

# Prześciowe ujawnienie się opryszczkowego zapalenia skóry u kobiety z predyspozycją rodzinną wywołane przyjmowaniem propafenonu

Transient manifestation of dermatitis herpetiformis in a female with familial predisposition induced by propafenone

Monika Duś<sup>1</sup>, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska<sup>2</sup>, Justyna Gornowicz<sup>2</sup>, Monika Bowszyc-Dmochowska<sup>2</sup>, Marian Dmochowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 4: 239–242

## Streszczenie

Opryszczkowe zapalenie skóry (*dermatitis herpetiformis* – DH) jest autoimmunizacyjną chorobą pęcherzową powiązaną patogenetycznie z celiakią. Charakteryzuje się występowaniem silnie swędzących, symetrycznie rozmieszczonych zmian grudkowo-pęcherzykowych, zlokalizowanych głównie na wyprostnych powierzchniach przedramion, łokci, kolan i w okolicy pośladkowej. Często występuje rodzinie. Wiele leków i substancji chemicznych jest wyzwalaczami choroby. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 29-letniej kobiety z DH wywołanym stosowaniem propafenonu, u której stwierdzono obciążony wywiad rodzinny w kierunku tego schorzenia.

**Słowa kluczowe:** opryszczkowe zapalenie skóry, propafenon.

## Abstract

Dermatitis herpetiformis (DH) is an autoimmune blistering disorder pathogenetically associated with a gluten-dependent enteropathy. It is characterized by intensively pruritic, symmetrically distributed papulovesicular lesions found mainly on the extensor surfaces of the forearms, elbows, knees and gluteal region. Familial occurrence is frequently observed. Many drugs and chemical substances are triggers of the disease. In the paper the case of a 29-year-old woman with DH induced by propafenone and a positive familial history of DH is described.

**Key words:** dermatitis herpetiformis, propafenone.

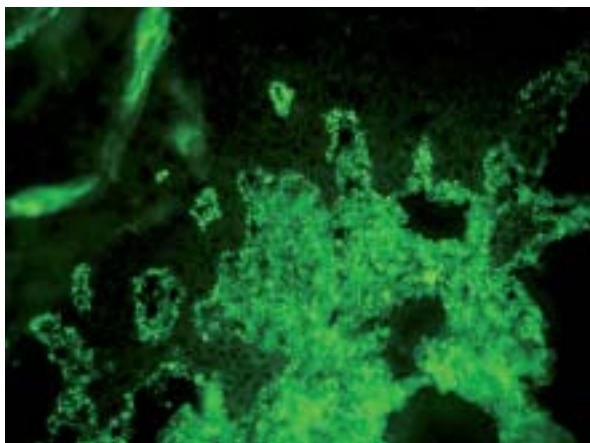
## Wstęp

Opryszczkowe zapalenie skóry (choroba Dühringa, *dermatitis herpetiformis* – DH) jest autoimmunizacyjną dermatozą pęcherzową, charakteryzującą się występowaniem autoprzeciwciał IgA przeciwko transglutaminazie naskórkowej (TG3). Ze względu na częste współwystępowanie z jelitową nadwrażliwością na gluten zaliczana jest do zespołów skórno-jelitowych. Cechuje ją przewlekłość, z okresami zwolnień i zaostrzeń [1]. Typowymi zmianami skórnymi są wybitnie swędzące, symetryczne, zgrupowane w układy opryszczkowe pęcherzyki i grudki zlokalizowane przede wszystkim na wyprostnych po-

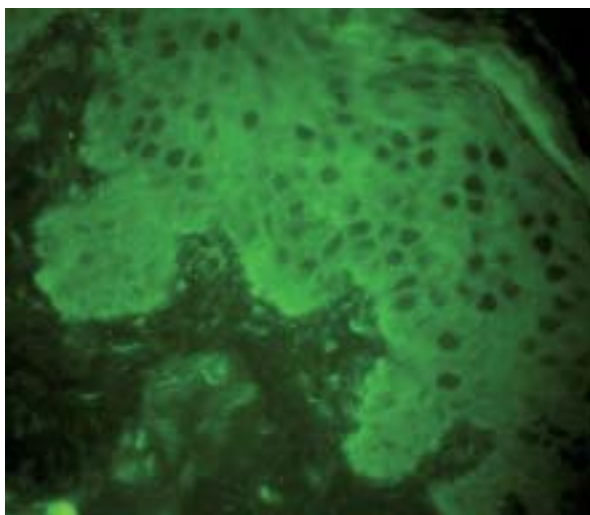
wierzchniach kończyn, głównie w 1/3 bliższej przedramion, łokciach, kolanach oraz na pośladkach. Najczęściej chorują młodzi dorośli i dzieci, szczególnie mężczyźni rasy białej [2]. Interesujący jest fakt, że u kobiet DH rozpoczyna się zwykle wcześniej niż u mężczyzn, a wśród osób poniżej 20. roku życia z tą chorobą dominują kobiety [3]. Znanych jest wiele czynników powodujących wysiew zmian skórnych. Do najlepiej udokumentowanych zalicza się: gluten, związki jodu oraz niektóre leki. Udowodniono również rodzinne występowanie choroby. Skutecznym środkiem terapeutycznym likwidującym objawy skórne jest dapson. Należy podkreślić, że nieodzownym elementem

---

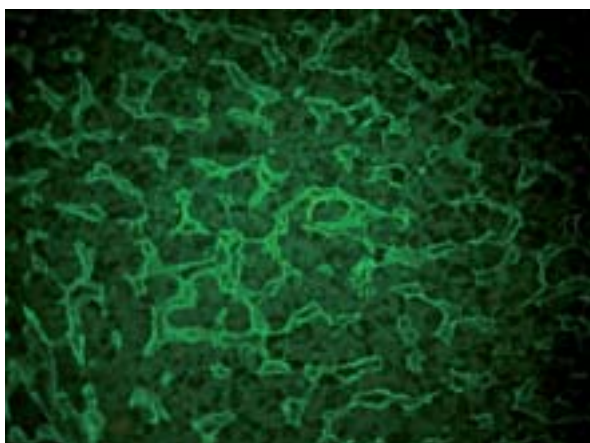
**Adres do korespondencji:** dr n. med. Aleksandra Dańczak-Pazdrowska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: aleksandra.pazdrowska@onet.eu



**Ryc. 1.** DIF – ziarniste złogi IgA w szczytach brodawek skórnych oraz wzdłuż DEJ



**Ryc. 2.** Ziarniste złogi TG3 o miernym nasileniu w okolicy DEJ w wycinku z bezwykwitowej skóry oceniane dwustopniową techniką immunofluorescencyjną



**Ryc. 3.** IIF na wątrobie małp naczelnych – przeciwciała IgA przeciwko śródmięsnej w mianie 1 : 80

postępowania z chorym na DH jest wdrożenie diety bezglutenowej [4]. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek kliniczny 29-letniej chorej z obciążonym wywiadem rodzinnym oraz celiakią, u której wystąpiło DH w trakcie terapii lekiem antyarytmicznym – propafenonem.

### Opis przypadku

Do Poradni Dermatologicznej zgłosiła się 29-letnia kobieta z powodu występujących od tygodnia, silnie swędzących zmian grudkowo-obrzękowych, zlokalizowanych na łokciach. W wywiadzie podawała ponadto przejściowy wysiew wykwitów o podobnej morfologii na pośladkach.

Pacjentka wiązała wystąpienie zmian z wdrożonym lekiem przeciwyrtmicznym – propafenonem. Do 15. roku życia chora była na diecie bezglutenowej z powodu celiakii, obecnie nie zgłasza żadnych dolegliwości gastroenterologicznych. Poza propafenonem przyjmuje na stałe L-tyroksynę jako leczenie substytucyjne po całkowitej tyroidektomii (2008 r.). W 1994 r. stwierdzono DH u brata chorej w następstwie terapii interferonem  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) z powodu wirusowego zapalenia wątroby ujawnionego po zabiegu chirurgicznym z powodu guza Wilmsa. U prezentowanej chorej oznaczono wówczas antygeny układu zgodności tkankowej i uzyskano wynik HLA DR2 (15), DR3 (17), DQw1, DQw51 i DQw52 [5].

Pobrano wycinek ze skóry niezmienionej. W badaniu immunofluorescencyjnym bezpośrednim (*direct immunofluorescence* – DIF) wykazano ziarniste złogi IgA (ryc. 1.) oraz C3 w szczytach brodawek skórnych i wzdłuż połączenia skórno-naskórkowego (*dermal-epidermal junction* – DEJ). Nie stwierdzono złogów IgM i IgG. W tym wycinku wykryto także ziarniste złogi TG3 o miernym nasileniu w okolicy DEJ oceniane dwustopniową techniką immunofluorescencyjną (ryc. 2.) z użyciem frakcji IgG króliczego przeciwciała przeciwko ludzkiej TG3 (dar dr. Soo-Youl Kima z Republiki Korei).

Wykonano oznaczenie autoprzeciwciał IgA przeciw TG3 testem immunoenzymatycznym ELISA (Immundiagnostik, Niemcy) w surowicy chorej. Stwierdzono wysoki poziom tych przeciwciał (41,74 AU/ml przy punkcie odcięcia zalecanym przez producenta równym 18 AU/ml). Odnotowano także autoprzeciwciała IgA przeciwko śródmięsnej w mianie 1 : 80 pośrednią techniką immunofluorescencyjną (*indirect immunofluorescence* – IIF) na substracie wątroby małp naczelnych (Euroimmun, Niemcy) (ryc. 3.). Wyniki pozostałych badań laboratoryjnych wykonanych u chorej (morfologia, gazometria, methemoglobina, bilirubina, aminotransferazy, kreatynina) nie odbiegały od normy.

Na podstawie badania klinicznego, DIF i oceny poziomu autoprzeciwciał IgA przeciw TG3 w surowicy rozpoznano DH. Chorej zalecono dietę bezglutenową, której nie przestrzegą, i konsultację kardiologiczną w celu określenia możliwości włączenia leczenia sulfonem. Pacjentka – mimo wskazań internistycznych – samowolnie odsta-

wiła propafenon, w wyniku czego obserwowano ustąpienie zmian skórnych. Po kilku tygodniach od odstawienia leku antyarytmicznego wykonano zabieg ablacji układu bodźcoprzewodzącego serca. Obecnie pacjentka pozostaje w stanie bezobjawowym.

## Omówienie

Rolę predyspozycji rodzinnej w przypadku DH podkreśla się w wielu podręcznikach i publikacjach naukowych. Szczególną uwagę zwraca się na związek z haplotypem HLA-DQ2/DR3 (allele DQB1\*0201, DQA1\*0501, DRB1\*0301) [1, 2, 6]. U opisywanej chorej oznaczono antygen układu zgodności tkankowej i uzyskano wynik HLA DR2 (15), DR3 (17), DQw1, DQw51 i DQw52 [5].

Częściej choruje rodzeństwo niż rodzice i dzieci [1], co potwierdza się w opisywanym przypadku. Należy podkreślić, że predyspozycja rodzinna dotyczy zarówno DH, jak i celiakii, która może dodatkowo poprzedzać rozwój DH. U opisywanej chorej obraz DH poprzedzała występująca w dzieciństwie choroba trzewna leczona dietą bezglutenową do 15. roku życia. U brata chorej rozwinęły się objawy DH w wieku 8 lat, w ciągu tygodnia po zakończeniu cyklu leczenia interferonem  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) z powodu wirusowego zapalenia wątroby, które wystąpiło po chirurgicznym usunięciu guza Wilmsa. Wyniki badania histologicznego oraz DIF potwierdziły u niego rozpoznanie DH. Chory nadal pozostaje w stanie objawowym i się nie leczy [5]. Rozwój DH u brata chorej oraz wystąpienie tej choroby u opisywanej pacjentki poprzedzone wieloletnią chorobą trzewną potwierdzają rodzinną skłonność do DH.

U ok. 10% chorych DH i celiakia mogą wiązać się z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi, takimi jak autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, cukrzyca typu 1, bielactwo czy toczeń rumieniowaty układowy [1, 7]. W wywiadzie pacjentka podaje całkowitą tyroidektomię z bliżej nieokreślonego powodu, co pozwala domniemywać ewentualny proces autoimmunizacyjny w gruczole tarczowym jako przyczynę zabiegu chirurgicznego.

Na uwagę zasługują także potencjalne wyzwalacze choroby. W przypadku opisywanej chorej początek zmian skórnych oraz ich całkowite ustąpienie pozostają w ścisłym związku czasowym z momentami odpowiednio rozpoczęcia i zakończenia terapii propafenonem. Sugeruje to rolę powyższego leku przeciwyrtmicznego w wyzwoleniu procesu chorobowego. Po przeszukaniu bazy PubMed nie odnaleziono wcześniej opisanego przypadku DH, w którym czynnikiem spustowym byłby propafenon. Znałe są inne leki i związki chemiczne nasilające lub wywołujące DH. Zalicza się do nich związki jodu, leki biologiczne, takie jak infliksymab [8], adalimumab [9], interferon  $\alpha$  [5, 10, 11], doustne środki antykoncepcyjne [12], analogi gonadoliberyny (GnRH) [13], niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym ibuprofen i indometacynę [14, 15] oraz cytostatyki stosowane w leczeniu chorób rozrostowych [1, 16]. Wart podkreślenia jest fakt, że opis DH u brata pa-

cientki był pierwszym światowym doniesieniem o związku między DH a terapią interferonem  $\alpha$  [5]. Analizując kolejne przypadki, autorzy sugerują, że IFN- $\alpha$  może wywoływać DH w dwóch niezależnych mechanizmach – poprzez wzbudzanie procesów autoimmunizacyjnych skierowanych przeciw TG3 oraz poprzez aktywację neutrofilów [10]. Ekspozycja na związki jodu zawarte np. w środkach dezynfekujących czy pokarmach może również spowodować nasilenie się objawów chorobowych. Znałe są przypadki wystąpienia DH po preparatach używanych w stomatologii [16]. Także progestageny zawarte w doustnych środkach antykoncepcyjnych mogą wywołać proces chorobowy [12]. Dowodem na związek DH ze stanem hormonalnym jest ponadto nasilenie osutki w okresie przedmiesiączkowym u niektórych kobiet i osłabienie z chwilą wystąpienia krwawienia miesięcznego [17]. Opiszano również przypadek DH u 75-letniego mężczyzny leczonego analogami GnRH z powodu raka prostaty [13]. Niesteroidowe środki przeciwzapalne, takie jak indometacyna czy aspiryna, wpływając na produkcję leukotrienów przez neutrofile, mogą również doprowadzić do uaktywnienia procesu chorobowego [1, 18]. W piśmiennictwie opisuje się również pojedyncze przypadki wystąpienia bądź nasilenia zmian po izoniazydzie [19] i kwasie ursodeoksycholowym [20]. Interesującym przypadkiem był wysiew zmian skórnych u mężczyzny chorującego na DH, pozostającego w remisji od 9 lat, po zażyciu środka multivitaminowego, w którym jako wypełniacza użyto związku zawierającego gluten [21].

Chociaż nie ma informacji w piśmiennictwie na temat roli propafenonu jako potencjalnego wyzwalacza DH, to istnieją doniesienia, z których wynika, że propafenon ma działania uboczne polegające na wzbudzaniu przeciwciał toczniowych, co może być istotne w przypadku wzbudzenia choroby autoimmunizacyjnej. Opiszano przypadek, w którym propafenon indukował skórny zespół toczniopodobny (stwierdzono przeciwciała przeciwjądrowe o plamistym typie świecenia w mianie 1 : 160) ustępujący po zaprzestaniu terapii propafenonem [22]. Co ciekawe, ponowne wprowadzenie leczenia propafenonem także wzbudziło toczniopodobne objawy skórne, tym razem jednak z bólem stawów i obrzękiem rąk, a miano przeciwciał przeciwjądrowych o plamistym typie świecenia zwiększyło się do 1 : 640. Rola propafenonu w indukowaniu procesów autoimmunizacyjnych nie została zweryfikowana doświadczalnie, jednak pozwala domniemywać, że ze względu na autoimmunizacyjny charakter DH propafenon, analogicznie jak w zespole toczniopodobnym, mógł być czynnikiem spustowym DH u opisywanej chorej.

Wpływ modulujący propafenonu na neutrofile sugeruje przypadek ostrej uogólnionej osutki krostkowej (*acute generalised exanthematous pustulosis* – AGEP) u chorego leczonego propafenonem z powodu napadowego migotania przedsionków [23]. Uogólniona osutka rozwinęła się po 5 dniach przyjmowania leku doustnie. W badaniach WBC były zwiększone (18 tys. komórek/mm<sup>3</sup>), z czego neu-

trofile stanowiły 96%. Hodowle bakteryjne i grzybicze były ujemne. W badaniu histologicznym stwierdzono obraz typowy dla AGEP z licznymi neutrofilami. Po odstawieniu przez chorego propafenonu zmiany cofnęły się w ciągu 3 dni. Podsumowując, zwraca uwagę, że DH, podobnie jak AGEP, należy do grupy dermatoz mediowanych przez neutrofile, co w połączeniu z jej autoimmunizacyjnym charakterem tym bardziej nasuwa podejrzenie, że propafenon może odgrywać rolę wyzwalacza DH także w opisanym przez autorów przypadku poprzez swój możliwy wpływ zarówno na stymulację produkcji autoprzeciwciał (w opisywanym przypadku odnotowano przeciż autoprzeciwciała IgA wobec śródmięśnej i TG3), jak i neutrofile.

Uwzględniając ścisły związek między objawami DH a przyjmowaniem leku antyarytmicznego, a także dane piśmiennicze, autorzy wysuwają wniosek, że działanie propafenonu u pacjentki cierpiącej na chorobę trzewną, z udowodnioną predyspozycją rodzinną do rozwoju DH, przyczyniło się do rozwoju objawów klinicznych. Zważywszy na coraz dłuższą listę potencjalnych wyzwalaczy procesu chorobowego, sugeruje się zebranie dokładnego wywiadu w kierunku zażywanych leków i rozważenie ich potencjalnego wpływu na rozwój choroby u pacjentów z nowo rozpoznanym DH lub z zaostrzeniem wcześniej występującej choroby. Uważa się, mimo zazwyczaj braku przekonujących doświadczalnych danych przyczynowo-skutkowych, a jedynie wyrwykowych klinicznych, że właściwym elementem postępowania z osobą o rodzinnym/genetycznym obciążeniu powinno być zalecenie unikania czynników, w tym leków, o których sądzi się, że są środowiskowymi wyzwalaczami DH.

#### Piśmiennictwo

- Dmochowski M. Opryszczkowate zapalenie skóry. W: Autoimmunizacyjne dermatozy pęcherzowe. Dmochowski M. Wydawnictwo Naukowe AM, Poznań 2006; 256-80.
- Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 843-52.
- Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 523-31.
- Oxentenko AS, Murray JA. Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy. *Int J Dermatol* 2003; 42: 585-7.
- Dmochowski M, Neumann E, Bowszyc-Dmochowska M, et al. Dermatitis herpetiformis following interferon-alpha therapy. *Post Derm* 1995; 12: 7-10.
- Bowszyc-Dmochowska M, Dmochowski M. Opryszczkowate zapalenie skóry u matki i córki w odniesieniu do istotności transglutaminazy naskórkowej w patogenezie tej dermatozy. *Derm Klin* 2006; 8: 211-2.
- Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 2005; 142: 289-98.
- Marakli SS, Uzun S, Ozbek S, Tuncer I. Dermatitis herpetiformis in a patient receiving infliximab for ankylosing spondylitis. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 88-9.
- Lee HH, Song IH, Friedrich M, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007; 156: 486-91.
- Dmochowski M, Januszkiewicz-Lewandowska D, Bowszyc-Dmochowska M. Interferon alpha a opryszczkowate zapalenie skóry. *Derm Klin* 2007; 4: 237-8.
- Borghi-Scoazec G, Merle P, Scoazec JY, et al. Onset of dermatitis herpetiformis after treatment by interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 40: 871-2.
- Hassan S, Dalle S, Descloux E, et al. Dermatitis herpetiformis associated with progesterone contraception. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134: 385-6.
- Yu SS, Connolly MK, Berger TG, McCalmont TH. Dermatitis herpetiformis associated with administration of a gonadotropin-releasing hormone analog. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (2 Suppl): S58-9.
- Smith JB, Fowler JB, Zone JJ. The effect of ibuprofen on serum dapson levels and disease activity in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 257-9.
- Griffiths CE, Leonard JN, Fry L. Dermatitis herpetiformis exacerbated by indomethacin. *Br J Dermatol* 1985; 112: 443-5.
- Katz KA, Roseman JE, Roseman RL, Katz SI. Dermatitis herpetiformis flare associated with use of triiodomethane packing strips for alveolar osteitis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 352-3.
- Haim S, Friedman-Birnbaum R. Hormonal factors in dermatitis herpetiformis. Report of two cases. *Dermatologica* 1972; 145: 199-202.
- Tousignant J, Lafontaine N, Rochette L, Rozenfarb E. Dermatitis herpetiformis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Dermatol* 1994; 33: 199-200.
- Duntze F, Tupin J. A case of Duhring-Brocq disease in the aged treated with isoniazid. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1968; 75: 203-4.
- Stroubou E, Dawn G, Forsyth A. Ursodeoxycholic acid causing exacerbation of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 319-20.
- Schalock PC, Baughman RD. Flare of dermatitis herpetiformis associated with gluten in multivitamins. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 367.
- Guindo J, Serna AR, Borja J, et al. Propafenone and a syndrome of the lupus erythematosus type. *Ann Intern Med* 1986; 104: 589.
- Huang YM, Lee WR, Hu CH, Cheng KL. Propafenone-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Int J Dermatol* 2005; 44: 256-7.