

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: dr. Hunyadi János egyetemi tanár)

Dermatitis herpetiformis Duhring Sumetrolim kezelése **Treatment of Dermatitis Herpetiformis Duhring with Sumetrolim**

IRINYI BEATRIX DR., SZEGEDI ANDREA DR., EMRI GABRIELLA DR.,
BÉGÁNY ÁGNES DR., HUNYADI JÁNOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

20 éves fiatal nő, 3-4 hónapja fennálló, erősen viszkető, mindkét térdre és könyökre, a két csípőlapátra, valamint a hátra és a tarkóra lokalizálódó csoportosan, ill. néhol elszórtan jelentkező papulák, seropapulák és pörkkel fedett erosiók miatt került felvételre osztályunkra. A klinikailag dermatitis herpetiformis Duhringnak imponáló betegséget szövettani vizsgálattal is sikerült igazolnunk. Gluténmentes diéta, valamint 50 mg Dapsone mellett tünetei látványosan javultak. Kéthetes kezelés után azonban hirtelen haemolyticus anaemia alakult ki icterusszal, melyet feltehetően a Dapsone okozott. Ezért a Dapsont leállítottuk, ennek hatására anaemiája rendeződött, ugyanakkor a bőrtünetek recidiváltak és a gluténmentes diétára önmagában nem reagáltak. Alternatív terápiaként egy másik sulfonamid analóggal, a Sumetrolimmal próbálkoztunk, melynek hatására ismét gyorsan tünetmentesedett a beteg.

Kulcsszavak:

**Dermatitis herpetiformis - Dapsone
intolerancia - sulfonamid analógok**

SUMMARY

A 20-year-old woman was admitted to our department with itching papules, seropapules and crusted erosions which were localized to the knees, elbows, hips, the back and the nape of the neck. The symptoms started 3-4 months ago and were found both in groups and soliterly. The clinical picture suggested dermatitis herpetiformis Duhring and the diagnosis was proven by the histology. With a gluten-free diet and a daily dosage of 50 mg of Dapsone we observed a marked remission. After 2 weeks of therapy a sudden haemolytic anemia developed with icterus most probably due to the Dapsone therapy. We discontinued Dapsone and the hematological status returned to normal. At the same time the skin symptoms reappeared and did not react to gluten-free diet. As an alternative therapy, another sulfonamide analogue. Sumetrolim was introduced and resulted in quick remission of the symptoms.

Key words:

**Dermatitis herpetiformis - Dapsone
intolerance - sulfonamide analogues**

A dermatitis herpetiformis Duhring változatos klinikai tüneteket mutató, krónikus lefolyású, erős viszketéssel járó, papulovesiculosus dermatózis. A kórképet szövettanilag subepidermális hólyagképződés, a papillákban neutrophil gyűlem jellemzi, ill. az immunhisztokémiai kép a dermalis papillák csúcsán és esetenként a basal-membrán mentén granuláris IgA lerakódást mutat. A betegség szuverén gyógyszere a Dapsone (diamino-diphenyl-sulphone, DDS), mely az ajánlott terápiás dózis mellett ugyan ritkán, de okozhat nem kívánatos mellékhatásokat. Az alább ismertetett betegben Dapsone hatása haemolyticus anaemia alakult ki, így alternatív terápiára kényszerültünk, mely az irodalmi adatok szerint kevésbé eredményes. Betegünk esetén az alkalmazott Sumetrolim hatása vitathatatlan volt. Az esetet a kórkép érdekes lefolyása, a Dapsone okozta mellékhatás jelentkezése és a ritkán alkalmazott alternatív terápiás lehetőség sikerei miatt mutatjuk be.

Esetismertetés

20 éves nőbeteg, 3-4 hónapja fennálló, mindkét térd és könyök felszínére, a két csípőre, valamint a hátra és a tarkóra lokalizálódó, gyulladásos alapon ülő, csoportosan, ill. néhol elszórtan jelentkező, erősen viszkető, rohamosan terjedő papulák, seropapulák és pörkkel fedett erosiók miatt került felvételre a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájára (1. ábra). Felvételét megelőzően, otthonában háziorvosa ajánlása alapján Flucinar kenőcsöt, ill. Diprosalic krémet használt, de tünetei nem javultak.

Családi és egyéni anamnézise egyéb betegségek tekintetében negatív volt. Fizikális vizsgálat, ill. góckutatás során kóros eltérés nem volt detektálható (AST: 53 kU/l, vizelet fs: 1020, a: neg, p: neg, s: neg, mellkas és melléküreg rtg: neg, hasi UH: neg). A rutin laboratóriumi eredmények We: 4 mm/6, Na: 143 mmol/l, K: 4,7 mmol/l, Cl: 106 mmol/l, urea: 4,1 mmol/l, creatinin: 70 mmol/l, vércukor: 5,2 mmol/l, GOT: 16U/l, GPT: 20 U/l, GGT> 13 U/l, ALP> 172 U/l, LDH: 355 U/l, FVS: 6,5 G/l, VVT: 4,38 T/l, HB: 128 g/l, HTC: 0,38, THR: 188 G/l normál tartományban voltak.

A kvalitatív vérképben mérsékelt eosinophiliát találtunk (Neut: 65,9%, Eo: 5,1%, Ba: 0,3%, Mo: 6,9%, Ly: 21,8%). A jódpróba negatív volt. Az immunszerológia endomysium és transzglutaminase el-



1. ábra

A beteg hátán csoportosan, ill. néhol elszórtan elhelyezkedő hyperaemias papulák, seropapulák, pörkkel fedett erosiók



2. ábra

3 hónapos Sumetrolim kezelés után a beteg tünetmentes

leni antitestek jelenlétét mutatta ki a szérumban, gliadin ellenes antitesteket nem lehetett detektálni.

A klinikailag dermatitis herpetiformis Duhringnak imponáló bőrtünetekből biopsziás mintavétel történt. Immunhisztokémiai vizsgálat rögzös IgA pozitivitást mutatott a dermis papilláiban, a hematoxin-eosinnal festett metszeten az enyhén hyperkeratoticus, ill. acanthoticus hámban a papillák feszesen kitöltő sűrű, neutrophil sejtes infiltráció volt látható, mely microabscessust formált. A basalis membrán folytonossága sehol nem szakadt meg. A szöveti kép egyértelműen alátámasztotta a klinikai diagnózist. A diagnózis birtokában, a gluténmentes diéta mellett 50 mg Dapson adását kezdtük el nagy dózissal C-vitaminnal és egyidejűleg lokális szteroid tartalmú externát is alkalmaztunk. A beteg bőrtünetei 10 napos kezelés után szinte teljesen regrediáltak és a kontroll laboratóriumi vizsgálatok elvégzése után normál értékek (FVS: 5,37 G/l, VVT: 4,5 T/l, HB: 123 g/l, HTC: 0,38) mellett otthonába bocsátottuk. Ezt követően a kezelés megkezdését követő 16-17. napon submandibuláris nyirokcsomó megnagyobbodás és ehhez társuló icterus keletkezett. Lymphadenomegáliát más régióban nem tapasztaltunk. A májenzim értékek ismételten normál tartományba estek (GOT: 18 U/l, GPT: 25 U/l, ALP: 118 U/l, LDH: 415, Se. amiláz: 67 U/l, Se. lipáz: 94 U/l), a vírus szerológia (anti-HAV, HbsAG, EBV, CMV, Adeno, Toxoplasma) eredményei kóros eltérést nem jeleztek, így a hepatitis kizárható volt. Laborértékei között az indirekt hiperbilirubinemia (össz. Bi: 93,3 μ mol/l, direkt Bi: 9,7 μ mol/l) az anaemia (VVT: 1,0 T/l, HB: 102 g/l, HTC: 0,3 Fe: 30 μ mol/l) és a reticulocytosis alapján a haemolysis igazolódott. Etiológiai faktorként a Dapson jöhet számításba, így annak további szedését azonnal leállítottuk, melynek hatására anaemiája rendeződött. Ezzel egyidőben bőrtünetei a szigorú gluténmentes diéta ellenére recidiváltak.

Mivel a Dapson okozta haemolysis hátterében gyakran a glükóz-

6-foszfát-dehidrogenáz enzim csökkent vagy hiányzó működése áll (1), ezért az Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet molekuláris biológiai és kutatólaboratóriumában elvégeztettük ezen enzim vizsgálatát. A G6PD enzim aktivitása a normál tartományban (16NE) volt. Irodalmi hivatkozások alapján alternatív terápiaként ekkor egy sulfonamid analóggal, a Sumetrolimmal próbálkoztunk, 2x1 tableta (2x400 mg) napi dózisban, melynek hatására ismét gyorsan (5-6 nap alatt) tünetmentesedett a beteg. Ezt követően a dózist napi 1 tableta Sumetrolimra csökkentettük. A folyamatos kezelés mellett 3 hónapja a beteg tünet- és panaszmentes (2. ábra).

Megbeszélés

A dermatitis herpetiformis bármely életkorban előfordulhat (2-3). E rendkívül erős viszketéssel járó, krónikus kórkép jellemző klinikai tünetei a végtagok feszítő felszínén, a gluteuson elhelyezkedő, erythemás vagy urticariás alapon ülő csoportos vagy soliter vesiculák, bullák, és excoriatiók. A dermatitis herpetiformisban szenvedő betegeknek bélboly atrophiaával járó gluténszenzitív enteropathia mutatható ki, melyet 1966-ban írtak le először (4). A betegek többsége kb. 90%-a HLA-DR3, ill. DQ2, és több mint 70%-a HLA-B8 és DR3 antigén hordozó (5).

Fénymikroszkópos vizsgálattal subepidermális hólyagképződés, a papillákban neutrophil accumulatio látható. Az

hányinger, hányás, anorexia, fejfájás,
szédülés, tachycardia
methaemoglobulinaemia (15.)
haemolysis (16.)
agranulocytosis (17.)
aplastic anaemia (18.)
thrombocytosis (19.)
cutan hyperszenzitivitási reakció (Dapson-sy) (20.)
Stevens-Johnson-szindróma
hypalbuminaemia
szemkárosodás (21.)
arc-, és ajakzsibbadás (22.)
hiperpigmentáció (23.)
perifériás neuropathia a motoros funkciók
csökkenésével (24.)

1. táblázat

Dapson kezelés mellett kialakult mellékhatások
az irodalmi adatokra hivatkozva

elektronmikroszkópos vizsgálatok a dermális elváltozások mellett a basalis lamina, valamint az ahhoz csatlakozó kollagéntrostok károsodását is jelzik. A direkt IF vizsgálat tal a dermalis papillák csúcsán granuáris vagy fibrilláris IgA depositumok figyelhetők meg, esetenként IgM, IgG és C3, ritkán C1q is megtalálható (6-9).

A betegség kezelésében a gluténmentes diéta elsődleges, hatására a betegek fokozatosan tünetmentessé válnak és általában a vékonybél-elváltozások is rendeződnek. A diéta hatása csak hosszú idő után jelentkezik, és sok esetben egy egész életen át tartani kell. Ha a diéta hatástalan vagy nem kivitelezhető, ill. a gyors tünetmentessé válás a cél, Dapson adása javasolt. A Dapson egy bakteriosztatikus lepra ellenes kemoterapeutikum, mely a dermatitis herpetiformis szuverén gyógyszerének is tekinthető. A kezelést 25-50 mg napi kezdő dózis után 100-200 mg/nap fenntartó adagra érdemes emelni, majd pár hét után 50-100 mg/nap fenntartó dózis ajánlott. A terápia mellett szoros vérkép és metHb kontroll szükséges. A klinikai javulás után érdemes a dózist a lehető legalacsonyabb szintre beállítani, mert így elkerülhetők a Dapson okozta mellékhatások (táblázat), (10). A kezelés elkezdése előtt érdemes a G6PD enzim szint meghatározását elvégezni, mert ennek csökkent működése esetén a gyógyszer súlyos haemolyticus anaémiát okozhat. Betegünknek az enzim normál aktivitása mellett is fellépett ez a szövőd-mény. Bár a Dapson okozta mellékhatások általában reverzibilisek, és a gyógyszer elhagyása után a tünetek visszahúzódnak, halálos kimenetel is előfordulhat (10). Súlyos mellékhatások esetén a terápiát fel kell függeszteni. Később a kezelést kisebb dózissal újra lehet kezdeni. Idős életkorban, kardiopulmonális betegségekben, valamint Dapson intolerancia esetén egyéb sulfonamid analógokkal próbálkozhatunk. Külföldi közlések első szerként a sulphapyridine-t említik 3x0,25-0,5 g napi dózisban,

bár előfordulhat, hogy napi 4 g is hatástalan. Mellékhatásként hányinger, étvágytalanság, anorexia, fejfájás, erythema és pruritus jelentkezhet. Ritkán és feltehetően dóziszfüggő mellékhatásként haemolyticus anaemia, icterus, cyanosis, hasmenés és hányás alakulhat ki. A tapasztalatok szerint dózistól független szövőd-ményként csontvelő depresszió (leukopaenia, agranulocytosis, thrombopae-nia) és hepatitis is előfordulhat (11-12). A másik hatásos szer a hosszú hatású, napi 0,5-1 g dózisban adott sulphametoxypridazin, melynek mellékhatásai már 1 g/napi adat felett is felléphetnek (13-14). Magyarországon ezen hatóanyag tartalmú szerek nincsenek forgalomban, de a hazai sulfonamid analógok ekvivalens gyógyszerként használhatók. Ilyen sulfonamid analóg a sulfamethoxazolomot tartalmazó Sumetrolim és a sulfasalazoniumot tartalmazó Salazopyrin.

Sulfonamid érzékenység esetén a gluténmentes diétát kiegészíthetjük cholhicinnel (3x0,5 mg). A steroid kezelés is mérlegelendő, bár a terápiás hatékonysághoz nagy dózisa lenne szükség, ami hosszú távon mellékhatások jelentkezésével jár. Betegünknek előnyös felszívódási saját-ságai miatt a Sumetrolim kezelést választottuk, amely elő-nyösnek bizonyult.

Mivel a hazai irodalomban a Dapson mellékhatásairól és alternatív terápiás lehetőségeiről még nem számolt be senki, így ezúton szeretnénk felhívni a figyelmet erre a ritka, de súlyos kimenetelt okozó mellékhatásra. Tapasztatunk szerint az alternatív sulfonamid analógok hatásosak és jól tolerálhatók, bár ezek esetleges mellékhatásairól sem szabad megfeledkezni.

IRODALOM

1. Kárpáti S.: Bullosus dermatosisok. Háziorvos Továbbképző Szemle. (1996) 1, 384-386.
2. Désaknai Sz., Kárpáti S., Horváth A.: Dermatitis herpetiformisban szenvedő felnőtt betegek körében tett klinikai és gastroenterológiai megfigyelések. L.A.M. (1999) 6, 470-475.
3. Kárpáti S., Török E., Kosnai I.: Directe palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis Duhring. Cutis. (1986) 37, 184-187.
4. Marks J., Shuster S., Watson A. J.: Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. Lancet. (1966) ii, 1280-1282.
5. Hall M., Lanchbury J., Bolsover W. et al: HLA association with dermatitis herpetiformis in accounted for by a cis or trans associated DQ heterodimer. Gut. (1991) 32, 487-490.
6. Chorzelski T. P., Beutner E. H., Jablonska S. et al: Immunfluorescence studies in the diagnosis of dermatitis herpetiformis and its differentiation from bullous pemphigoid. J. Invest. Dermatol. (1971) 56, 373-380.
7. Seah P. P., Fry L.: Immunoglobulins in the skin in dermatitis herpetiformis and their relevance in diagnosis. Br. J. Dermatol. (1975) 92, 157-166.
8. Husz S., Korom I.: Vesiculo-bullosus bőrbetegségek diagnózisa, klinikuma és elkülönítő kórisméze. II. Hólyagos kórképek. Bőrgyógy. Venerol. Szle. (1994) 70, 149-156.
9. Yaoita H.: Identification of IgA binding structures in skin of patients with dermatitis herpetiformis. J. Invest. Dermatol. (1978) 71, 213-216.
10. Révész K., Schneider L.: A dapson terápiás alkalmazása dermatitis herpetiformis (Duhring)-ban és néhány gyulladáshoz vezető bőrbetegségben. Orvosi Hetilap. (1995) 136, 59-62.
11. Frey H. M. et al: Fatal reaction to dapsone during treatment of leprosy. Ann. Intern. Med. (1981) 94, 777-779.

12. Fry L., Seah P. P., Riches D. J. *et al*: Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Lancet*. (1973) *1*, 288-291.
13. Kazt S. I., Hall R. P., Lawley T. J. *et al*: Dermatitis herpetiformis: the skin and the gut *Ann. Intern. Med.* (1980) *93*, 857-874.
14. Fry L.: The treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin. Exp. Dermatol.* (1982) *7*, 633-642.
15. McFadden J., Leonard J., Powles A. *et al*: Sulphamethoxypyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigoid. *Br. J. Dermatol.* (1989) *121*, 759-762.
16. Jopling W. H.: Side-effects of antileprosy drugs in common use. *Lepr. Rev.* (1983) *54*, 261-270.
17. Lanchant N. A., Tanaka K. R.: Case report: dapsone-associated Heinz body haemolytic anemia in a Cambodian woman with hemoglobin trait. *Am. J. Med. Sci.* (1987) *294*, 364-368.
18. Cockburn E. M. *et al*: Dapsone-induced agranulocytosis: spontaneous reporting data. *Br. J. Dermatol.* (1993) *128*, 702-703.
19. Foucauld J. *et al*: Dapsone and aplastic anemia. *Ann. Intern. Med.* (1985) *102*, 139.
20. Wynn R. F. *et al*: Case report of dapsone-related thrombocytosis in an AIDS patient. *Ann. J. Med.* (1995) *98*, 602.
21. McKenna K. E., Robinson J.: The dapsone hypersensitivity syndrome occurring in a patient with dermatitis herpetiformis (letter). *Br. J. Dermatol.* (1977) *137* (4), 657-658.
22. Alexander T. A. *et al*: Presumed DDS ocular toxicity: *Indian J. Ophthalmol.* (1989) *37*, 150-151.
23. Stefanous S. N., Morgan S. J.: A previously unrecognised side effect of dapsone. *Br. J. Ophthalmol.* (1997) *81*, 1113-1114.
24. David K. P. *et al*: Hyperpigmented dermal macules in children following the administration of Malprim for malaria chemoprophylaxis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* (1997) *91*, 204-208.
25. Daneshmend T. K.: The neurotoxicity of dapsone. *Adverse. Drug. React. Poisoning. Rev.* (1984) *3*, 43-58.

Érkezett: 2000. V. 30.

Közlésre elfogadva: 2000. IX. 22.