

# Herpetiformne dermatiit kui tsöliaakia ainuilming. Haigusjuhu kirjeldus ja kirjanduse ülevaade

Jaanika Ilisson<sup>1,2</sup>, Terje Kukk<sup>3</sup>, Mari Kivivare<sup>1</sup>, Oivi Uibo<sup>1,2</sup> – <sup>1</sup>TÜ Kliinikumi lastekliinik, <sup>2</sup>TÜ lastekliiniku pediaatria õppetool, <sup>3</sup>TÜ Kliinikumi nahakliinik

**Võtmesõnad:** tsöliaakia, herpetiformne dermatiit, gluteenivaba dieet

**Artiklis on kirjeldatud 11-aastaselt poisil harva esineva haiguse kulgu ja diagnoosimist. Patsiendi kaebuseks oli intensiivselt sügelev nahal peenvilliline sümmeetriliselt paiknev lööve, mida perearst ravis tulemusteta kui atoopilist dermatiiti. 11 kuud pärast lööbe algust diagnoositi tal herpetiformne dermatiit. Diagnoos kinnitati naha otsesel immuno-fluorestsentsuuringul. Herpetiformset dermatiiti on nimetatud ka tsöliaakia nahavormiks. Kuigi enamikul herpetiformse dermatiidi patsientidest puuduvad tsöliaakiale viitavad vaevused ja sümptomid, esinevad suuremal osal haigetest tsöliaakiale iseloomulikud muutused peensoole limaskestas. Poisi peensoolelimaskesta bioptaadi histoloogilisel uuringul kirjeldati aga tsöliaakiale iseloomulikku kahjustust – hattude väljendunud atroofiat. Raviks määratud range gluteenivaba dieedi toimel taandusid haigusnähud nädala jooksul ning pool aastat hiljem olid ka tsöliaakia sõeltestide varem positiivsed tulemused veres muutunud negatiivseks.**

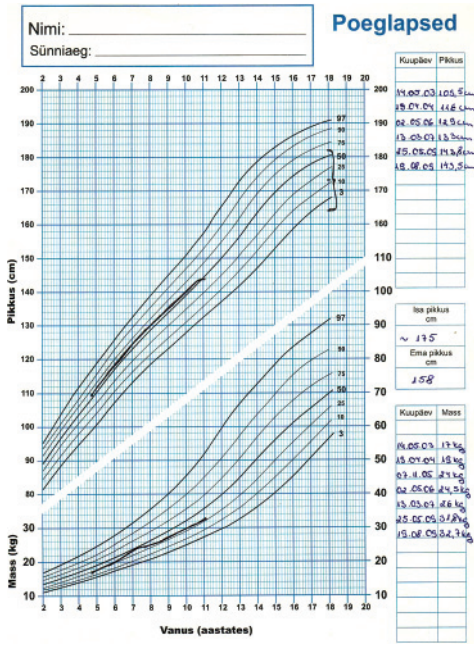
## HAIGUSJUHU KIRJELDUS

Poisslaps pöördus esimest korda allergoloogi konsultatsioonile 1 aasta 8 kuu vanusena, sest viimase poole aasta vältel oli esinenud kord kuus bronhiiti ning periooditi tekkinud nahalööve. Põskedel ja suu ümbruses esines erüteem – ketendav lööve – ning käte ja jalgade sirutuspiinadel papuloosne lööve. Siis tehtud nahatorketestid inhaleeritavate allergeenide suhtes olid negatiivsed, üldine IgE-tase veres oli normis ning IgE-tüüpi antikehade sõeluuring inhaleeritavate allergeenide suhtes negatiivne. Poisil diagnoositi mitteallergiline bronhiaalastma, toidust põhjustatud dermatiit ja papuloosne urtikaaria.

Järgnenud aastatel pöördus poiss korduvalt allergoloogi konsultatsioonidele astma tõttu, lisandus ka mitteallergiline riniit. Allergilisele dermatiidile ja papuloossele urtikaariale iseloomulik nahalööve taandus lapsel umbes 3 aasta vanuses ning astma-kaebused taandusid 7. eluaastal. Pere-konnas on patsiendi isal epilepsia, emal urtikaaria ja nikliallergia, isaisal psoriaas, isa vennal esines lapseeas astma, ema õepojal on autism. Patsiendi emal oli raseduse ajal rauavaegusaneemia ja ta on lühikest kasvu (pikkus 158 cm).

Uuesti pöördus poiss allergoloogi ja dermatoloogi konsultatsioonile 11-aastasena. Tema kaebuseks oli viimase 11 kuu vältel püsinud intensiivselt sügelev villiline nahalööve, mis isegi süvenes vaatamata perearsti määratud ning ema poolt hoolikalt teostatud ravile. Perearst oli 11 kuud püsinud löövet käsitletud ja ravinud kui

atoopilist dermatiiti. Poiss oli seedetrakti-vaevusteta ja sümptomiteta, hea toitumusega ning tema kaalu- ja kasvudünaamika olid eakohased (vt joonis 1).



Joonis 1. Patsiendi kasvukõver.

Patsiendi intensiivselt sügeleva nahal esines peenevilliline lööve piki lülisammast kuni tuharavoldi ülemise kolmandikuni, tuharatel ja jäsemete sirutuspindele leidis sümmeetriliselt veriste koorikutega grupeeritud paapuleid, marrastusi ja arme ning abaluude piirkonnas ja turjal umbes 1 mm suurusi villikesi (vt foto 1). Peanahal kõrvade piirkonnas esines vesikulo-paapuleid ja ekskoriaatioone ning põlvedel ja säärtel eespindadel eelneva kirjeldusega sarnanevat löövet (vt foto 2). Herpetiformse dermatiidi kahtluse tõttu tehti nahabiopsia turja ja nimme piirkonnast.

**Histoloogilise uuringu kirjeldus:** epidermis iseärasusteta, papillaar-*derma's* neutrofiilsed mikroabstessid ning veresoonte ümber lümfotsütaarne põletikuline infiltraat eosinofiilsete granuloütidega. Morfoloogiline leid on iseloomulik herpetiformsele dermatiidile (vt foto 3). Otsesel

immunofluorestsentsuuringul külmnahast esines IgA granulaarne ladestus papilli tippudes basaalmembraanitsoonis, IgM, IgG ja valgukomplemendi C3 ladestused puuduvad. Immunofluorestsentsuuringu leid on samuti iseloomulik **herpetiformsele dermatiidile**.

Poisi veeniverest määratud tsöliaakiasõeltestide tulemused olid oodatult positiivsed: IgA-tüüpi endomüüsi antikehade testitulemus oli positiivne (tiitris 1 : 10);

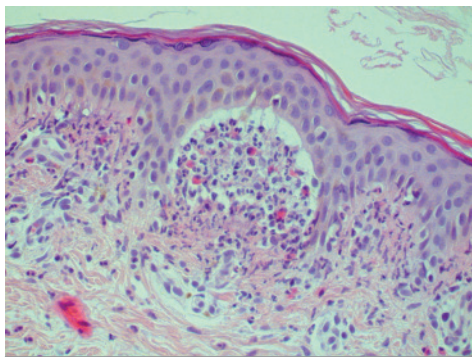


Foto 1. Herpetiformse dermatiidi lööve tuharatel enne ravi (enne gluteenivaba dieedi alustamist).

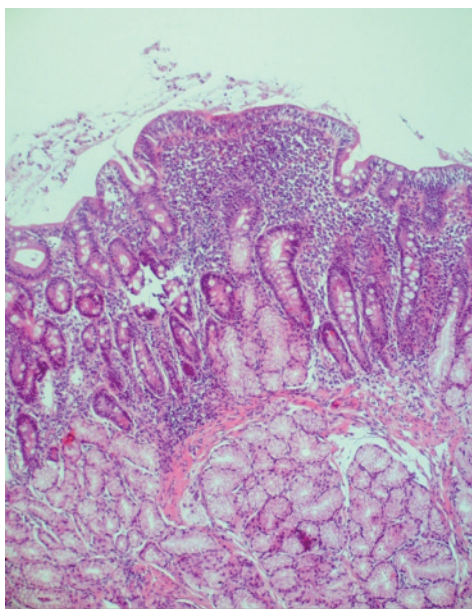


Foto 2. Herpetiformse dermatiidi lööve jalgadel enne ravi (enne gluteenivaba dieedi alustamist).

IgA-tüüpi gliadiini antikehade tase kõrge (119 RU/ml; norm < 25); IgG-tüüpi gliadiini antikehade tase kõrge (104 RU/ml,



**Foto 3.** Naha biopsiatüki histoloogilise uuringu kirjeldus (värving hematoküsiin-eosiiniga), mikroskoobi suurendus 40 x). Epidermis on iseärasusteta, papillaar-*derma*'s neutrofiilsed mikroobstsessid ning veresoonte ümber lümfotsütaarne põletikuline infiltraat eosinofiilsete granuloitsüütidega. Morfoloogilise leid on iseloomulik herpetiformsele dermatiidile.



**Foto 4.** Peensoole biopsiatüki histoloogiline kirjeldus (hematoküsiin-eosiinvärving, mikroskoobi suurendus 10 x). Histoloogilises bioptaadis sisaldub põletikuliste ja atroofiliste näärmemuutustega *duodenum*'i limaskest, lümfoplasmatütaarne põletikuline infiltratsioon kogu proopria ulatuses, näärmed häirunud arhitektoonikaga, pindmisi soolehatte praktiliselt ei sedasta. Morfoloogiline leid on iseloomulik tsöliaakiale.

norm < 25); IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehade tase kõrge (61 EIU; norm < 15); üld-IgA tase normis (1,44 g/l; norm 0,53–2,04 g/l).

Kindla tsöliaakiakahtluse tõttu tehti poisile gastroskoopia koos *duodenum*'i biopsiaga. *Duodenum*'i bioptaadi histoloogiline kirjeldus kinnitas **tsöliaakia** diagnoosi (M. Marshi klassifikatsiooni järgi peensoole limaskesta kahjustus ehk Marshi IIIb staadium): põletikuline ja atroofiliste näärmemuutustega *duodenum*'i limaskest, lümfoplasmatütaarne põletikuline infiltratsioon kogu proopria ulatuses, näärmed häirunud arhitektoonikaga, pindmisi soolehatte peaaegu ei sedasta (vt foto 4).

Alustati herpetiformse dermatiidi ja tsöliaakia ravi – ranget gluteenivaba (nisu-, rukki- odra- ja kaeravaba) dieeti –, mille toimel poisi nahalööve ja piinav sügelus taandusid ühe nädalaga (vt foto 5).

Pool aastat hiljem korduskonsultatsioonil (poiss oli järginud gluteenivaba dieeti rangelt) oli patsient vaevusteta ja sümptomiteta ning tema veeniverest määratud



**Foto 5.** Herpetiformse dermatiidi lööbe taandumine üks nädal kestnud gluteenivaba dieedi toimel.

tsöliaakia-sõltestide tulemused olid range gluteenivaba dieedi järgimise tulemusel muutunud negatiivseks: IgA-tüüpi endomüüsi antikehade testitulemus negatiivne (tiitris 1 : 10); IgA-tüüpi gliadiini antikehade tase normis (23 RU/ml; norm < 25); IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehade tase normis (5 EIU; norm < 15).

### KIRJANDUSE ÜLEVAADE

Herpetiformne dermatiit on krooniline retsidiveeruv autoimmuunne villiline dermatoots, mida iseloomustavad sümmeetrilised lööbeelementide grupid peamiselt jäsemete sirutuspindadel intensiivselt sügeleva nahal (1–4). Esimesena kirjeldas seda haigust Ameerika dermatoloog Louis Duhring 1884. aastal. Tsöliaakia ehk gluteenenteropaatia ja herpetiformse dermatiidi vahelist seost kirjeldas esimest korda J. Marks 1966. aastal ja 32 aastat hiljem – 1998. aastal – nimetas Helsingi Ülikooli professor T. Reunala herpetiformse dermatiidi tsöliaakia nahavormiks (5, 6). Oluline on rõhutada, et ligikaudu 90%-l herpetiformse dermatiidi patsientidel ei ole tsöliaakiale iseloomulikke vaevusi ega sümptomid, kuid ligikaudu 90%-l haigetest esinevad peensooles tsöliaakiale iseloomulikud muutused: limaskestast hattude atroofia ja krüptide hüperplaasia (7–10).

Herpetiformse dermatiidi ja tsöliaakia sarnasust kinnitab ühine autoantigeen – transglutaminaas. Herpetiformse dermatiidi haigetel on kirjeldatud autoantigeeni epidermaalset transglutaminaasi ja tsöliaakiaga sarnast koe 2. tüüpi transglutaminaasi (11–13).

Tsöliaakiale iseloomuliku peensoole limaskestast kahjustuse esinemine, ühine autoantigeen ning tsöliaakia antikehade (gliadiini, endomüüsi ja koe transglutaminaasi antikehade) esinemine herpetiformse dermatiidi haigetel on kindlaks tõestuseks, et tegemist on ühe ja sama haiguse erinevate kliiniliste väljendusvormidega (10, 11, 13). Lisaks on mõlema

haiguse puhul teada sarnane geneetiline eelsoodumus – seos HLA DQ2 geeni alleelidega DQA1\*0501 ja DQB1\*0201. Ka ravi – range eluaegne gluteenivaba dieet – on ainus meetod, mis mõlema haiguse puhul minimeerib nii vaevusi ja sümptomeid kui ka ravib peensoole limaskestast kahjustust (1–4, 10, 14).

Erinevalt tsöliaakiast, mida põevad naised sagedamini kui mehed, haigestuvad tsöliaakia nahavormi mehed kaks korda sagedamini. Herpetiformne dermatiit võib tekkida igas vanuses, kuid sagedamini 20–50 aastastel (2, 4, 8, 9). Lastel esineb herpetiformset dermatiiti harva ning sagedamini diagnoositakse see 2–7 aasta vanustel poistel. Kirjanduse andmetel on aga kõige noorem herpetiformse dermatiidiga patsient 8 kuu vanune (15).

Herpetiformne dermatiit on harva esinev haigus. Selle esinemissagedus varieerub 10–39 juhuni 100 000 inimese kohta, olles meie lähiriikides Rootsis 36 ja Soomes 66 juhtu 100 000 inimese kohta. Haigete I astme sugulastel esineb herpetiformne dermatiit 4,4%-l ja tsöliaakia 6,1%-l juhtudest. Kirjanduses on andmeid ka monosügootsete kaksikute kohta, kellest ühel kaksikul on diagnoositud herpetiformne dermatiit kui tsöliaakia nahavorm ja teisel kaksikul tüüpilise malabsorptsioonisündroomiga kulgev tsöliaakia (7–9, 13).

Herpetiformsele dermatiidile on iseloomulik naha intensiivne sügelemine ning sümmeetriliselt paigutunud polümorfne lööve: erütematoossed paapulid, naastud ja villid. Kuna aga patsientide nahk sügeleb piinavalt, võib arst haige nahal näha erosioone ja ekskoriat-sioone, mitte aga enam ville. Seega tuleb suuremat tähelepanu pöörata lööbe lokaliseerimisele ja sümmeetrilisusele ning naha sügelusele. Herpetiformse dermatiidi lööve lokaliseerub peamiselt küünar- ja põlveliigese sirutuspindadel ning seljal ja tuharatel. Harvem võib löövet esineda peanahal, näol ja kaelal ning üliharva peopesadel, jalataldadel ning suu limas-

kestal. Tavaliselt paranevad erosioonid ilma armideta, juhul kui ei ole lisanud sekundaarset bakteriaalset infektsiooni. Herpetiformne dermatiit võib jääda aga õigel ajal diagnoosimata, kui arstil ei ole see haigus meeles. Naha intensiivse sügeluse tõttu on sagedasemad eksidiagnoosid atoopiline dermatiit või sügelised (1–3, 9, 14).

Lisaks väga iseloomulikule villilisele lööbele intensiivselt sügeleval nahal kinnitab herpetiformse dermatiidi diagnoosi kahjustumata nahalt võetud biopsiatüki histoloogilise ja otsese immunofluorestsentsuuringu tulemus: iseloomulikud on subepidermaalsed villid ümbritseva kollageeni kahjustusega ning dermaalpapilli piirkonnas eosinofiilide ja neutrofiilide infiltratsioonist moodustunud mikroabstsessid (1, 2, 8, 9). Olenemata seedetrakti vaevuste või sümptomite esinemisest või puudumisest, on soovitatav kõigil neil patsientidel määrata verest tsöliaakia-sõeltestid ja peensoole limaskesta kahjustuse kahtluse korral teha ka peensoole biopsia (8, 9, 13).

Nii herpetiformse dermatiidi kui ka tsöliaakia ravi on range eluaegne gluteenivaba dieet. Lööve ja naha sügelus taanduvad gluteenivaba dieedi toimel tavapäraselt mõne nädala, tõsisematel haigusjuhtudel aastate jooksul. Peensoole limaskesta täielik taastumine toimub range gluteenivaba dieedi toimel umbes 1–2 aasta jooksul. Lisaks gluteenivabale dieedile võib herpetiformse dermatiidi haigete raviskeemi lisada ka polümorfsete leukotsüütide kemotaksist inhibeeriva ravimi dapsooni. Ainult dapsooniga ravides taandub naha sügelus ja lööve küll kiiresti – isegi paari päeva jooksul –, kuid eelnevalt kahjustunud peensoole limaskest dapsooni toimel ei taastu. Herpetiformse dermatiidi haigetel peab range gluteenivaba dieet olema eluaegne, dapsooni lisamine või annuse vähendamine või isegi

ravimikuuri lõpetamine tuleb otsustada individuaalselt (1, 8, 9). Nii herpetiformse dermatiidi kui ka tsöliaakia õigeaegne avastamine on iseäranis oluline seetõttu, et kahjustunud peensoolelimaskesta tõttu on neil haigetel kuni 100 korda suurem risk pahaloomuliste kasvajate tekkeks, eelkõige T-rakulise lümfoomi, peensoole adenokartsinoomi ja teiste seedetrakti vähivormide tekkeks (16, 17).

### KOKKUVÕTE

Meie patsiendil esines herpetiformsele dermatiidile tüüpiline lööve, puudusid tsöliaakiale viitavad seedetraktivaevused ja sümptomid, kuid esines peensoole limaskesta väljendunud kahjustus. Tsöliaakia ainuilming oli nahalööve. Enne herpetiformse dermatiidi diagnoosimist käsitles ja ravis perearst 11 kuud püsinud ning selle aja jooksul veelgi süvenenud löövet kui atoopilist dermatiiti ekslikult ja seega ka tulemuseta.

Herpetiformsele dermatiidile on iseloomulik sümmeetriliselt paiknev, tüüpiliselt jäsemete sirutuspindadel, tuharatel ja seljal esinev villiline lööve väga intensiivselt sügeleval nahal. Herpetiformse dermatiidi diagnoosi kinnitab naha biopsiatüki otsesel immunofluorestsentsuuringul IgA granulaarne ladestus papilli tippudes basaalmembraanitsoonis. Kindlasti peab aga kõigil nendel patsientidel tegema lisaks naha biopsiale ka peensoole biopsia, et avastada enamikul herpetiformse dermatiidi haigetel esinev peensoole limaskesta kahjustus.

### TÄNUAVALDUS

Autorid tänavad dr Triin Ermi naha ja peensoole biopsiatükkide histoloogiliste uuringute kirjelduste ja fotode eest. Artikkel on valminud Eesti Teadusfondi grandid nr 8334 toetusel.

*oivi.uibo@kliinikum.ee*

## KIRJANDUS

1. Caproni M, Antiga E, Melani L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:633–8.
2. Bickle K, Roark TR, Hsu S. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Am Fam Physician* 2002;65:1861–70.
3. Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, et al. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003;42:588–600.
4. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007;46:910–9.
5. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966;2:1280–2.
6. Reunala T. Dermatitis herpetiformis: coeliac disease of the skin. *Ann Med* 1998;30:416–8.
7. Humbert P, Pelletier F, Dreno B, et al. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol* 2006;16:4–11.
8. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001;19:728–36.
9. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of coeliac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13–20.
10. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterol* 2009;137:1912–33.
11. Sardy M, Karpati S, Merkl B, et al. Epidermal transglutaminase (TGase3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002; 195: 747–57.
12. Marietta EV, Rashtak S, Murray JA. Correlation analysis of celiac sprue tissue transglutaminase and deamidated gliadin IgG/IgA. *World J Gastroenterology* 2009;15:845–8.
13. Rashtak S, Marietta EV, Murray JA. Celiac sprue: a unique autoimmune disorder. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:593–604.
14. Adhi M, Farooq A, Hamid SA, et al. Seronegative celiac disease with dermatitis herpetiformis: a case report. *Cases Journal* 2009;2:7512.
15. Lemberg D, Day AS, Bohane T. Coeliac disease presenting as dermatitis herpetiformis in infancy. *J Paediatr Child Health* 2005;41:294–6.
16. Viljanmaa M, Kaukinen K, Pukkala E, et al. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liv Dis* 2006;38:374–80.
17. Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with coeliac disease and a potential familial association. *Gastroenterology* 2009; 136:91–8.

## SUMMARY

### Dermatitis herpetiformis as the only sign of coeliac disease. A case report and a literature review

We present a case-report of a 11-year-old boy whose main complaint was small blistering rash on the intensely pruritic skin. The diagnosis of dermatitis herpetiformis was confirmed 11 months after the rash was first noted. It was based on the typical rash and presence of granular IgA deposits in dermal papillae on direct immunofluorescence examination. Dermatitis herpetiformis is also known as the skin manifestation of coeliac disease. Although most patients do

not have any gastrointestinal complaints or symptoms, almost 90% of them have small bowel villous atrophy at the time dermatitis herpetiformis is diagnosed. Our patient had no gastrointestinal complaints or symptoms and his weight and growth dynamics was normal. The small bowel biopsy specimen revealed classical gluten-sensitive villous atrophy (Marsh IIIb). Treatment was started with a gluten-free diet and the rash and pruritus subsided within one week.