2 a vékonybélben subepithelialis helyezkedik el a kötőszövetben, és fő feladata a fehérjék egymással való kovalens keresztkötése, azonban elegendő szubsztrát hiányában a glutamin gyököket deamidálni is képes (10). A glutén egyik fehérje frakcióját, a gliadint az intestinalis proteázok bizonyos kóros körülmények között nem tudják lebontani, a prolinban és glutaminban gazdag fehérje ezért ilyenkor a vékonybél hengerhámsejtjein csak részben lebontva juthat át, és a vékonybél lamina propriájának kötőszöveti rétegéhez transzportálódik. Az abszorpció helyén a TG2 elegendő szubsztrát hiányában a gliadin szelektív deamidálását katalizálhatja, ill. ún. autokatalízis jöhet létre, azaz a TG2 képes saját magát kovalensen összekötni a deamidált gliadinnal. Az antigénprezentáló sejtek genetikai predispozíció esetén ezt követően nem csak a gliadin molekulákat, hanem a kovalensen kötött gliadin-TG2 komplexeket is felveszik és prezentálják az adaptív immunrendszernek. T-sejt mediált adaptív Th1 válasz, valamint humorális immunválasz, B-sejt aktiváció alakul ki (6,11,12). Mindez a tolerancia elvesztéséhez, TG2 autoimmunitáshoz, coeliakia kialakulásához vezet, mátrix metalloproteázok, gyulladásos citokinek termelődnek, a vékonybél mucosa károsodik, boholyatrophia, kriptahiperplázia alakul ki (6,12).

Autoantitestek GSE-ban

A coeliakiát keringő, főként IgA típusú TG2, gliadin és deamidált gliadin peptid elleni autoantitestek jellemzik (10,13,14). Mivel a TG2 egy ubikviter enzim, s valamennyi szövetben megtalálható, így a TG2-ellenes autoantitesteket eleinte különböző szövetekben detektálták (akkoriban még nem tudva, hogy mi ellen irányulnak ezek az autoantitestek). Először az antiretikulin antitestet (ARA) írták le, mint coeliakia specifikus antitestet, amit a különböző szubsztrátok (vese, máj) indirekt immunfluoreszcens festődése alapján nevezték el. Az ARA a rácsrostok mintázatát követte fagyasztott metszeteken (15). Az endomysium ellenanyagot (EMA) 1983-ban *Chorzelski és munkatársai* írták le, amit majom nyelőcsövön, az autoimmun bullosisok diagnosztikájánál alkalmazott szubsztráton mutattak ki. IgA kötődést

figyeltek meg a simaizom rostok kötőszöveti rétegének (endomysium) megfelelően DH-s betegek savójával inkubálva (16). Felismerték, hogy az EMA a GSE specifikus markere, és leírták, hogy jelenléte a vérben glutén dependens (17). Az IgA típusú humán jejunumhoz kötődő antitestet (JEA) *Kárpáti és munkatársai* írták le először DH-ban (1988), majd coeliakiában (1990). Tekintve, hogy a JEA a DH-s és a coeliakiás betegek vékonybélben kimutatható kóros IgA festődéssel azonos lokalizációt mutatott, a JEA a GSE autoantitestjének volt tekinthető (13,18). 1997-ben Dieterich és munkatársai azonosították a TG2-t, mint a coeliakia autoantigénjét (2), később a TG2 ellenanyagok kimutatására ELISA módszert fejlesztettek ki (19,20). Ebben *Kárpáti* professzor asszonynak jelentős szerepe volt, és a jelenleg is használt humán TG2 ELISA ma is az ő szabadalmában leírt módszeren alapul. TG2 knockout egéren coeliakiás és DH-s savókat vizsgálva EMA, ARA és JEA festődést sem lehetett kimutatni, ami bizonyította, hogy az ellenanyagok megegyeznek, antigénjük a TG2 (10).

A vékonybélben a bazálmembrán mentén lerakódó immunglobulin festődést *Dicke és munkatársai* írták le először (21), később *Kárpáti és munkatársai* igazolták az intestinalis IgA festődés specificitását DH-ban (18). 2004-ben *Korponay-Szabó és munkatársai* mutatták ki, hogy az intestinalis IgA festődés TG2-specifikus DH-ban és coeliakiában egyaránt (22). Glutén dependensen változik, szigorú GMD mellett eltűnik, ismételt glutén fogyasztás hatására újra megjelenik (23). A szerológiai vizsgálat nem csak a differenciáldiagnosztikában nyújt segítséget, hanem a követésnél, a diétás együttműködés megítélésénél, valamint a néma/látens formák felismerésénél is nélkülözhetetlen.

A DH patomechanizmusa

A DH-t a tankönyvek a klasszikus autoimmun bullosisok közé sorolják a dermalis papillák csúcsán lerakódó granuláris IgA csapadék miatt, amit 1969-ben van der Meer írt le először (24), és amiről azóta kiderült, hogy kórjelző DH-ban. *Kárpáti és munkatársai* ultrastrukturálisan vizsgálták az IgA jelenlétét (25), és megállapították, hogy a dermalis papillákban különböző kötőszöveti struktúrák mentén lerakódó „DH testecskék” találhatóak rendszertelen megoszlást mutatva. A klasszikus autoimmun bullosisokkal ellentétben a keringő IgA antitestek nem kötődnek a dermis struktúrális elemeihez a direkt immunfluoreszcenciának (DIF) megfelelő lokalizációban (21), oldhatatlan csapadék formájában lerakódnak a papilláris dermisben. A dermalis IgA antigénje a leírását követően több mint három évtizedig ismeretlen maradt. 2001-ben *Kárpáti* professzor asszony és *Sárdy* professzor úr nemzetközi kollaborációban azonosította a transzglutamináz 3-at (TG3, epidermalis transzglutamináz), mint a dermalis IgA autoantigénjét (3), és elsőként mutatta ki jelenlétét a bőrben. DH-ban és

coeliakiában is jelen vannak TG3 elleni IgA antitestek, így önmagában a TG3 antitest jelenléte nem magyarázza a DH és a coeliakia közötti különbséget. Azonban DH-ban kimutatható egy nagy aviditású keringő TG3 elleni IgA antitest populáció, ami a TG2-vel nem mutat keresztreakciót és coeliakiában nincs jelen (3,12). Az IgA és a TG3 a papilláris granulomokban és az érfalakban kolokalizálódik (3,26). A közelmúltban elsőként azonosítottunk keringő TG3-IgA immunkomplexeket DH-ban, melyek a dermalis papillák csúcsán precipitálódva a bőrtünetek kialakulásáért felelősek. A keringő TG3-IgA immunkomplex mennyisége glutén dependensen változik, és jelen lehet a keringésben olyan esetben is, amikor keringő TG3 ellenanyag nem mutatható ki (4).

Érdekes, hogy a TG3 és az IgA tünetmentes betegeknél évekkel a GMD után is kimutatható a bőrben (27). Ennek oka valószínűleg az immunkomplex kovalens kötődése az extracelluláris mátrixhoz a papillaris dermisben, hiszen a TG3 megőrzi enzimátikus aktivitását a dermalis immunkomplexen belül, ami magyarázza a hosszú ideig megmaradó, irreverzibilisen kötött IgA precipitátumot a bőrben (28).

Habár a kóros IgA és TG3 festődést tünetmentes DH-s bőrterületen is ki lehet mutatni, mégis típusos predilekciós helyeken jönnek létre a klinikai tünetek, ezért azt feltételezzük, hogy a tünetek kialakulásához egyéb helyi tényezők is szükségesek (29).

A DH patomechanizmusában a TG3 autoimmunitás kialakulása valószínűleg a TG2 és a TG3 közötti epitope spreading mechanizmus útján néhány coeliakiás páciensnél keringő TG3-IgA immunkomplexek kialakulásához vezet, de a glutén-indukált közvetlen TG3 autoimmunitás sem kizárható, a vékonybélben ezidáig nem sikerült kimutatni (12,30).

Fibrinogén-fibrin-fibrinolízis patológia DH-ban

A dermalis IgA-TG3 csapadékban a TG3 megőrzi enzimátikus aktivitását és fibrinogént köt, mely az IgA-TG3 lokalizációjával megegyezik és hasonló intenzitású festődést mutat (31). A betegek egy részénél akrálisan a kezujjakon, esetenként a lábujjakon petechiák, purpurák jelennek meg (32). Kutatócsoportunk publikálta, hogy kezeletlen betegeknél váratlanul magas a cryofibrinogenaemia előfordulása, míg GMD és/vagy dapson terápia mellett ez jelentősen csökken, vagy megszűnik (33).

Csökkent fibrinolitikus potenciált és megváltozott fibrin szerkezetet észleltünk kezeletlen DH-s betegeknél. A kimutatott változások dapson hatására részben reverzibilisek voltak, ami arra utal, hogy a fibrin(ogén) turnover szerepet játszik a DH patomechanizmusában (34). Ez alátámasztja azokat a korábbi megfigyeléseket, amelyek a hemosztázis egyensúlyának felborulását összefüggésbe hozták a bőrtünetek megjelenésével, és a korábban sikeresen alkalmazott antikoaguláns terápia hatékonyságának hátterére is rávilágíthatnak (35).

A TG6 patológia DH-ban

A TG2, a TG3 és a TG6 génje is a 20-as kromoszómán található. Mindhárom fehérje a glutén-indukálta autoimmunitás célfehérjéje lehet IgA típusú autoantitestek képződésén keresztül, melyek coeliakia esetében a bélben (TG2), DH esetében a bőrben (TG3), glutén ataxia/neuropátia esetén a központi idegrendszerben rakódnak le (TG6). Továbbá mindhárom enzim képes kötni és deamidálni a gliadint, bár eltérő specificitással (36).

Gluténérzékenységhez kapcsolatosan emiatt előfordulhatnak neurológiai tünetek is. Közülük leggyakoribb a glutén ataxia, a glutén neuropátia és a glutén encefalopátia. Megjelenhetnek a DH diagnózisát követően, de akár a neurológiai tünetek meg is előzhetik a bőrtünetek megjelenését. A komplex transzglutamináz autoimmunitás oki szerepét támasztja alá, hogy a neurológiai tüneteket mutató betegeknél keringő anti-TG6 IgA/IgG ellenanyagok mutathatóak ki. A neurológiai tünetek gyakorisága DH-ban nem ismert, egy kisebb populáción végzett felmérés szerint 39%-uknál volt igazolható a keringő TG6 elleni IgG/IgA autoantitestek jelenléte, de nem igazoltak a gluténérzékenységgel összefüggést mutató neurológiai eltérést.

A gluténérzékenységhez köthető neuropátiák közül gyakran fordul elő vékony rost neuropátia (SFN). Az A δ - és C-típusú rostok károsodása miatt a bőrön fellépő fájdalomról, paradox égő érzésről, a simogatás, tapintás érzékelésének kieséséről számolt be a glutén neuropátia miatt kezelt páciensek több mint fele. Axonhossz independens formában AGA pozitív vékony rost neuropátiák (SFN) ritkán jelentkezhetnek. A vékonyrost neuropátia tüneteit mutató betegek, akiknél a glutén oki szerepe volt igazolható, 46,2%-ban mutatták az ataxia tüneteit is. Mivel a kórkép nem közismert és interdiszciplináris gondolkodás szükséges a diagnosztikában, ezért sokszor hosszú éveket késik a diagnózis és az oki terápia, a GMD bevezetése (37).

A DH epidemiológiája

A DH egy ritka kórkép, epidemiológiájáról eltérő nemzetközi adatok állnak rendelkezésre. Előfordulása csökkenő tendenciát mutat a coeliakiával ellentétben. A DH prevalenciája 15-75/100.000 fő közé tehető, az incidenciája 1-3,5/100.000 fő/év (38). Az elmúlt évtizedekben a betegek átlagéletkora a diagnózis időpontjában folyamatosan nőtt, általában az ötödik és hatodik évtizedben jelentkeznek a klinikai tünetek, de bármikor kialakulhat (38,39). A DH a férfiakat gyakrabban érinti (ff:nő=3:2), ellentétben a coeliakiával és a gyermekkori esetekkel, ahol női dominancia jellemző (ff:nő=2:3) (38,40-42).

Észak-Európában és az Egyesült Államokban, Utah-ban a leggyakoribb, Dél-Amerikában is előfordul, Ázsiában és Afrikában azonban rendkívül ritka. Európa déli részein és Magyarországon a DH gyermekkori előfordulása gyakoribb, északon ritkább, Finnországban az összes eset mindössze 4%-a (42-44).

A DH eddigi legmagasabb incidenciáját (75/100.000 fő) Finnországban írták le, közel 40 év adatai alapján (1970-2009). Míg a nyolcvanas években Finnországban szinte megegyezett a DH és a coeliakia előfordulása, ma nyolcszor ritkább a DH (38).

Utah-ban a DH prevalenciája 11,2/100.000 fő volt 1987-ben, az incidencia 1/100.000 fő/év (45). Hasonló adatokat közöltek az Egyesült Királyságban, ahol az incidencia 1,2/100.000 fő/év (46). Szerbiában jelentősen alacsonyabb, 0,14/100.000 fő/év-es incidenciát publikáltak (47). Számos európai országból nincs elérhető adat, ezekben az országokban a DH incidenciája feltételezhetően még alacsonyabb.

A DH diagnosztikai jellemzői

2021-ben az Európai Bőr- és Nemigyógyászati Akadémia (EADV) támogatásával és az Európai Dermatológiai Fórum (EDF) együttműködésével, egy 27 tagú interdiszciplináris team részvételével bizonyíték és konszenzus alapú ajánlásokat tettünk a DH korszerű diagnosztikájáról és kezeléséről (48). Ennek tükrében ismertetjük a DH kivizsgálási és kezelési protokollját. A biztos diagnózis felállításáig a GMD és a dapson bevezetése nem ajánlott, a diagnosztikát befolyásolhatja, álnegatív eredményt kaphatunk.

Kórtörténet

A kórtörténet felvételénél fontos rákérdezni a családi anamnézisre, a bőrtünetek kezdetére és jellegére (pl. viszketés, égő érzés), a hasi panaszokra (krónikus, visszatérő hasi fájdalom, puffadás, hasmenés, székrekedés, fogyás, hányinger, stb.). Térjünk ki a malabszorpció, a coeliakia, esetleges társbetegségek tüneteire, várható terhekre a dapson mellett előforduló esetleges anyai és magzati haemolyticus anaemia, következményes neonatalis hyperbilirubinaemia miatt. Kérdezzünk rá a gyakori társbetegségekre, azok tüneteire, különös tekintettel a Hashimoto-thyreoiditisre, 1-es típusú diabetes mellitusra, anaemia perniciosára, stb.

Klinikai jellemzők

A fizikális vizsgálat során a bőrtünetek mellett a szájjüreg, a gastrointestinalis rendszer vizsgálata is fontos. A malabszorpció/coeliakia jeleire, úgymint a hasi fájdalom, súlyvesztés, puffadás, anaemia, krónikus hasmenés, perifériás oedema, krónikus fáradtság, steatorrhoea és az esetleges társbetegségek tüneteire is ki kell térni.

Bőrtünetek

A DH klinikai képére a feszülésnek vagy nyomásnak kitett felszíneken, elsősorban a könyökök, térdék és a glutealis régió felett jelentkező, viszkető, ezért excoriált, polimorf tünetek (csoportosan ülő vesiculák, hámló, excoriált papulák és plakkok, papulovesiculák) jellemzőek, valódi hólyagok ritkán láthatóak (1.a,b,c,d ábra). A

klasszikus predilekciós helyeken kívül érintett lehet a váll, hát, fejbőr, nyak is. Leírtak ritka, izoláltan arcon jelentkező, foltos megjelenésű, urticariform tünetekkel vagy palmoplantaris keratosisal járó, prurigóra, vagy leukocytoclasticus vasculitisre emlékeztető formákat is. A bőrtünetek szimmetrikus, gyakran csoportos, „herpetiform” megoszlást mutatnak, innen származik az elnevezése. A tünetek lokalizációja sokkal jellegzetesebb, mint maguk az elemi jelenségek. A Nikolskij-jel negatív, a tünetek hegesedés nélkül gyógyulnak, időnként postinflammatorikus hyper- vagy hypopigmentáció hátrahagyásával (3,30,44).

Az acralis petechiák, purpurák jellegzetesek a kórképre, akár bevezető tünete is lehetnek a DH-nak. Elsősorban a kéz-, illetve lábujjakon láthatóak, a fizikális vizsgálat során a dermatoscopia segítségünkre lehet (1.a,b,c,d ábra) (30,32).

A szájnyálkahártya ritkán érintett DH-ban. Apró hólyagok, erosiók, erythemás maculák fordulhatnak elő a buccán és a nyelven; társuló manifeszt coeliakiánál gyakrabban észlelhetők (44,49). A leggyakoribb fogászati eltérések közé tartozik a fogzománc károsodás, horizontális barázdák, apró gödröcskék és az elszíneződés (50).

Gastrointestinalis tünetek és egyéb társbetegségek

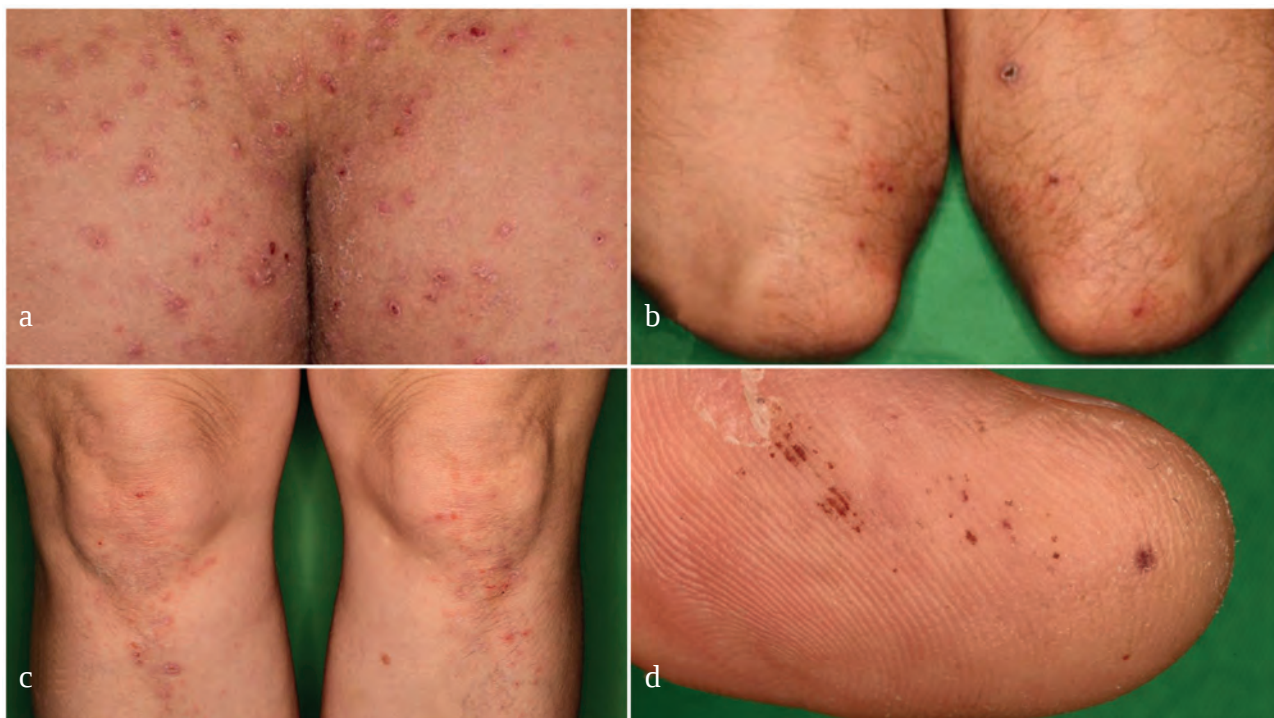
DH-ban előfordulhatnak (kb. 15-20%) a coeliakiára jellemző gastrointestinalis tünetek (pl. krónikus diarrhoea, puffadás, székrekedés, hasi fájdalom, fogyás, stb.), azonban ritkábban, és általában enyhébb formában jelentkeznek. Gyermekeknél leírtak malabszorpciót, csökkent növekedési rátát és vashiányt is. Ritkán a coeliakiához hasonlóan társulhat meddőséggel, nefropátiával, neuropátiával, cerebellaris ataxiával, stb. A gastroenterológiai vizsgálat mellett pajzsmirigy betegség és diabetes mellitus irányában további vizsgálatok javasoltak, klinikum függvényében lymphoma/leukaemia kizárása is szükséges. Addison-kór, vitiligo, alopecia areata és egyéb autoimmun betegségek is nagyobb arányban fordulnak elő DH esetén (51,52).

Szövettani vizsgálat

Javasolt a formalinban fixált lézionális biopszia rutin szövettani vizsgálata, mely önmagában nem diagnosztikus, a hisztológiai kép gyakran aspecifikus. A DH szövettani képére jellemző a subepidermalis hólyagképződés, a perivascularis lymphohistiocyter beszűrődés, a dermalis papilla területén neutrophil és eosinophil granulocytákból álló microabscessus és fibrin depozitum (53) (2. ábra). Önmagában a rutin szövettani vizsgálat nem alkalmas az egyéb autoimmun bullosisoktól (pl. lineáris IgA dermatosis, bullosus pemphigoid vagy epidermolysis bullosa acquisita) történő elkülönítésre.

Direkt immunfluoreszcencia

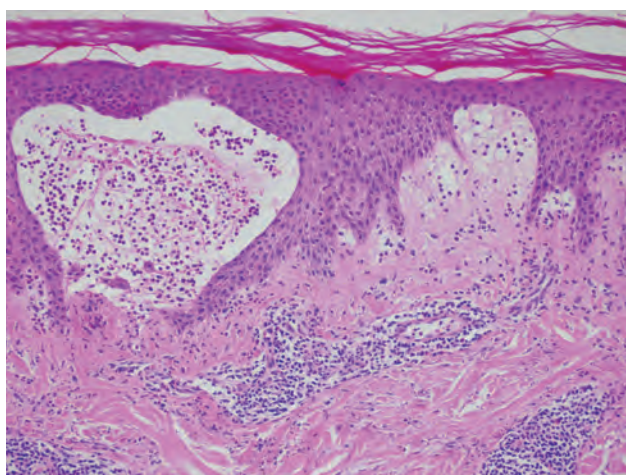
A diagnosztika alapja, a „gold standard” a perilezionális ép bőr direkt immunfluoreszcens vizsgálata, amit javasolt



1. ábra

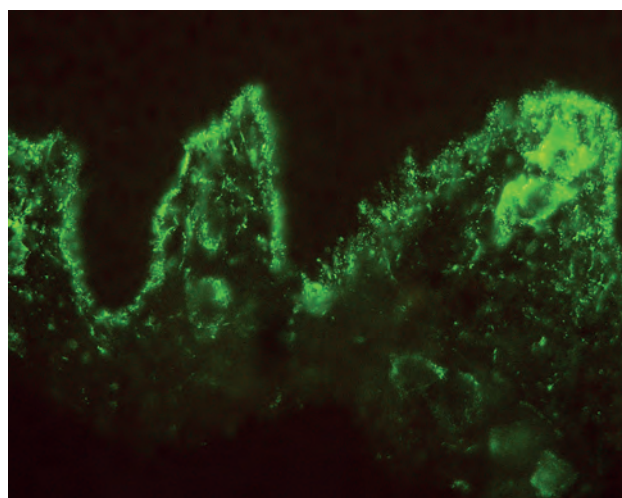
DH klinikai képe. A gluteális régió (a), a könyökök (b) és a térdek (c) felett szimmetrikusan elhelyezkedő csoportos, helyenként excoriált, erythemás papulák. Akrális purpurák a hüvelykujjon (d)

valamelyik predilekcionális területen elvégezni, pl. gluteális régióból. Fontos, hogy a mintát nem szabad formalinba helyezni, laborba szállítása fiziológias NaCl oldatban vagy erre a célra szolgáló transzport médiumban történjen! Granuláris/fibrilláris IgA precipitátum látható a dermalis papillák csúcsán (3. ábra) és a dermoepidermalis junction mentén. Ritkábban a dermalis erek falában, az elastikus rostok mentén, a muscoli arrector pili, a szőrtüszők rostjai és a verejtékmirigyek bazálmembránja mentén is megjelenik IgA festődés (51,54,55).



2. ábra

A DH-s bőr szövettani képe (HE, 20x). Subepidermalis hólyagképződés, perivascularis lymphohistiocytar beszűrődés, a dermalis papilla területén neutrophil és eosinophil granulocytákból álló microabscessus és fibrin depozitum látható



3. ábra

A DH-s bőr DIF képe perilezionális területről (FITC-konjugált anti-humán IgA, 40x). Granuláris IgA csapadék a dermalis papillák csúcsán

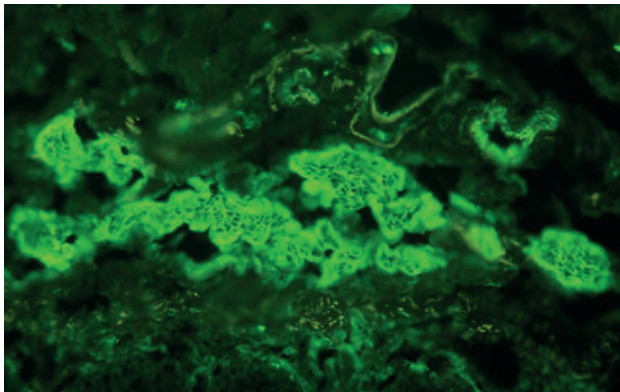
Ritkán álpozitív IgA fluoreszcencia előfordulhat olyan coeliakias betegeknél, akiknél egyéb bőrgyógyászati kórkép alakul ki (pl. kontakt dermatitis, psoriasis vulgaris), hiszen a típusos IgA fluoreszcencia coeliakiás betegek tünetmentes bőrén is jelen lehet (56). Álnegativitás szintén előfordulhat, elsősorban technikai okok, valamint az IgA immunkomplexek foltos megoszlása miatt, akár ismételt mintavétel esetén is (57). Ezekben a meglehetősen ritka esetekben egyéb minor diagnosztikai kritériumok támaszthatják alá a diagnózist.

Szerológiai vizsgálatok

DH-ban a TG2 és TG3 elleni IgA autoantitestek indirekt immunfluoreszcenciával (IIF) és ELISA módszerrel detektálhatóak. Csak az IgA-típusú autoantitestek játszanak szerepet a diagnosztikában, az IgG-típusú autoantitestek nem szenzitívek és nem is specifikusak, de IgA deficiencia esetén coeliakiában hasznosak lehetnek. DH teljes IgA deficienciánál nem alakul ki, csak részleges IgA deficienciával társuló esetekről számoltak be, ezért csak kivételes esetekben lehet jelentősége. Míg coeliakia esetén szenzitivitásuk meghaladja a 95%-ot, DH-ban ez az érték mindössze 70% körüli. Ezért minden esetben indokolt a DIF vizsgálat elvégzése a diagnózis felállításához. Ez segíthet a coeliakiához társuló, de a DH-hoz nem köthető bőrtünetek differenciáldiagnosztikájában (58,59). A szerológiai vizsgálatoknak a diagnózis felállítása mellett a GMD monitorozásában (kvantitatív TG2 alapú tesztek) és a differenciáldiagnosztikában van jelentősége.

Indirekt immunfluoreszcencia (IIF)

Az IIF a szérumban lévő endomysium elleni antitestek kvalitatív és szemikvantitatív meghatározására alkalmasak DH-ban és coeliakiában. A vizsgálat majom nyelöcső szubsztráton javasolt, pozitívítás esetén retikuláris, lépesmézre emlékeztető festődés látható a simaizom rostok mentén (4. ábra). Fagyasztott metszeteken vagy biochipen lévő gyári metszeteken vizsgálható, és egyéb simaizmot tartalmazó szubsztráton is elvégezhető, pl. humán köldökzsinór, appendix, nyúl nyelöcső. Az EMA a kezeletlen DH-s betegek kb. 60-90%-ánál



4. ábra

Pozitív EMA vizsgálat. Retikuláris, lépesmézre emlékeztető IgA festődés a simaizom rostok mentén majom nyelöcső szubsztráton (FITC-konjugált anti-humán IgA, 80x)

pozitív, a specificitása közel 100%-os, gyermekeknél általában szenzitívebb (60,61). A szemikvantitatív EMA és a kvantitatív anti-TG2 IgA ELISA szenzitivitása és specificitása nem mutat szignifikáns különbséget, ezért csak az egyik vizsgálat elvégzése javasolt, hiszen az autoantigén megegyezik. Az ESPGHAN ajánlás az anti-TG2 IgA ELISA-t javasolja elsőként, mert szélesebb

körben elérhető, kvantitatív módszer (9). Az EMA vizsgálat inkább megerősítő tesztként javasolt a magas specificitása miatt. A reticulín és jejunalis antitest vizsgálatot a mindennapi gyakorlatban nem alkalmazzuk.

TG2 ELISA

A keringő IgA típusú TG2 autoantitestek a GSE specifikus markerei, DH és coeliakia esetén is javasolt a vizsgálatuk. A konvencionálisan elérhető rekombináns, kvantitatív humán TG2 ELISA használata javasolt. DH-ban az anti-TG2 IgA antitestek szérum szintje korrelál a boholyatrophia súlyosságával. Gyermekeknél legalább 10x-es TG2 IgA antitest titer emelkedésnél a coeliakia bélbiopszia nélkül is igazolható, hiszen a súlyos bélatarophia noninvazív markere DH-ban és coeliakiában egyaránt (9). A TG2 ELISA pozitív prediktív értéke magas DH-ban, önmagában azonban nem elég a diagnózishoz az esetleges fals pozitívitás miatt, és a TG2 IgA negativitás sem zárja ki a DH-t.

TG3 ELISA

Bár a TG3 antitestek a DH szenzitív markerei és TG2 ellenanyag hiányában is jelen lehetnek, a coeliakiás betegek egy részénél is kimutathatóak bőrtünetek hiányában. Emiatt a TG3 antitest vizsgálat a TG2 ellenanyagokkal együtt, azok mellett értékelendő, önmagában nem diagnosztikus DH-ra, bár magas a pozitív prediktív értéke. Negativitása nem zárja ki a DH-t (3).

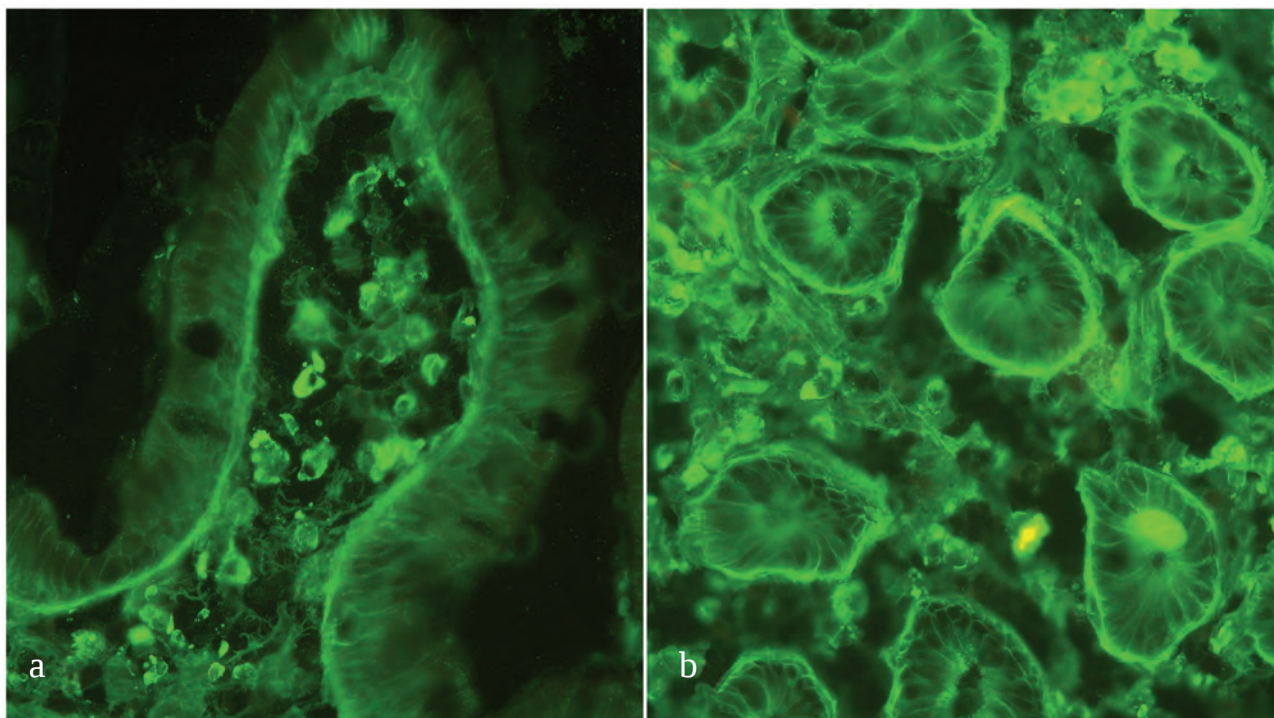
Gliadin ELISA

A gliadin és deamidált gliadin peptid elleni antitestek vizsgálata rutinszerűen nem javasolt DH-ban és coeliakiában az alacsony szenzitivitásuk és specificitásuk miatt (9). Egyes adatok szerint a deamidált gliadin peptid elleni antitestek szenzitivitása kissé magasabb, specificitása kissé alacsonyabb DH-ban, mint a TG2 elleni antitesteké, emiatt kérdéses esetekben vizsgálatuk megfontolandó (62,63).

Vékonybél biopszia

A DH leggyakrabban klinikailag tünetmentes, különböző súlyosságú GSE-hez társul, melyre gyakran a bőrtünetek hívják fel a figyelmet. A páciensek negyedénél boholyatrophia egyáltalán nem mutatható ki a vékonybélben (22).

A diagnosztika részeként javasolt a gastroduodenoscopia elvégzése a GSE súlyosságának megítélése céljából. Legalább 4 biopszia szükséges az aboralis duodenum és egy a bulbus területéről a szenzitivitás növelése érdekében. TG2-specifikus IgA antitestek fagyasztott mintákon DIF módszerrel kimutathatóak a vékonybélben is (5.a, b ábra), mely már diszkrét morfológiai eltéréseknél is igazolja a diagnózist, és jól szemlélteti, hogy a DH nem csak a bőr megbetegedése (13,64). Az alacsony vasraktár (alacsony



5. ábra

Vékonybél DIF festődése DH-ban (FITC-konjugált anti-humán IgA, 40x). Kóros IgA festődés a bazálmembrán alatt (a) és a crypták körül (b) a duodenumban

szérum ferritin szint) malabszorpciót jelezhet, DH-ban sokkal ritkábban látható, mint coeliakiában hasonló fokú vékonybél atrophia esetén.

A DH diagnosztikai kritériumai

A DH diagnózisa felállítható az alábbi két diagnosztikai kritérium teljesülése esetén (6. ábra):

1. DH-nak megfelelő klinikai tünetek
2. pozitív DIF vizsgálat

Amennyiben a klinikum nem megfelelő, a diagnózis nem állítható fel. Típusos, DH-ra jellemző klinikai tünetek esetén, ha két mintavételt követően is negatív a DIF vizsgálat, a következő minor kritériumok kombinációjával támasztható alá a diagnózis:

- DH-nak megfelelő rutin szövettani vizsgálat
- Legalább egy, magas diagnosztikus értékű szerológiai vizsgálat pozitivitása (TG2, TG3 ELISA, vagy EMA)
- Duodenum biopsziával igazolt coeliakia
- DH-nak megfelelő HLA vizsgálati eredmény
- Pozitív jó d patch teszt/ jó d provokációs próba
- Dapson kezelésre adott gyors terápiás válasz (részleges remisszió egy héten belül 100 mg napi dózis mellett)
- hosszútávú GMD-ra adott válasz

Ellentmondó vagy összeegyeztethetetlen eredmények esetén a páciens további kivizsgálása egy DH diagnosztikában és ellátásban nagy tapasztalattal rendelkező centrumban javasolt. Ellentmondó eredményeknél a vizsgálatok ismétlése javasolt.

Ajánlott kiegészítő vizsgálatok DH-ban

HLA tipizálás

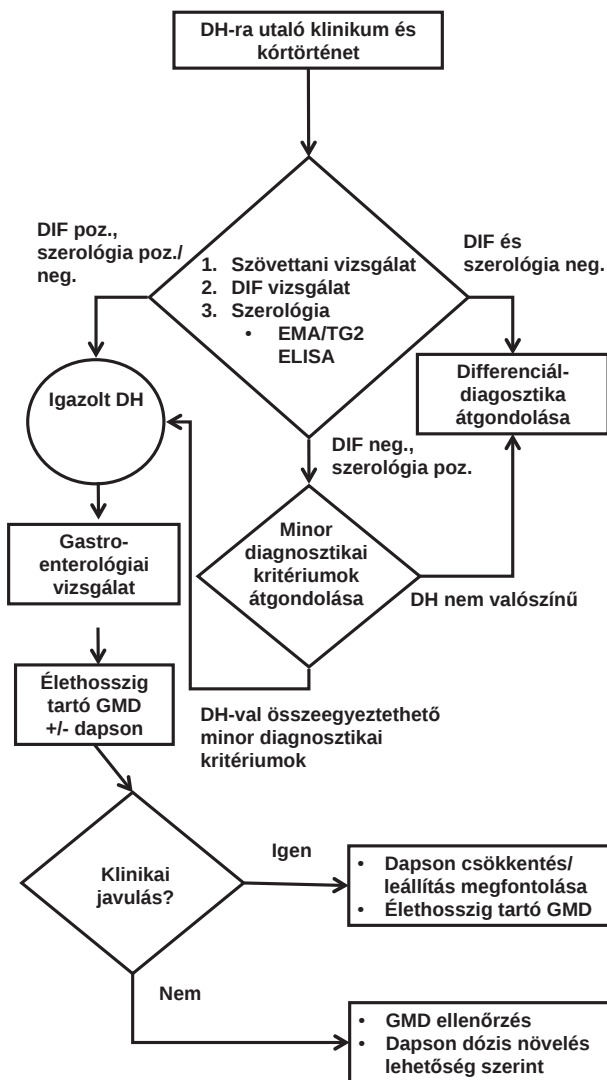
A HLA DQ2/DQ8 tipizálás rutinszerűen nem javasolt, pozitivitása önmagában nem támasztja alá a diagnózist. A magas negatív prediktív értéke miatt elsősorban a DH/coeliakia kizárásában van klinikai jelentősége válogatott esetekben. Igazolt DH-nál az egyenesági rokonok coeliakia szűrése javasolt (se IgA, anti-TG2 IgA, IgG ELISA) (9).

Társbetegségek szűrése

A társbetegségek közül a szubklinikus pajzsmirigy betegség a leggyakoribb, emiatt DH-ban ezirányú szűrővizsgálat elvégzése javasolt a diagnózis felállításakor és a követés során is (legalább a TSH szint meghatározásával, lehetőség szerint autoantitestek vizsgálatával) (65). Egyéb autoimmun kórkép irányában történő vizsgálat elvégzése a klinikum függvényében megfontolandó. Mivel a lymphoproliferatív betegségek előfordulása alacsonyabb DH-ban, mint coeliakiában, szűrésük szintén csak klinikai gyanú esetén javasolt.

Cardiovascularis kockázat felmérése

A gluténmentes termékek zsírtartalma gyakran magasabb, több sót és cukrot tartalmaznak ízfokozás és állagjavítás céljából. Ez kedvezőtlenül befolyásolhatja a cardiovascularis rizikót az elhízás, emelkedett szérum lipid-szint, inzulin-rezisztencia, metabolikus szindróma



6. ábra

A DH diagnosztikája. Rövidítések: DIF, direkt immunfluoreszcencia; EMA, endomysium antitest; TG2, transzglutamináz 2; GMD, gluténmentes diéta

és atherosclerosis kockázatának növelésével. Továbbá fontos megjegyezni, hogy a DH-ban tüneti terápiaként alkalmazott dapson súlyos mellékhatásokat okozhat magas cardiovascularis rizikójú pácienseknél (66,67).

Emiatt javasolt a 40 évnél idősebb férfiak és az 50 évnél idősebb nők cardiovascularis rizikójának felmérése elsőként a kórtörténet felvételénél (pl. dohányzás, hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia, hyperuricaemia). Klinikum függvényében ajánlottak a kardiológiai szűrővizsgálatok (szükség esetén EKG, carotis Doppler UH, echocardiographia, kardiológiai konzílium) mind a diagnózis felállításakor, mind a gondozás során.

Malabszorpció és egyéb vizsgálatok

A malabszorpció okozta anaemia, vitamin-, és ásványianyag-hiány frissen diagnosztizált coeliakia esetén

még mindig nagy arányban fordul elő. Emiatt DH-ban fontos a tápláltsági szint felmérése (68,69). Alacsony vasraktár (alacsony ferritin szint) gyakran kimutatható anaemia hiányában is DH-ban, emiatt a vérkép mellett javasolt a szérum ferritin szint meghatározása. A felszívódás megítélésének legjobb módszere a vékonybél szövettani vizsgálata, az abszorpciós tesztek (D-xylose teszt, H₂-kilégzési teszt) nem elég érzékenyek a GSE kimutatására, ezért rutinszerű alkalmazásuk nem ajánlott. A DEXA vizsgálattal igazolt alacsonyabb csontsűrűség felszívódási zavart jelezhet. A csonttritkulás coeliakiában gyakoribb, ami megnövekedett csonttörési kockázathoz vezet (70,71). Úgy tűnik azonban, hogy a kezeletlen DH-s páciensek csontsűrűsége nem különbözik az átlag populációtól (72,73), így a rutinszerű osteodensitometria nem javasolt egyéb rizikófaktorok hiányában.

A DH differenciáldiagnosztikája

A DH-t viszkető, apró vesiculákkal, excoriált tünetekkel járó kórképektől kell elkülöníteni. Leggyakrabban autoimmun bullosisok jelentkeznek hasonló klinikummal. Az autoimmun bullosisok közül linearis IgA dermatosis (LAD), bullosus pemphigoid (BP), anti-laminin- γ -1 pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita (EBA), bullosus szisztémás lupus erythematosus, pemphigus herpetiformis és IgA pemphigus jelenthet differenciáldiagnosztikai nehézséget, melyben elsősorban a DIF vizsgálat és a keringő autoantitestek IIF és ELISA vizsgálata nyújt segítséget. Ritkán a coeliakia egyéb autoimmun bullosissal is társulhat, pl. EBA, LAD.

A nem autoimmun kórképek közül elsősorban atópiás dermatitistől, egyéb ekzémáktól, folliculitistól, prurigo nodularistól, scabiestől és morsustól kell elkülöníteni (44,51). Coeliakiában DH-tól függetlenül a bőrben granuláris IgA depozitumokat lehet kimutatni a dermalis papillák csúcsán. Így coeliakiában a DIF önmagában nem elég a diagnózishoz, a szövettani vizsgálat, GMD-ra adott válasz, a klinikum mind szükséges a pontos diagnózis felállításához (56).

Az utóbbi években előtérbe került a nem coeliakiás gluténszenzitivitás, mint új entitás, melyhez szintén társulhatnak DH-ra emlékeztető bőrtünetek, és coeliakiához hasonló hasi panaszok kísérhetik (74). A diagnosztikában a negatív DIF és a TG ellenanyagok hiánya segít.

A dermatitis herpetiformis kezelése

DH-ban javasolt elsődleges terápia:

- élethosszig tartó szigorú GMD +/- dapson

További lehetőségek:

- sulfasalazin
- potens lokális kortikoszteroid
- antihisztamin

A DH oki terápia az élethosszig tartó szigorú gluténmentes diéta (GMD). Súlyos, kiterjedt bőrtünetek esetén dapson adásával egészíthetjük ki. A GMD-t csak a teljes diagnosztikát követően ajánlott elkezdni.

A diéta mellett minden egyéb csak tüneti terápia, a GSE-ra, egyéb szervi érintettségre nincs hatással, ezért csak kiegészítő kezelésként javasolhatóak, a GMD-t nem helyettesítik. A tüneti terápia súlyos, a páciens számára nem tolerálható, kifejezetten viszkető bőrtünetek esetén, diétahibánál, vagy a megfelelő diétára rezisztens bőrtünetek esetén jön szóba. A leghatékonyabb tüneti terápia a dapson, mely már 3-4 nap után látványosan enyhíti a panaszokat (a gyors terápiás válasz egyben a diagnózist is alátámasztja). Az egyéb terápiás lehetőségek, mint pl. a sulfasalazin, antihisztaminok, potens lokális kortikoszteroid készítmények kevésbé hatékonyak, abban az esetben jönnek szóba, ha a dapson kontraindikált, vagy a páciens nem tolerálja/elutasítja (75,76).

Gluténmentes diéta

Igazolt DH esetén élethosszig tartó szigorú GMD javasolt. A diéta bevezetésével a coeliakia-asszociált hasi panaszok viszonylag gyorsan enyhülnek, csökken a keringő TG2-specifikus IgA ellenanyagok szintje, valamint a lymphoproliferatív betegségek kockázata, regenerálódik a vékonybél nyálkahártya (77). A bőrtünetek a diéta kezdete után csak lassan javulnak, hónapokig, akár évekig is tarthat a teljes tünetmentesség elérése (78). A dermalis IgA precipitátum a szigorú GMD ellenére akár évekig is kimutatható a bőrben. Ezt valószínűleg az magyarázza, hogy a TG3 aktív marad a dermisben és az IgA-t szorosan az extracelluláris mátrixhoz köti (31). Ismételt glutén fogyasztás mellett a bőrtünetek általában visszatérnek, akár több évtizedes GMD után is (79). Előfordulnak refrakter esetek, melyeknél a bőrtünetek nem múlnak szigorú GMD hatására, a bőrtünetekkel ellentétben a vékonybél nyálkahártya regenerálódik (80). Ez eltér a refrakter coeliakiától, amely a GSE diéta mellett sem javul, és a szövödmények, a vékonybél lymphomák kialakulási esélye jelentősen megnő (81).

A diéta további előnye a csontsűrűség növekedése, a refrakter DH megelőzése és az életminőség javítása. A GMD-val kapcsolatos további részletek megtalálhatóak az ESPGHAN legfrissebb ajánlásában (9).

Magyarországon a 41/2009/EK rendelet alapján (2009. január 20.) a „gluténmentes” kifejezés akkor tüntethető fel, ha a gluténtartalom a fogyasztó számára értékesített élelmiszerben nem haladja meg a 20 mg/kg-ot. Az Európai Bizottság 2016. július 20-tól megszüntette a különleges táplálkozási célú élelmiszerek kategóriáját, ami a gluténérzékenyek számára változást eredményezett, az élelmiszerek címkéin feltüntetett jelölések módosításával könnyebbé vált a gluténmentes termékek kiválasztása. A „nagyon alacsony glutén tartalmú” (<100 mg/kg) élelmiszerek sem fogyaszthatóak DH és coeliakia esetén. A diéta során a búza, rozs, árpa, ezek keresztezett változatai, a kamut és a tritikálé teljes kerülése javasolt. A zab több tanulmány szerint is fogyasztható, nem toxikus, amennyiben a gyártó biztosítja a gluténmentességet (82,83).

A diagnózis felállításánál irányítsuk dietetikushoz a

pácienseket a megfelelő, kiegyensúlyozott, a szükséges protein, rost, ásványi anyag, és vitamin bevitelt biztosító étrend kialakításához, különös tekintettel egyéb diétás szükségletek fennállása esetén. Társuló 1-es típusú diabetes további kihívást jelenthet a páciensek számára, a gluténmentes élelmiszerek, gabonák glikémiás indexe sokszor magasabb (84).

A túlsúly/elhízás a coeliakiás betegeket is (feltehetően a DH-s betegeket is) érinti, emiatt kezdetben, és a gondozás során is fontos felhívni a figyelmet a megfelelő, normokalóriás étrendre a cardiovascularis rizikó csökkentése céljából (85). A túlzott jóid bevitel kerülése javasolt (pl. tengeri étel, multivitaminok), nem megfelelő GMD mellett relapsushoz vezethet (86,87).

Dapson

A dapson terápia az alábbi esetekben javasolt DH-ban

- súlyos/nem tolerálható bőrtünetek
- GMD mellett refrakter bőrtünetek
- a páciens nem fogadja el/nem tudja tartani a szigorú GMD-t

A dapson terápia fő kontraindikációi

- glükóz-6-foszfát dehidrogenáz (G6PDH) deficiencia
- anaemia, neutropenia
- súlyos, a szöveti oxigenizációt rontó kardiológiai és pulmonológiai kórképek

DH-ban az elsőként választandó tüneti terápiás szer a dapson, mely rendkívül hatékony, a bőrt tünetmentesíti, de az enteropathiára és a dermalis IgA precipitátumra nincs hatással (55). A bőrtünetek, a viszketés dapson hatására már 3-4 nap után látványosan enyhülnek, a dapson terápia felfüggesztését követően néhány nap múlva visszatérnek (51).

A terápia előtt javasolt a szérumban G6PDH aktivitás meghatározása. A kezdő dózis a bőrtünetek súlyosságától, ill. a G6PDH-aktivitástól függően lehet alacsony vagy magas. Ha az alacsony dózis mellett döntünk, napi 25 mg vagy 2x25 mg adása javasolt a lehetséges mellékhatások minimalizálása céljából. Ezt követően a napi dózist hetente 25 mg-mal növelhetjük az optimális dózis (de max. 200 mg/napi) eléréséig. A fenntartó fázisban 0,5-1 mg/kg napi dózis mellett általában a viszketés megszűnik és megakadályozza az új bőrtünetek kialakulását (51,75,76). Súlyos esetben napi 50 mg vagy napi 2x50 mg kezdő dózis megfontolandó, ha a G6PDH-deficiencia kizárható. A remisszió elérése esetén a tünetmentességet biztosító minimális fenntartó dózissal kell áttérni.

Ha 150 mg napi dózis felett egy hét alatt nem javulnak a tünetek, a diagnózis revíziója szükséges, terápiaváltás megfontolandó. A szigorú GMD hatására a dapson dózist hamarabb tudjuk csökkenteni, később teljesen elhagyhatjuk (88,89).

A kezdő dózis gyermekeknél 1-2 mg/kg egy vagy két részre osztva naponta, a maximális napi dózis 50 mg. A fenntartó dózis egyéni, általában a kezdő dózis 10-25%-a

ellegendő. Csökkent vesefunkció esetén dóziscsökkentés nem szükséges, de májenzim-szint emelkedés, ismert májbetegség esetén óvatosság, a májenzimek rendszeres kontrollja szükséges. A dapson terápiát a teljes remisszió eléréséig kell folytatni. Relapsus esetén a dózist a páciens átmenetileg emelheti, az elhagyást követő súlyos relapsus esetén a terápia újraindítható. A szigorú GMD döntő jelentőségű DH-ban, a tünetmentesség elérését követően a későbbi relapsusok a diétahiba következményei. Néhány nappal vagy akár néhány hónappal az ismételt glutén bevitelt követően is fellángolhatnak a bőrtünetek (51).

A dapson kezelés mellékhatásai

A dapson mellékhatásai többnyire dózisfüggőek, valamilyen mértékben mindenkinél megjelennek, de fiatalok, középkorúak jellemzően jól tolerálják (51,75,76). Ritkán túlérzékenységi reakció is felléphet, ezért a bevezetését követően eleinte a betegek szoros követése, heti rendszerességű labor vizsgálat javasolt (1.táblázat). A leggyakoribb dózisfüggő mellékhatások: methaemoglobinaemia, haemolyticus anaemia (rapidán, a terápia első napján is kialakulhat, de általában néhány hét után alakul ki), neutropenia, fejfájás, gyengeség, szédülés, fáradtság és hasi panaszok, mint pl. hányinger, hányás (75,76,90).

Ezek a mellékhatások leggyakrabban G6PDH-hiány esetén, szöveti oxigenizációt csökkentő társbetegség fennállásakor, ill. időseknél fordulnak elő (91). Így ezekben az esetekben óvatosság, szorosabb monitorozás szükséges (51,92).

Ha a methaemoglobin-szint 20-40% között van, szédülés, fejfájás, cyanosis, tachycardia, gyengeség alakulhat ki, és dóziscsökkentés javasolt (92,93). 45% felett (általában 200 mg/nap dózis felett) súlyos állapothoz, acidózishoz, dyspnoéhoz, arrythmiához, eszméletvesztéshez vezethet (92,93).

Az antioxidánsok, melyek jó redukálószer, mint pl. a C-vitamin (3x200 mg/nap) és az E-vitamin (3x400 mg/nap), jelentősen enyhíthetik a tüneteket, C-vitamin adása profilaktikusan is javasolt.

A dapson túlérzékenységi reakció általában DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) szindróma képében jelentkezik a terápia első 2-6 hetében, dózisfüggetlenül. Láz, bőrtünetek, belszervi eltérések, mint pl. vese-, májkárosodás jellemzi (51,93,94). A dapson szindróma egy ritka (1%), de súlyos mellékhatás, mely esetén a terápia felfüggesztése, szisztémás kortikoszteroid adása szükséges. Viszketés, lymphadenopathia, eosinophilia és fényérzékenység is előfordulhat (76,92). Hypo-, ill. agranulocytosis is kialakulhat a kezelés elején, ezért szükséges heti rendszerességű minőségi vérkép kontroll az első 3 hónapban (76,90,92).

A perifériás motoros neuropátia típusosan több év után alakul ki, irreverzibilis, általában magas dózisok mellett alakul ki (90,92).

A dapson, bár áthatol a placentán, terhesség során adható. Kiválasztódik az anyatejbe, így enyhe haemolyticus anaemiát okozhat a csecsemőknél. Csecsemő-, ill. gyermekkorban biztonságosan adható 1-2 mg/kg/nap dózisban, G6PDH-hiány esetén okozhat elsősorban problémát (90,92).

Gyakoriság	Javasolt vizsgálatok
A terápia kezdete	Anamnézis, klinikum Vérkép reticulocytá számmal Májenzimek Vesefunkció Szérum G6PD szint (amennyiben nem elérhető, alacsony kezdő dózis ajánlott)
Első hónapban hetente Második és harmadik hónapban kéthetente	Anamnézis, klinikum Vérkép reticulocytá számmal MetHb 150 mg/nap dózis felett
Első három hónapban kéthetente	Májenzimek Vesefunkció
Háromhavonta	Anamnézis, klinikum perifériás neuropátia neurológiai vizsgálattal kiegészítve Vérkép reticulocytá számmal MetHb 150 mg/nap dózis felett Májenzimek Vesefunkció

G6PDH, glükóz-6-foszfát dehidrogenáz, MetHb, methemoglobin

1. táblázat

Diagnosztikai vizsgálatok dapson terápia alatt DH-ban.

Komorbiditás vagy eltérő laborparaméterek esetén szorosabb követés, dóziscsökkentés, vagy a terápia felfüggesztése megfontolandó (43,76, 92)

Egyéb terápiás lehetőségek

Kivételes esetekben, ha a dapson kontraindikált vagy a szigorú GMD nem kellően hatékony, egyéb terápiás lehetőségek is szóba jöhetnek. Ezekről azonban csak esetközlések érhetők el, alkalmazásuk csak speciális esetekre korlátozódik (2. táblázat).

Összefoglalás

Amennyiben a bőrtünetek, illetve az anamnézis alapján DH felmerül, rutin szövettani, DIF vizsgálat és szerológia szükséges. DIF pozitivitás esetén a diagnózis felállítható (6.ábra). Ha a DIF az ismételt mintavételnél is negatív, de

a szerológia pozitív, a minor diagnosztikai kritériumok segíthetnek a diagnózis felállításában. Igazolt DH esetén élethosszig tartó szigorú GMD javasolt, egyes esetekben tüneti terápiaként dapson adása szükséges lehet. Relapsus esetén szerológiai vizsgálat, a GMD monitorozása javasolt. A dapson egyénre szabottan, a klinikai tünetek súlyossága, az esetleges társbetegségek és a rendszeresen elvégzett laborvizsgálatok függvényében kell adagolni.

Terápia	Megjegyzések
Sulfasalazin, sulfapiridin, sulfametoxipiridazin ↑	Kevésbé hatékony, mint a dapson, változó dózisok (1-4 g/nap sulfasalazin, 0.25-1.5 g/nap sulfametoxipiridazin). Európában a sulfapiridin és a sulfametoxipiridazin csak az állatorvosi gyakorlatban engedélyezett.
Tetracyclin, nikotinamid ↑	Tetracyclin 4x500 mg és nikotinamid 2x500 mg/nap.
Colchicin ↑	Hatékonyság nem megítélhető.
Ciklosporin ↓	A publikált dózisok veszélyes tartományban (5-7 mg/kg).
Potens lokális kortikoszteroidok ↑	Részen hatékony, hosszútávú alkalmazása várható mellékhatások miatt kerülendő.
Szisztémás kortikoszteroid ↓	Nem javasolt, nem hatékony.

↑ megfontolható

↓ nem javasolt

2. táblázat

Egyéb terápiás lehetőségek DH-ban (35,95-99)

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Dr. Kuroli Enikőnek a szövettani kép elkészítésért és Szigetvári Csillának az immunfluoreszcens vizsgálatok előkészítéséért.

IRODALOM

1. *Duhring LA*: Landmark article, Aug 30, 1884: Dermatitis herpetiformis. By Louis A. Duhring. *JAMA*. (1983) 250(2), 212-216.
2. *Dieterich W, Ehnis T, Bauer M és mtsai*: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. (1997) 3(7), 797-801.

3. *Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B és mtsai*: Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. (2002) 195(6), 747-757.
4. *Görög A, Németh K, Kolev K és mtsai*: Circulating transglutaminase 3-Immunoglobulin A immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol*. (2016) 136(8), 1729-1731.
5. *Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR*: Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. (2012) 18(42), 6036-6059.
6. *Stamnaes J, Sollid LM*: Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol*. (2015) 27(5), 343-352.
7. *Reunala T, Salmi TT, Hervonen K*: Dermatitis herpetiformis: Pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol*. (2015) 95(8), 917-922.
8. *Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA és mtsai*: Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. (2010) 9(3), 318-330.
9. *Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I és mtsai*: European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. (2020) 70(1), 141-156.
10. *Korponay-Szabó IR, Laurila K, Szondy Z és mtsai*: Missing endomysial and reticulin binding of coeliac antibodies in transglutaminase 2 knockout tissues. *Gut*. (2003) 52(2), 199-204.
11. *Iismaa SE, Mearns BM, Lorand L és mtsai*: Transglutaminases and disease: lessons from genetically engineered mouse models and inherited disorders. *Physiol Rev*. (2009) 89(3), 991-1023.
12. *Sárdy M*: A dermatitis herpetiformis patogeneze. *BVSZ*. (2004) 80(4), 185-194.
13. *Kárpáti S, Burgin-Wolff A, Krieg T és mtsai*: Binding to human jejunum of serum IgA antibody from children with coeliac disease. *Lancet*. (1990) 336(8727), 1335-1338.
14. *Kaukinen K, Collin P, Laurila K és mtsai*: Resurrection of gliadin antibodies in coeliac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit. *Scand J Gastroenterol*. (2007) 42(12), 1428-1433.
15. *Seah PP, Fry L, Hoffbrand A V és mtsai*: Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease. *Lancet*. (1971) 1(7704), 834-836.
16. *Chorzelski TP, Sulej J, Tchorewska H és mtsai*: IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann NY Acad Sci*. (1983) 420, 325-334.
17. *Chorzelski TP, Rosinska D, Beutner EH és mtsai*: Aggressive gluten challenge of dermatitis herpetiformis cases converts them from seronegative to seropositive for IgA-class endomysial antibodies. *J Am Acad Dermatol*. (1988) 18(4 Pt 1), 672-678.
18. *Kárpáti S, Kósnai I, Török É és mtsai*: Immunoglobulin A deposition in jejunal mucosa of children with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol*. (1988) 91(4), 336-339.
19. *Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L és mtsai*: Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol*. (1999) 113(1), 133-136.
20. *Sárdy M, Odenthal U, Kárpáti S és mtsai*: Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Clin Chem*. (1999) 45(12), 2142-2149.
21. *Dick HM, Fraser NG, Murray D*: Immunofluorescent antibody studies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. (1969) 81(9), 692-696.

22. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z és mtsai: In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut*. (2004) 53(5), 641-648.
23. Salmi TT, Hervonen K, Laurila K és mtsai: Small bowel transglutaminase 2-specific IgA deposits in dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol*. (2014) 94(4), 393-397.
24. van der Meer JB: Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br J Dermatol*. (1969) 81(7), 493-503.
25. Kárpáti S, Meurer M, Stolz W és mtsai: Dermatitis herpetiformis bodies. Ultrastructural study on the skin of patients using direct preembedding immunogold labeling. *Arch Dermatol*. (1990) 126(11), 1469-1474.
26. Preisz K, Sárdy M, Horváth A és mtsai: Immunoglobulin, complement and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2005) 19(1), 74-79.
27. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K és mtsai: IgA antiepidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis: A significant but not complete response to a gluten-free diet treatment. *Br J Dermatol*. (2015) 172(4), 1139-1141.
28. Rose C, Armbruster FP, Ruppert J és mtsai: Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*. (2009) 61(1), 39-43.
29. Donaldson MR, Zone JJ, Schmidt LA és mtsai: Epidermal transglutaminase deposits in perilesional and uninvolved skin in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol*. (2007) 127(5), 1268-1271.
30. Kárpáti S: Dermatitis herpetiformis: Close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci*. (2004) 34(2), 83-90.
31. Taylor TB, Schmidt LA, Meyer LJ és mtsai: Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. *J Invest Dermatol*. (2015) 135(2), 623-625.
32. Karpati S, Torok E, Kosnai I: Discrete palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis. *Duhring. Cutis*. (1986) 37(3), 184-187.
33. Bognár P, Görög A, Kárpáti S: High prevalence of cryofibrinogenaemia in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2016) 30(3), 517-518.
34. Görög A, Németh K, Szabó L és mtsai: Decreased fibrinolytic potential and morphological changes of fibrin structure in dermatitis herpetiformis. *J Dermatol Sci*. (2016) 84(1), 17-23.
35. Shah SA, Ormerod AD: Dermatitis herpetiformis effectively treated with heparin, tetracycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol*. (2000) 25(3), 204-205.
36. Stamnaes J, Dorum S, Fleckenstein B és mtsai: Gluten T cell epitope targeting by TG3 and TG6; Implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia. *Amino Acids*. (2010) 39(5), 1183-1191.
37. Zis P, Sarrigiannis PG, Rao DG és mtsai: Small fiber neuropathy in coeliac disease and gluten sensitivity. *Postgrad Med*. (2019) 131(7), 496-500.
38. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H és mtsai: Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: A 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol*. (2011) 165(2), 354-359.
39. Mansikka E, Salmi TT, Kaukinen K és mtsai: Diagnostic delay in dermatitis herpetiformis in a high-prevalence area. *Acta Derm Venereol*. (2018) 98(2), 195-199.
40. Mooney PD, Hadjivassiliou M, Sanders DS: Coeliac disease. *BMJ*. (2014) 348, g1561.
41. Hervonen K, Salmi TT, Kurppa K és mtsai: Dermatitis herpetiformis in children: A long-term follow-up study. *Br J Dermatol*. (2014) 171(5), 1242-1243.
42. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Czinner A és mtsai: High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. (1999) 28(1), 26-30.
43. Antiga E, Verdelli A, Calabro A és mtsai: Clinical and immunopathological features of 159 patients with dermatitis herpetiformis: an Italian experience. *G Ital Dermatol Venereol*. (2013) 148(2), 163-169.
44. Bolotin D, Petronic-Rosic V: Dermatitis herpetiformis: Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol*. (2011) 64(6), 1017-1024.
45. Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ és mtsai: The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol*. (1992) 128(12), 1608-1610.
46. West J, Fleming KM, Tata LJ és mtsai: Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: Population-based study. *Am J Gastroenterol*. (2014) 109(5), 757-768.
47. Milinković M V, Janković S, Medenica L és mtsai: Incidence of autoimmune bullous diseases in Serbia: a 20-year retrospective study. *JDDG*. (2016) 14(10), 995-1005.
48. Görög A, Antiga E, Caproni M és mtsai: S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2021) 35(6), 1251-1277.
49. Lähteenoja H, Irjala K, Viander M és mtsai: Oral mucosa is frequently affected in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol*. (1998) 134(6), 756-758.
50. Aine L, Mäki M, Reunala T: Coeliac-type dental enamel defects in patients with dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol*. (1992) 72(1), 25-27.
51. Caproni M, Antiga E, Melani L és mtsai: Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2009) 23(6), 633-638.
52. Reunala T, Collin P: Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. (1997) 136(3), 315-318.
53. Warren SJP, Cockerell CJ: Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features. *Am J Dermatopathol*. (2002) 24(4), 305-308.
54. Dmochowski M, Gornowicz-Porowska J, Bowszyc-Dmochowska M: An update on direct immunofluorescence for diagnosing dermatitis herpetiformis. *Postep dermatologii i Alergol*. (2019) 36(6), 655-658.
55. Barnadas MA: Dermatitis herpetiformis: A review of direct immunofluorescence findings. *Am J Dermatopathol*. (2016) 38(4), 283-288.
56. Beutner EH, Baughman RD, Austin BM és mtsai: A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial antibodies but negative direct immunofluorescent findings. *J Am Acad Dermatol*. (2000) 43(2 Pt 2), 329-332.
57. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB és mtsai: Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. (2010) 50(2), 140-146.
58. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R és mtsai: European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. (2019) 7(5), 583-613.
59. Muddasani S, Rusk AM, Baquerizo Nole KL: Gluten and skin disease beyond dermatitis herpetiformis: a review. *Int J Dermatol*. (2021) 60(3), 281-288.

60. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J és mtsai: Tissue transglutaminase and endomysial antibodies-diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. Clin Immunol. (2001) 98(3), 378-382.
61. Kasperkiewicz M, Dährich C, Probst C és mtsai: Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. J Am Acad Dermatol. (2012) 66(4), 583-588.
62. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H és mtsai: New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase. Clin Chem. (2010) 56(4), 661-665.
63. Mansikka E, Hervonen K, Salmi TT és mtsai: The prevalence of severe villous atrophy in dermatitis herpetiformis: A 45-year experience in 393 patients. J Clin Gastroenterol. (2017) 51(3), 235-239.
64. Balas A, Vicario JL, Zambrano A és mtsai: Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. Tissue Antigens. (1997) 50(1), 52-56.
65. Valitutti F, Iorfida D, Anania C és mtsai: Cereal Consumption among Subjects with Celiac Disease: A Snapshot for Nutritional Considerations. Nutrients. (2017) 9(4).
66. Norsa L, Shamir R, Zevit N és mtsai: Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten-free diets. World J Gastroenterol. (2013) 19(34), 5658-5664.
67. Deora V, Aylward N, Sokoro A és mtsai: Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. (2017) 65(2), 185-189.
68. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Berkenpas M és mtsai: Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. Nutrients. (2013) 5(10), 3975-3992.
69. Lucendo AJ, García-Manzanares A: Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. Rev Esp enfermedades Dig organo Of la Soc Esp Patol Dig. (2013) 105(3), 154-162.
70. Heikkilä K, Pearce J, Mäki M és mtsai: Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. (2015) 100(1), 25-34.
71. Di Stefano M, Jorizzo RA, Veneto G és mtsai: Bone mass and metabolism in dermatitis herpetiformis. Dig Dis Sci. (1999) 44(10), 2139-2143.
72. Lewis NR, Logan RFA, Hubbard RB és mtsai: No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. Aliment Pharmacol Ther. (2008) 27(11), 1140-1147.
73. Fortuna G, Marinkovich MP: Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. Clin Dermatol. (2012) 30(1), 38-50.
74. Faina V, Paolino G, Bavastrelli M és mtsai: Classification of cutaneous manifestations in patients with non-celiac gluten sensitivity and wheat allergy. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2017 Dec 12; 85(2):469-72. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(17\)32811-6/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(17)32811-6/fulltext)
75. Antiga E, Caproni M: The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. Clin Cosmet Investig Dermatol. (2015) 8, 257-265.
76. Bolotin D, Petronic-Rosic V: Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. J Am Acad Dermatol. (2011) 64(6), 1024-1027.
77. Collin P, Salmi TT, Hervonen K és mtsai: Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. Ann Med. (2017) 49(1), 23-31.
78. Rai S, Kaur A, Chopra CS: Gluten-Free Products for Celiac Susceptible People. Front Nutr. (2018) 5, 116.
79. Leonard J, Haffenden G, Tucker W és mtsai: Gluten challenge in dermatitis herpetiformis. N Engl J Med. (1983) 308(14), 816-819.
80. Hervonen K, Salmi TT, Ilus T és mtsai: Dermatitis herpetiformis refractory to gluten-free dietary treatment. Acta Derm Venereol. (2016) 96(1), 82-87.
81. Rubio-Tapia A, Murray JA: Classification and management of refractory coeliac disease. Gut. (2010) 59(4), 547-557.
82. Juhász M, Zágoni T, Tóth M és mtsai: [Celiac disease today: review of the growing knowledge]. Orv Hetil. (2000) 141(48), 2583-2593.
83. Hardman CM, Garioch JJ, Leonard JN és mtsai: Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis. N Engl J Med. (1997) 337(26), 1884-1887.
84. Scaramuzza AE, Mantegazza C, Bosetti A és mtsai: Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control. World J Diabetes. (2013) 4(4), 130-134.
85. Tortora R, Capone P, De Stefano G és mtsai: Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. Aliment Pharmacol Ther. (2015) 41(4), 352-359.
86. J. Z.: Bullous diseases. St. Louis, Mosby - Year Book, (1993) 157-212 p.
87. Taylor TB, Zone JJ: Sensitivity of transglutaminase 3 in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin to potassium iodide. J Invest Dermatol. (2018) 138(9), 2066-2068.
88. Andersson H, Mobacken H: Dietary treatment of dermatitis herpetiformis. Eur J Clin Nutr. (1992) 46(5), 309-315.
89. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA és mtsai: 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol. (1994) 131(4), 541-545.
90. Cardones ARG, Hall RP 3rd: Management of dermatitis herpetiformis. Immunol Allergy Clin North Am. (2012) 32(2), 275-281.
91. Wakelin SH, Maibach HI, Archer CB.: Handbook of Systemic Drug Treatment in Dermatology. 2nd ed. CRC Press; (2015) 147-153 p.
92. Zhu YI, Stiller MJ: Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. J Am Acad Dermatol. (2001) 45(3), 420-434.
93. Coleman MD: Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. Br J Dermatol. (1993) 129(5), 507-513.
94. Sener O, Doganci L, Safali M és mtsai: Severe dapsone hypersensitivity syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol. (2006) 16(4), 268-270.
95. Goldstein BG, Smith JGJ: Sulfasalazine in dermatitis herpetiformis. J Am Acad Dermatol. (1990) 22(4), 697.
96. Paniker U, Levine N: Dapsone and sulfapyridine. Dermatol Clin. (2001) 19(1), 79-86.
97. Silvers DN, Juhlin EA, Berczeller PH és mtsai: Treatment of dermatitis herpetiformis with colchicine. Arch Dermatol. (1980) 116(12), 1373-1384.
98. Stenveld HJ, Starink TM, van Joost T és mtsai: Efficacy of cyclosporine in two patients with dermatitis herpetiformis resistant to conventional therapy. J Am Acad Dermatol. (1993) 28(6), 1014-1015.
99. Wang Y, Yang B, Zhou G és mtsai: Two Cases of Dermatitis Herpetiformis Successfully Treated with Tetracycline and Niacinamide. Acta Dermatovenereol Croat. (2018) 26(3), 273-275.

Érkezett: 2021.07.11.

Közlésre elfogadva: 2021.07.16.