

En tre år gammel gutt med bulløse hudforandringer og lammelser

En treåring fikk et elveblestliknende utslett på magen. Det spredte seg og ble etter hvert et generelt eksantem. Litt over ett år senere fikk han lammelser, og allmenntilstanden var dårlig.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 1952 og kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Gutten, som er nå seks år gammel, hadde stort sett vært frisk frem til desember 2002, da han utviklet et elveblestliknende utslett. Det startet på abdomen, spredte seg og ble et generelt eksantem. Utslettet ble vurdert av hudlege. Gutten fikk kortisonsalve og lysbehandling, men uten at det ble noen tydelig bedring. I februar 2003 utviklet han nye hudforandringer over hele kroppen. Disse ble oppfattet som brennkopper, og penicillinbehandling hadde god effekt. I mai samme år fikk han residiv på beina. En seksdagerskur med erytromycin var uten effekt (fig 1).

Primært ble barnets hudproblemer oppfattet som atopisk dermatitt, men det var påfallende liten effekt av behandlingen. Generalisering av forandringene og tendens til vesikler og tegn på infeksjon ga etter hvert mistanke om annen diagnose.

Fra april 2003 la foreldrene merke til at barnet brukte hendene mindre. Han klarte ikke å holde et drikkeglass og hadde problemer med å føre maten til munnen. Gangfunksjonen var klart påvirket. Han virket slapp og spiste mindre. Det var verken avføringsforstyrrelser, magesmerter eller luftplager – slike symptomer var det heller ikke i det videre forløp.

Gutten var nå blitt allment påvirket, og det at han hadde lammelser, var illevarslende. Han ble innlagt i lokal barneavdeling for utredning.



Figur 1 Guttens utslett. Publisert med tillatelse fra hans foreldre

I avdelingen sto man overfor en tre og et halvt år gammel gutt med nedsatt allmenntilstand. Han hadde et generalisert, multiformt utslett med blanding av bullæ og kokarder. Høyden var 96 cm (10-prosentil), vekten 13 kg (knapt 10-prosentil). Det var ingen sikre artritttegn, men tydelig kraftsvekkelse symmetrisk i begge armer og mulig svekket kraft i beina. Han var også svært lysfølsom.

Blodprøver viste normal hematologisk status – SR 12 mm/t og CRP 22 mg/l, normale levertransaminaser og albumin. Antinukleært antistoff (ANA) kunne ikke påvises. Celletallet i spinalvæsken var $2 \cdot 10^6/l$ og totalproteinnivået 0,31 g/l (0,20–0,31 g/l). Nevrografi viste lav ledningshastighet, med til dels lave motoriske og sensoriske svar i n. peroneus, n. suralis og n. medianus sinister, EMG viste polyfasiske motor-enhetpotensialer og et lett nedsatt interferensmønster – funn forenlig med perifer nerveaffeksjon. Det ble tatt prøver på antistoff mot Toxoplasma, rubellavirus, cytomegalovirus, herpesvirus, Epstein Barr-virus og borrelia i serum og spinalvæske – med negativt resultat. Det var normale forhold ved røntgen thorax, ultralyd abdomen og CT av hjernen. Første hudbiopsi var mislykket. Senere biopsi viste uspesifikke forandringer, muligens en variant av epidermolysis bullosa.

Vi fant klare tegn på perifer nevropati – uten at vi kunne påvise årsaken. Det var negative virusantistoffer og normal spinalvæske. Til tross for grundige litteratursøk fant vi ingen tilstand som passet med kombinasjonen av kliniske og laboratoriemessige funn hos pasienten. Det var også vanskelig å klassifisere hans lyskshyet, det var normale funn ved undersøkelse hos øyelege.

Utslettet hadde dog fått et mer bulløst preg. I ettertid ser vi at vi kanskje burde ha lagt mer vekt på dette.

På grunn av manglende diagnostisk avklaring ble gutten sendt videre til Barnehematologisk seksjon, Medisinsk avdeling, Riks-

hospitalet. Han var på dette tidspunkt nokså pleietrengende og trengte hjelp til fødeinntak. Ved Rikshospitalet ble det funnet at han hadde HLA-DQ2, erytrocyttfolat 250 nmol/l (> 250 nmol/l), ferritin 19 $\mu\text{g/l}$ (25–200 $\mu\text{g/l}$), negativ test for antigliadin-IgA, positiv test for vevstransglutaminase-IgA på 17,6 U/ml (< 7 U/ml) og normale serumnivåer av folat og kobalamin. Duodenalbiopsi viste høye, slanke totter. Det var ikke økt antall intraepiteliale lymfocytter eller økt mengde lymfocytter i lamina propria. Konklusjon ble således normal biopsi.

Ny hudbiopsi viste lett økt mastcelleantal i huden. Immunhistokjemisk undersøkelse konkluderte med båndformede til lineære nedslag av IgA og fibrinogen langs overgangen mellom epidermis og dermis både i syk og frisk hud, og spredte nedslag av IgA, fibrinogen og komplement i karvegger i dermis. Funnet kunne passe med IgA-lineær bulløs dermatose.

Ved Rikshospitalet ble tilstanden etter hvert oppfattet som dermatitis herpetiformis på bakgrunn av cøliaki. Det ble startet behandling med dapson 25 mg daglig, og etter fire dager var utslettet nesten forsvunnet. Pasienten ble raskt sterkere etter instituert behandling. På grunn av mistenkt cøliaki ble han satt på glutenfri kost. Og han var fortsatt plaget med betydelig lysømfintlighet, uten at man kunne finne noe patologisk ved øyeundersøkelse.

Han ble så fulgt opp ved lokalsykehuset. Paresene gikk etter hvert helt tilbake, mens eksantemet varierte mye i det videre forløp, og det var plagsom kløe og lysømfintlighet. Ut fra mistanke om at utslettet og lyskshyet kunne skyldes lineær IgA-dermatose hos barn (chronic bullous dermatosis in childhood, CBDC) startet vi prednisonbehandling med startdose 10 mg \times 2. Etter 14 dager var utslettet betydelig bedret, og det var mindre kløe og lyskshyet. Prednisonbehandlingen ble avtrappet og seponert. Etter avsluttet behandling ble han i betydelig bedre form og fikk et klart økt aktivitetsnivå. Det er fortsatt bedring tre år etter symptomdebut. Dapsondosen er senere titrert opp til 50 mg daglig, uten subjektive bivirkninger. Han har hele tiden hatt et glutenfritt kosthold. Det har vært normale verdier for antivevstransglutaminase-IgA ved senere kontroller. Forsøk på å redusere dapsondosen har ført til forverring av dermatitten.

Nylig ble gutten utsatt for melstøv under trolledeigforming i barnehagen. Han fikk da kraftig forverret utslett og kløe i tre dager, men det fordret ingen ekstra medikamentelle tiltak.

Diskusjon

Både klinisk og laboratoriemessig kan funnene ved bulløse sykdommer være overlappende, slik at det kan være vanskelig å stille en sikker diagnose. Bulløse tilstander hos barn omfatter diagnosene dermatitis herpetiformis, lineær IgA-dermatose (CBDC) og bulløs pemfigoid. Siden kliniske funn hos pasienten ikke stemte overens med bulløs pemfigoid (utslettets art), ble utredningen konsentrert om differensialdiagnosene dermatitis herpetiformis og lineær IgA-dermatose. Resultatene av de ulike undersøkelser pekte i begge retninger, og det ble ikke mulig å stille en entydig diagnose.

Ved vanlig histologisk undersøkelse av hudbiopsier med lesjon vil man finne avløsning av epidermis (subepidermale bullae) ved både lineær IgA-dermatose og dermatitis herpetiformis. Immunhistokjemiske undersøkelser kan ofte være klagjørende. Generelt vurderes det ved slike undersøkelser patologiske nedslag av IgG, IgA, IgM, fibrin, komplementfaktor C3 og terminalt komplementkompleks (TCC) langs vevsstrukturer som epidermis, basalmembranen, dermis og karvegger i dermis. Ved lineær IgA-dermatose ser man, som navnet antyder, lineære nedslag av IgA langs basalmembranen (fig 2), ved dermatitis herpetiformis er nedslagene av IgA granulære og lokalisert til hudpapillene. Imidlertid er det rapportert at nedslagene ved dermatitis herpetiformis i enkelte tilfeller kan være lineære, men det er uklart om disse unntakene representerer en feilklassifisering av pasientene eller reelle unntak (1).

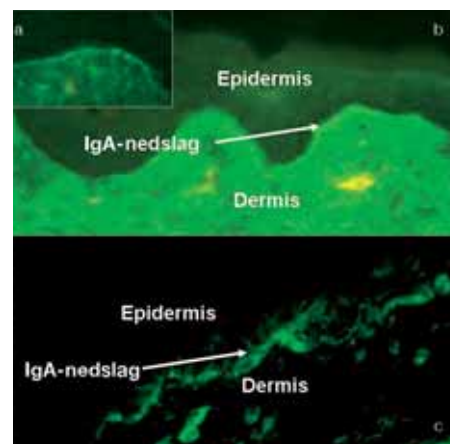
Ved dermatitis herpetiformis synes IgA-nedslagene å bestå av IgA og epidermal transglutaminase (TG3). TG3 uttrykkes i de øvre lagene av epidermis (stratum spinosum og overgangen til stratum corneum) foruten andre organer i kroppen. Det er holdepunkter for å tro at nedslagene i dermalpapillen er immunkomplekser som er blitt deponert der via sirkulasjonen. De to enzymene TG3 og vevstransglutaminase (TG2) er i høy grad homologe. Dette kan være årsaken til at man hos pasienter med dermatitis herpetiformis kan påvise autoantistoffer mot vevstransglutaminase (TG2) (2). Resultatet av biopsiundersøkelsen passet derfor best med lineær IgA-dermatose.

Pasienter med dermatitis herpetiformis vil i over 75 % av tilfellene ha cøliaki, eventuelt finner man også autoantistoffer av IgA-type rettet mot vevstransglutaminase samt positiv duodenalbiopsi (1, 3). Imidlertid er cøliaki-assosierte forandringer i duodenum lokalisert slik at falskt negative biopsier kan forekomme. Det er beskrevet normal tarmbiopsi ved nevrologiske utfall kombinert med glutensensitivitet hos voksne (4).

Ved lineær IgA-dermatose hos barn har pasienten som hovedregel ingen tegn på intestinal malabsorpsjon eller cøliakiassosierte antistoffer. Vår pasient hadde positiv test for antivevstransglutaminase-IgA og negativ duodenalbiopsi med tanke på cøliaki. Disse funnene kunne derfor passe med at det forelå en dermatitis herpetiformis, spesielt siden en positiv duodenalbiopsi ikke er et obligatorisk funn ved denne tilstanden.

HLA-DQ2-allelet forekommer hyppigere hos pasienter med dermatitis herpetiformis (86 %) enn i normalbefolkningen (25–40 %) (5). Ved lineær IgA-dermatose hos barn er det også økt hyppighet av HLA-DQ2 (73 %) (3). I tillegg forekommer HLA-DQ8 oftere hos pasienter med dermatitis herpetiformis enn i normalbefolkningen. Om forholdet er det samme for barn med lineær IgA-dermatose, synes ikke å være undersøkt. Når det gjelder dermatitis herpetiformis, vil bare et par prosent av pasientene uttrykke andre HLA-typer enn HLA-DQ2 og HLA-DQ8 (5). HLA-typing kan brukes differensialdiagnostisk i forhold til andre bulløse sykdommer, for eksempel bulløs pemfigoid, men kan ikke brukes for å skille mellom dermatitis herpetiformis og lineær IgA-dermatose hos barn.

Det kliniske forløpet kunne gi sterkest mistanke om lineær IgA-dermatose hos barn, med tanke på det bullalikhende eksantemet. Vår pasient utviklet en betydelig nevropati, noe som er beskrevet ved cøliaki, men ikke ved lineær IgA-dermatose. Man antar at autoantistoffer med spesifisitet mot



Figur 2 a) Lineære IgA-nedslag med beskjedne innslag av granulært IgA hos pasienten. b) Typiske lineære IgA-nedslag hos pasienten. c) Typiske granulære IgA-nedslag langs basalmembranen hos en pasient med dermatitis herpetiformis

gangliosid kan være en patogenetisk faktor (4, 6). Uttalt lysskyhet er, etter det vi kan finne, ikke beskrevet ved cøliaki tidligere. Derimot er det beskrevet øyeproblemer (følelsen av å ha sand i øynene, svie, tåreflod, konjunktival injeksjon) hos 40 % av barn med lineær IgA-dermatose (7).

Sulfonamider (dapson) og eventuelt tillegg av steroider er vanlig og effektiv behandling ved både dermatitis herpetiformis og lineær IgA-dermatose hos barn. Ved dermatitis herpetiformis er det vanligvis behandlingseffekt få timer etter oppstart, men det er heller ikke uvanlig å se utbrudd under

Tabell 1 Kliniske funn og laboratoriefunn ved bulløse dermatoser hos barn

	Dermatitis herpetiformis	Lineær IgA-dermatose hos barn (CBDC)	Bulløs pemfigoid	Vår pasient	Referanse
Andel av bulløse sykdommer hos barn (%)	81 %	10 %	7 %		11
Alder ved symptomdebut < 3 år	++	+	+		11
Symptomdebut, akutt		+		(+)	
Papulær vesikulær	+++			++	11
Bullae, spredte		+	+++	+	11
Bullae, gruppevis		+++	+	-	11
Orale lesjoner		++	+	-	11, 12
Utslett, symmetri	+++			-	11
Smerter			+	-	12
Kløe	+++	+++	+	+++	11
Immunhistokjemisk nedslag langs dermoepidermalovergangen i hudbiopsi	IgA, granulær	IgA, lineær	IgG/Komplement, lineær	IgA, lineær	11, 12
HLA-DQ2/DQ8	+++	++		+	7, 9
Duodenal biopsi (cøliaki)	+			-	12
Antivevstransglutaminase IgA	++			+	
Behandling	Dapson	Dapson	Steroider	(Steroider)/dapson	3
Prognose	Livslang	Flere år	Flere år		3

pågående behandling. Det er rapportert at et strikt glutenfritt kosthold kan muliggjøre dosereduksjon eller fjerne medikamentbehovet helt (1). Det er viktig å vurdere steroidbehandling dersom det ikke er god effekt av glutenfri kost og dapson. Prognostisk er dermatitis herpetiformis en livslang sykdom eller tilstand, og symptomfrihet er betinget av et glutenfritt kosthold. Lineær IgA-dermatose hos barn på den annen side er ofte selvbegrensende og kan forsvinne spontant etter en del år.

Det hersker uenighet i litteraturen om lineær IgA-dermatose hos barn kan klassifiseres som en variant av adult lineær IgA-dermatose eller om det er en distinkt sykdom med en viss assosiasjon til cøliaki, manifestert ved en HLA-assosiasjon som er nokså lik den man finner hos cøliakipasienter. Bestemte HLA-assosiasjoner er ført som argument både for og imot denne påstanden (8, 9). Det er også rapportert tilfeller med glidende overgang av kliniske og laboratoriemessige funn mellom lineær IgA-dermatose hos barn og cøliaki (7, 3, 10). Dette kan tyde på et visst slektskap mellom disse sykdommene.

Klassifiseringen av kronisk bulløs dermatose hos barn er uklar. Det er tre differensialdiagnoser som kommer i betraktning: bulløs pemfigoid, dermatitis herpetiformis og kronisk bulløs dermatose hos barn. Diagnostikken omfatter i hovedtrekk biopsi av hudlesjon med immunhistokjemisk undersøkelse og eventuelt duodenalbiopsi, serologiske

antistoffundersøkelser (antivevstransglutaminaseantistoff) samt HLA-typing (tab 1) (11, 12). Vår pasienthistorie er en god illustrasjon på de diagnostiske vanskeligheter man møter ved utredning av bulløs sykdom hos barn.

Per Børresen

per.borresen@helse-fonna.no
Kvinne-/barnklinikken
Haugesund sjukehus
5504 Haugesund

Eli Taraldsrud

Immunologisk institutt
Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Sigbjørn A. Berentsen

Medisinsk klinikk
Haugesund sjukehus

Vi takker Ove J. Mellbye og Ludvig M. Sollid for gjennomlesing av manuskriptet og gode råd. Takk også til Helge Børresen for verdifull bistand ved den praktiske utarbeidelsen av artikkelen.

Litteratur

1. Katz SI, Hall RP3, Lawley TJ et al. Dermatitis herpetiformis: the skin and the gut. *Ann Intern Med* 1980; 93: 857–74.
2. Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004; 34: 83–90.
3. Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 133–6.
4. Briani C, Zara G, Toffanin E et al. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: preliminary data of a prospective study in adult patients. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 148–55.

5. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES et al. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ [alpha 1*0501, beta 1*02] or the HLA-DQ [alpha 1*03, beta 1*0302] heterodimers. *Tissue Antigens* 1997; 49: 29–34.
6. Alaedini A, Green PH, Sander HW et al. Ganglioside reactive antibodies in the neuropathy associated with celiac disease. *J Neuroimmunol* 2002; 127: 145–8.
7. Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B et al. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 792–805.
8. Sweren RJ, Burnett JW. Benign chronic bullous dermatosis of childhood: a review. *Cutis* 1982; 29: 356–7.
9. Collier PM, Wojnarowska F, Welsh K et al. Adult linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood: the association with human lymphocyte antigens Cw7, B8, DR3 and tumour necrosis factor influences disease expression. *Br J Dermatol* 1999; 141: 867–75.
10. Hogberg L, Sokolski J, Stenhammar L. Chronic bullous dermatosis of childhood associated with coeliac disease in a 6-year-old boy. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 158–9.
11. Jablonska S, Chorzelski TP, Rosinska D et al. Linear IgA bullous dermatosis of childhood [chronic bullous dermatosis of childhood]. *Clin Dermatol* 1991; 9: 393–401.
12. Marsden RA, McKee PH, Bhogal B et al. A study of benign chronic bullous dermatosis of childhood and comparison with dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid occurring in childhood. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5: 159–176.

Manuskriptet ble mottatt 8.6. 2006 og godkjent 13.11. 2006. Medisinsk redaktør Elisabeth Swensen.

Kommentar

Kan det være cøliaki?

I enkelte barnemedisinske miljøer hevdes det at funn av serum-IgA-antistoffer rettet mot vevstransglutaminase (TG2) er en så spesifikk og sensitiv sykdomsmarkør at den kan brukes til å stille diagnosen cøliaki (1). Hvis det hadde vært tilfellet, ville gutten som er omtalt i Børresen og medarbeideres kasuistikk hatt en sikker diagnose. Dette ville nok ha forsterket inntrykket av cøliaki som «den moderne tids store imitator» (2), men ville diagnosen vært korrekt?

Hovedindikatorerne på at guttens sykdom kunne være cøliaki komplisert med hudaffeksjon i form av dermatitis herpetiformis er de positive immunologiske og genetiske testene. Titer for anti-TG2 er moderat forhøyet. Dette er av betydning fordi en lav titer av anti-TG2 ikke er fullt så spesifikt for ubehandlet cøliaki som en høy (1). Et viktig punkt i forbindelse med kasuistikken er at anti-TG2 ikke er blitt funnet hos pasienter med den voksne formen for lineær IgA-dermatose (3). Når det gjelder de genetiske analysene, viser disse at gutten er bærer av HLA-DQ-genene DQA1*0501

og DQB1*0201. Disse HLA-genene finner man hos opp mot 95 % av alle personer med cøliaki, men også hos over 20 % av normalbefolkningen. Den positive prediktive verdien av HLA-testing ved mistenkt cøliaki er derfor svært lav (4).

Når det gjelder det øvrige kliniske bildet – nedsatt allmenntilstand, perifer nevropati og lave verdier av ferritin og folsyre – virker dette tilsynelatende godt forenlig med ubehandlet cøliaki. Særlig har det vært rettet mye oppmerksomhet mot at man ofte ser nevropati ved komplisert cøliaki. Disse dataene skal imidlertid tolkes med forsiktighet. For det første er så godt som alle data vedrørende nevrologiske komplikasjoner ved cøliaki hentet fra kohorter av voksne pasienter (5). Videre dreier de fleste observasjoner seg om overveiende sensoriske nevropatier, ikke den type motorisk affeksjon som omtales i denne kasuistikken (5).

I henhold til vedtatte diagnostiske kriterier vil en normal duodenalslimhinne utelukke muligheten for cøliaki – selvsagt gitt

at det analyserte biopsimaterialet er representativt og at man har utført relevante undersøkelser med tanke på tidlige cøliakiforandringer i form av økt antall intraepitelliale lymfocytter (klassifisert som en såkalt Marsh 1-lesjon) (4). Når det gjelder spørsmålet om hvorvidt det lineære IgA-nedslaget i huden hos pasienten kunne være forenlig med dermatitis herpetiformis, diskuteres dette utførlig. Det er vel imidlertid verdt å merke seg at funnet kanskje ikke var helt entydig, i og med at det i teksten til figur 2 også beskrives beskjedne innslag av granulært IgA. Trolig ville man hatt differensialdiagnostisk nytte av å se etter distribusjonen av epidermal transglutaminase i biopsien, men denne undersøkelsen er ennå ikke validert og standardisert (6).

Rent teoretisk kunne nok i dette tilfellet en provokasjonstest i form av måltider med et definert gluteninnhold vært informativt. Hvis det virkelig var cøliaki, ville trolig et standardisert gluteninntak ført til residiv av hudutslettet, tilbakekomst av antitransgluta-