

Dermatitis herpetiforme: una revisión

Dermatitis herpetiformis: a review

DRA. JENNIFER PÉREZ HERNÁNDEZ,* DRA. GABRIELA FRÍAS ANCONA,**
DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO***

* Médico residente de segundo año; **Médico adscrito al Servicio de Dermatología; ***Jefa del Servicio de Dermatología

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Servicio de Dermatología

RESUMEN

LA DERMATITIS HERPETIFORME (DH) ES LA MANIFESTACIÓN CUTÁNEA DE LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN, PREDOMINA EN LOS HABITANTES DEL CONTINENTE EUROPEO Y AFECTA MÁS A LOS HOMBRES, LA EDAD MEDIA DE INICIO ES ENTRE LA SEGUNDA Y CUARTA DÉCADA DE VIDA. ES UNA ENFERMEDAD VESICULAR DE LA PIEL MUY PRURIGINOSA Y POLIMORFA. EL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO SE REALIZA CON EL CUADRO CLÍNICO CARACTERÍSTICO, EL INFILTRADO NEUTROFÍLICO SUBEPIDÉRMICO Y LA PRESENCIA DE IgA CON DISPOSICIÓN PAPILAR. EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS HERPETIFORME INCLUYE UN DIETA LIBRE DE GLUTEN Y USO DE SULFONAS.

PALABRAS CLAVE: DERMATITIS HERPETIFORME, ENTEROPATÍA POR SENSIBILIDAD AL GLUTEN, DEPÓSITO DE IgA GRANULAR, DAPSONA

ABSTRACT

DERMATITIS HERPETIFORMIS (DH) IS THE CUTANEOUS MANIFESTATION OF GLUTEN-SENSITIVE DISEASE WHICH AFFECTS PREDOMINANTLY EUROPEAN RESIDENTS AND AFFECTS MEN MORE FREQUENTLY THAN WOMAN. THE ONSET AGE IS BETWEEN SECOND AND FOURTH DECADES OF LIFE. DH IS A VESICLE DISEASE OF SKIN, INTENSELY PRURITIC AND POLIMORFOUS. DIAGNOSIS INCLUDES CLINICAL FINDINGS, SUBEPIDERMIC NEUTROPHILIC INFILTRATE AND PAPILLARY TIPS OF IgA DEPOSITS. TREATMENT INCLUDES GLUTEN-FREE DIET AND SULFONAS.

KEY WORDS: DERMATITIS HERPETIFORMIS, GLUTEN-SENSITIVE ENTEROPATHY, GRANULAR DEPOSIT OF IgA, DAPSONA

Introducción

La dermatitis herpetiforme (DH), o enfermedad de Duhring Brock, es la manifestación cutánea de sensibilidad intestinal al gluten. La expresión dermatológica de la DH es en forma de ampollas sobre base eritematosa y prurito intenso, con afección en las superficies extensoras de codos, rodillas, nalgas, espalda y piel velluda.

Cerca de 90% de los pacientes muestran evidencia de enteropatía por sensibilidad al gluten (ESG) y la presencia de linfocitos intraepiteliales en yeyuno, llegando a causar atrofia vellosa total del intestino delgado. Sin embargo, sólo 20% de ellos tienen síntomas intestinales de la enfermedad celiaca (EC). Ambas expresiones responden a una dieta con restricción de gluten.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Jennifer Pérez Hernández
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.
Servicio de Dermatología. Lira N° 25, Colonia Prados de Coyoacán. Delegación Coyoacán. CP 04810. México, D. F.

Existe una asociación genética en 90% de los pacientes con EC y DH, presentando HLA-DQ₂, clase II.¹⁻⁴

Historia

En 1884 el doctor Louis Duhring describió la DH en la Universidad de Pensilvania. Se le considera la primera enfermedad de la piel descrita por un dermatólogo estadounidense. T. Caspar Gilchrist refirió los cambios histológicos en 1897. Subsecuentemente, la DH se agrupó con el pénfigo y penfigoide, denominándolas "enfermedades ampollares". En 1943 Civatte mostró que el pénfigo era una enfermedad distinta que se caracteriza por vesículas a nivel intraepidérmico, a diferencia de la DH, en la cual la vesícula es de localización subepidérmica. En 1969, Van der Meer describe los depósitos de IgA granulares en la punta de las papilas, y refirió que es el signo patognomónico histológico de la enfermedad.

En 1967 se demostró la asociación de la DH con la EC, al corroborar la enteropatía del intestino delgado en los pacien-

tes con esta dermatosis y no mostró diferencia alguna con la enteropatía de los pacientes sin alteración dermatológica.¹⁻⁶

Epidemiología

La prevalencia de la DH es 10.4-11.2 por 100,000 habitantes y la incidencia anual de 1.3 por 100,000. Predomina en los europeos pero con una mayor incidencia en irlandeses y suecos, y es rara en asiáticos. La DH afecta ligeramente más a los varones, con una relación hombre-mujer 2:1 a 3:2; sin embargo, en los niños predomina en el sexo femenino. La edad media de inicio es entre la segunda y la cuarta década de vida, con un rango de dos a 90 años. La edad de inicio varía de acuerdo con la localización geográfica y es poco frecuente en niños, con prevalencia e incidencia desconocida si se presenta entre los dos y los siete años. Se han reportado casos tan tempranamente como a los diez meses de edad. Los adolescentes y prepúberes suelen ser poco afectados.¹⁻⁶

Patogénesis

La DH y la EC son enfermedades ocasionadas por la sensibilidad al gluten, con un fondo inmunogenético; comparten una fuerte asociación con CMH clase II locus DR3 y DQW2 y con los alelos DQ_{AI}*0501 y B₁*0201 del cromosoma 6. No está definida la asociación constante de EC con afección familiar, sin embargo, existen varios estudios en los que se demuestra la presencia de DH en hijos o hermanos.¹⁻⁵

El fundamento etiológico parece ser la intolerancia al gluten con expresiones tan variadas como la cutánea y la intestinal.

Existen dos mecanismos desencadenantes en la expresión de la enfermedad; el primero lo representan mecanismos que afectan directamente la intolerancia al gluten a nivel intestinal tales como: embarazo, infecciones, linfomas, la ingesta de multivitamínicos y el incremento de granos con alto contenido de gluten, como en las dietas macrobióticas. El segundo factor probablemente lo causa la activación directa de células T en el intestino o de neutrófilos en la piel, lo que precipita la dermatosis; dichos factores son secundarios a presión o trauma, exposición solar, ingesta de AINES y yodo oral o tópico.⁷⁻¹¹

Se desconoce el evento iniciador de la respuesta inmune inducida por gluten en el intestino, al parecer existe una interacción entre ciertos péptidos del trigo, la transglutaminasa (TTG) y la transglutaminasa epidérmica (TG3) —que es el autoantígeno predominantemente reconocido en las lesiones dérmicas en la DH y el sistema inmune—, de lo que resulta la activación de células T en la mucosa intesti-

nal, promoviendo la elaboración de citocinas y la activación de metaloproteinases. Éstas son parcialmente responsables de la formación de vesículas con la subsecuente activación del sistema inmune humorar. La respuesta del sistema inmune a dichos estímulos da como respuesta la elaboración de un gran número de anticuerpos IgA e IgM que actúan directamente contra la gliadina y otros péptidos —derivados de granos de trigo—, así como contra los autoantígenos, sobre todo TTG. Se cree que algunos de estos anticuerpos, particularmente la IgA, circulan y atacan autoantígenos en la unión dermoepidérmica (UDE); después ocurre el depósito de IgA en la UDE y al unirse con los factores desencadenantes, se activa la quimiotaxis de neutrófilos y la elaboración de citocinas en la piel, con una activación del complemento.

La DH se desarrolla en un pequeño grupo de pacientes con enfermedad celiaca de tipo latente o silente. Los casos severos de EC nunca se asocian con una expresión cutánea.¹⁻¹¹

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones cutáneas

La DH es una enfermedad vesicular de la piel muy pruriginosa y polimorfa. Las lesiones primarias consisten en vesículas duras, tensas, sobre una base eritematosa de aspecto urticario, las cuales se agrupan en una disposición herpetiforme o en corimbo; alternando con áreas erosionadas secundarias al rascado (fotos 1 y 2).

El cuadro clínico es muy sugestivo, a excepción de su presentación en edades pediátricas en quienes se pueden llegar a observar pápulas urticarianas y púrpura, lo cual semeja una vasculitis.

En general esta erupción cutánea es bilateral y simétrica (en espejo), sobre superficies extensoras, especialmente en codos, rodillas, hombros, región sacra, nalgas y región cervical. Excepcionalmente involucra la piel cabelluda, cara, ingle y manos con vesículas, con frecuencia son hemorrágicas.

Las lesiones curan sin dejar cicatriz, pueden ocurrir cambios pigmentarios posinflamatorios, con un curso fluctuante en su actividad con remisiones y recaídas.¹⁻⁷

Manifestaciones orales

No es frecuente que invada mucosas. Las lesiones prevalentes siguen siendo las vesículas, las cuales no se rompen fácilmente, y deja áreas de desepitelización con fácil sangrado y curación lenta. El síntoma que acompaña esta afección es



Foto 1. Lesiones eritematosas, populares y ampollares.



Foto 2. Lesiones vesiculares y ampollares con base eritematosa.

dolor urente. Se han reportado lesiones maculopapulares que coalescen en placas sobre el paladar duro.¹⁻³

Diagnóstico

La DH se sospecha por la presentación clínica clásica y su confirmación se realiza mediante biopsia de piel perilesional, así como por medio de la técnica de inmunofluorescencia, la cual, aunque no es indispensable, resulta de gran utilidad. Es importante tomar la biopsia de una vesícula intacta y pequeña con eritema circundante.¹⁻⁵

Histopatología

En la biopsia de piel con tinción de hematoxilina-eosina existe edema papilar dérmico con un infiltrado neutrofílico asociado con infiltrado linfocítico perivascular superficial.

La vesícula se encuentra a nivel subepidérmico con vacuolas o hendiduras papilares, donde el infiltrado es predominantemente neutrofílico y puede llegar a formar microabscesos, con presencia de fibrina, leucocitoclasis y edema (figura 3). En la epidermis es posible observar queratinocitos apoptóticos que coinciden con los microabscesos papilares; lo cual no es exclusivo de esta entidad, ya que se puede presentar en otras dermatosis ampollosas como la dermatosis por IgA lineal, lupus eritematoso ampollar y, ocasionalmente, en el penfigoide ampolloso.

El sitio óptimo de biopsia para realizar la inmunofluorescencia directa (IFD) es en la piel de apariencia sana, adyacente a la vesícula o ampolla. Es posible observar falsos

negativos en lesiones con abundante infiltrado inflamatorio, el cual puede destruir los depósitos de IgA. Con dicho estudio observaremos tanto depósitos de IgA en la UDE con patrón papilar, como un infiltrado inflamatorio de células T activadas en lesiones tempranas (figura 4).

El diagnóstico definitivo se hace con el cuadro clínico característico, el infiltrado neutrofílico subepidérmico y la presencia de IgA con disposición papilar. Menos de 5% de los pacientes con lesiones típicas de DH no presentan el depósito de IgA; en cuyo caso se deben realizar cortes seriados o una segunda biopsia de piel.^{1-7,12}

Pruebas serológicas

Como ya se mencionó, 90% de los pacientes con DH tienen un grado variable de enteropatía sensible al gluten (ESG),

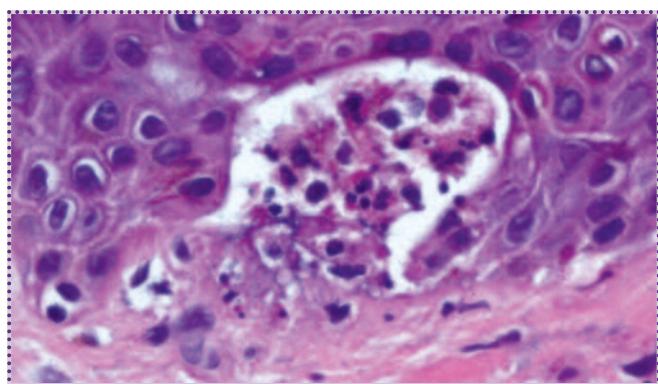


Foto 3. Ampollas subepidérmicas con neutrófilos (HE 40x).

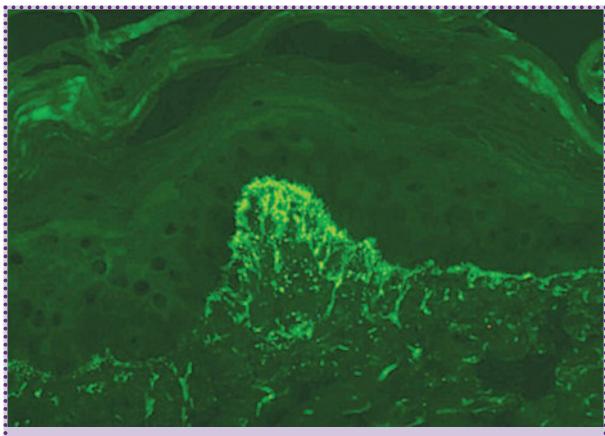


Foto 4. Depósitos de IgA en unión dermoepidérmica con patrón papilar.

por lo que se debe investigar la presencia de anticuerpos séricos antigliadina (AGA), antireticulina (ARA), antien-domisial (EMA) y la transglutaminasa de tejido (TTG). Estos anticuerpos se observan más comúnmente en aquellos pacientes con atrofia vellosa total y de manera menos frecuente en atrofia vellosa parcial, esta última es la circunstancia más común en DH. Los anticuerpos no son particularmente sensibles como prueba confirmatoria, sin embargo, sí lo es la presencia de anticuerpos endomisiales (EMA).^{3,4,6}

Biopsia de intestino delgado

Aunque la biopsia de intestino no es indispensable para corroborar el diagnóstico de DH ligada a ESG, en algunos casos resulta importante documentar el grado de daño intestinal con la presencia de atrofia vellosa total, subtotal o parcial; la cual es reversible si se sigue la dieta libre de gluten.^{3,6-9}

Asociaciones

Hay informes de asociación con otras enfermedades, como las de tejido conectivo: lupus eritematoso, síndrome Sjögren, esclerodermia, hipotiroidismo, diabetes *mellitus* tipo 1, sarcoidosis, vitíligo, alopecia areata, anemia perniciosa y artritis reumatoide.^{1,3,13}

La relación con enfermedades endocrinológicas y del tejido conectivo a menudo inicia antes del diagnóstico de DH. La diabetes *mellitus* tipo 1 es tres veces más frecuente en pacientes con DH que en la población en general; asimismo, el riesgo de que los familiares de pacientes con DH contraigan esta enfermedad se está incrementado, por lo que deberán realizarse exámenes de laboratorio en forma rutinaria.^{6,13-15}

Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos clínicos diferenciales incluyen otros padecimientos ampollosos autoinmunes como: la enfermedad de Grover, la enfermedad por IgA lineal, el penfigoide ampolloso y el lupus eritematoso ampolloso.^{1,2,13}

Tratamiento

El tratamiento de la DH incluye las sulfonas, la dieta libre de gluten o la combinación de ambos. Se inicia la terapia a base de dapsona aunada a la dieta libre de gluten en los primeros seis meses y posteriormente se reduce de manera gradual la dosis del medicamento, hasta la suspensión. La dapsona no modifica la patología a nivel intestinal ni previene el depósito posterior de IgA en piel.¹⁻³

Además de la dapsona, las opciones dentro del grupo de las sulfonamidas son: sulfametoxipiridazina y sulfapiridina.

La dapsona (4-4-diaminodifenilsulfona) es un potente antiinflamatorio y antibacterial, se usa como medicamento de primera línea para la lepra; se absorbe bien en el tracto intestinal y se distribuye a todos los líquidos y tejidos. La vida media en el plasma es de uno a dos días, las dosis divididas brindan mayor beneficio al paciente. El fármaco se acumula en piel, músculo, hígado y riñón. Se metaboliza a través de N-acetilación y N-hidroxilación (oxidación), en este último paso se produce la hidroxialamina, que es un producto tóxico. Los metabolitos hidroxilados e hidroxiamino son potentes oxidantes y son los causantes de los efectos adversos a nivel hematológico. Las sulfonas son excretadas en bilis y reabsorbidas en el intestino, su excreción urinaria es variable, la mayor parte se excreta como un metabolito acetilado, tiene una larga vida de eliminación (entre 24 y 36 horas), por lo que deberá ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La dapsona se excreta por la leche materna.

La dapsona es un medicamento efectivo en dermatosis neutrofílicas a través de mecanismos como: a) inhibición de señales de quimiotaxis mediante la disminución de prostaglandinas y leucotrienos; b) supresión del reclutamiento de neutrófilos; c) regulación de la acción de adherencia de las integrinas; d) inhibición de manera directa de la respiración de los neutrófilos, con la consecuente generación de radicales libres y e) producción de hemólisis severa en pacientes con deficiencia glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

La dosis por vía oral es de 50 a 100 mg cada 24 horas y de 0,5 mg/kg en niños. Dependerá de la respuesta y tolerancia del paciente para incrementar 25 mg semanalmente, con lo que se alcanza la rápida supresión del prurito de 48 a 72 horas.^{1,3,14-16}

Las dosis iniciales mayores a 150 mg pueden precipitar hemólisis severa con descompensación cardiaca en individuos susceptibles. Más de 90% de los pacientes tolera el medicamento adecuadamente durante varios años.

El efecto adverso más frecuente de este fármaco es la metahemoglobinemía, la cual se presenta por la reacción de los metabolitos de la hidroxilamina con la hemoglobina ante la presencia de oxígeno; la metahemoglobinemía, bajo condiciones normales, la reduce la reductasa de metahemoglobina. La deficiencia de esta enzima induce a metahemoglobinemía y se debe monitorear con especial cuidado en aquellos pacientes con enfermedad cardiopulmonar; en quienes no tengan este factor de riesgo no se requiere ajuste en la dosis puesto que es reversible. El empleo de vitamina E en dosis de 800 U al día durante cuatro semanas presenta un efecto protector de la hemólisis. Se ha observado que la administración concomitante de cimetidina disminuye la incidencia de efectos como cefalea y letargia, mediante la reducción del metabolismo de la dapsona a hidroxilamina.^{1-4,16}

La agranulocitosis fatal se ha presentado como una reacción idiosincrática que puede presentarse entre dos y 12 semanas; se observa más frecuentemente en ancianos y en personas no caucásicas.¹³

El síndrome de hipersensibilidad a la dapsona — también conocido como síndrome DRESS— se presenta alrededor de los 27 días posteriores a la ingesta del medicamento. Dentro de las manifestaciones de este padecimiento encontramos: fiebre, exantema, linfadenopatía e involucro multiorgánico. El exantema se caracteriza por pápulas eritematosas, pústulas y lesiones eczematosas, así como prurito, ictericia, eosinofilia, fotosensibilidad, hipotiroidismo, neuropatía periférica, cefalea, leucopenia, hepatomegalia y esplenomegalia.^{1, 16}

Durante la terapia con dapsona se debe realizar biometría hemática completa, recuento de reticulocitos, pruebas de función hepática, de manera semanal durante el primer mes y luego mensualmente por cinco meses.¹ Otros autores sugieren realizar estas pruebas cada dos semanas durante los primeros tres meses y después cada trimestre.³ Las PFH se deben repetir cada seis meses y posteriormente de forma anual.

Otra opción terapéutica en pacientes intolerantes a la dapsona es la sulfapiridina, con dosis inicial de 500 mg tres veces al día e incrementando hasta 2 g tres veces al día; la respuesta a la sulfapiridina no es tan predecible como con la dapsona.^{1-3,6}

El empleo de sulfametoxipiridazina se ha sugerido para pacientes mayores de 50 años, la dosis puede variar de 0.5 g dos veces al día a 4.0 g/día, los efectos adversos más frecuentes son: náusea, letargia y depresión, así como depresión de médula ósea y anemia hemolítica.¹⁻⁶

Otras opciones referidas en la literatura para pacientes con hipersensibilidad a sulfas son: colchicina, colestiramina y heparina que pueden controlar la erupción. Existen reportes anecdoticos del empleo de esteroides tópicos, nicotinamida y tetraciclinas con las cuales se ha presentado un efecto benéfico.^{1-6,18}

Dieta libre de gluten

Existe una estrecha relación entre la DH y la ingesta oral de proteínas derivadas del trigo, cebada, centeno y, posiblemente, avena. Algunos de los alimentos que pueden contener gluten y se deben evitar son: trigo (harina de trigo, harina blanca, salvado de trigo, germe de trigo, almidón de trigo), cebada, malta, centeno y avena (harina de avena, salvado de avena, avena instantánea, amaranto, mijo). Ciertos estudios han demostrado que la ingesta en pequeñas dosis de avena es bien tolerada por la mucosa gástrica y que diversifica la dieta de estos pacientes. Desde 1997 la Sociedad Finlandesa de Enfermedad Celiaca estableció que la avena libre de gluten permitió posteriormente la ingesta en adultos y en niños.

La dieta libre de gluten es efectiva y de hecho es la única terapia eficaz para la EC y la DH; asimismo se ha comprobado una disminución en las recaídas. Al sólo emplear la dieta libre de gluten, la resolución de la dermatosis se observa de manera lenta, después de seis a nueve meses. Además de la mejoría en piel, existe curación de cualquier lesión a nivel intestinal y se corrige cualquier estado de deficiencia nutricional o síntoma gastrointestinal que pueda presentarse debido a la enteropatía. Algunos otros síntomas son: fatiga crónica, artralgias, malestar generalizado, infertilidad y cefalea crónica que puede beneficiarse significativamente de la dieta libre de gluten.^{12,17}

La unión de la dieta libre de gluten con dapsona reduce la dosis requerida de ésta, por lo que se puede llegar a la suspensión total del fármaco en un periodo de uno a dos años.^{1-3,6}

Es fundamental que el médico sensibilice al paciente en cuanto a la importancia de respetar el régimen alimentario, el cual puede requerir de la intervención del nutriólogo. Un argumento más fuerte para mantener una dieta estricta libre de gluten es la prevención del desarrollo de

linfoma gástrico, el cual es una de las complicaciones más graves de este padecimiento.^{6,19,21,22}

Complicaciones

La vesícula en un inicio estéril se puede infectar de manera secundaria, lo que lleva a excoriación y al empleo de antibióticos, con cambios pigmentarios posinflamatorios o de manera excepcional dejando cicatrices.²⁰ Las complicaciones debidas a enteropatías por sensibilidad al gluten son: desnutrición, pérdida de peso, dolor abdominal, dispepsia, estados de deficiencias de folato, hierro, vitamina B12, alteraciones neurológicas, enfermedad ósea, infertilidad, fatiga crónica y pérdida dental prematura.¹³

La DH y la enfermedad celiaca sin tratamiento tienen un riesgo elevado de asociación a malignidad, sobre todo linfoma no Hodgkin de células B o adenocarcinoma, el cual se puede presentar entre los dos y los 31 años posteriores al diagnóstico. El sitio predominantemente afectado es el aparato gastrointestinal (intestino delgado, colon o estómago) o mesenterio.^{3,4,23,24,25,26-29}

Conclusiones

Tanto la EC como la DH son desórdenes con manifestaciones clínicas muy diversas. La DH se debe considerar como una entidad secundaria a la intolerancia al gluten con manifestaciones cutáneas. El diagnóstico se realiza con base en el cuadro clínico, la presencia de IgA en la biopsia de piel aparentemente sana y con las pruebas serológicas correspondientes.

El tratamiento de primera línea es la dieta libre de gluten —con efectos benéficos comprobados tanto en la prevención de las complicaciones como para evitar las asociaciones descritas— y la mejor biodisponibilidad de la terapéutica farmacológica: diaminodifenilsulfona, la cual deberá indicarse en el estado agudo. La inclusión de avena en la dieta es una nueva alternativa cuya utilidad se ha demostrado.

REFERENCIAS

1. Bolognia, J. L., J. L. Jorizzo y R. P. Rapini, *Dermatology*, vol. 1, Mosby, 2004, 479-484.
2. Freedberg, I. M., A. Z. Eisen, K. Wolff *et al.*, *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, vol. 1, Mc Graw Hill, 2003, 616-621.
3. Nicolas, M. E., P. Krause, L. Gibson *et al.*, "Dermatitis herpetiformis", *Int. J. Dermatol.* 2003; 42: 588-600.
4. Kárpáti, S., "Dermatitis herpetiformis: closet o unravelling a disease", *J. Dermatol. Sci.* 2004; 34: 83-90.
5. Shibahara, M., H. Nanko, M. Shimizu *et al.*, "Dermatitis herpetiformis in Japan: an update", *Dermatology*. 2002; 204: 37-42.
6. Fry, L., "Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects", *Eur. J. Dermatol.* 2002; 12: 523-531.
7. Oxentenko, A. S. y J. A. Murray, "Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy", *Int. J. Dermatol.* 2003; 42: 585-587.
8. Abenavoli, L., I. Proietti, L. Leggio *et al.*, "Cutaneous manifestations in celiac disease", *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 843-852.
9. Rampertab, S. D., N. Pooran, P. Brar *et al.*, "Trends in the presentation of celiac disease", *Am. J. Med.* 2006; 119: 355-364.
10. Shamir, R., "Advances in celiac disease", *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2003; 32: 931-947.
11. Murray, J., "The widening spectrum of celiac disease", *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 354-365.
12. Sousa, L., R. Bajanca y J. Cabral, "Dermatitis herpetiformis: should direct immunofluorescence be the only diagnostic criterion?", *Pediatr. Dermatol.* 2002; 19: 336-339.
13. Reunala, T. y P. Collin, "Disease associated with dermatitis herpetiformis", *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 315-318.
14. Foster, P. N., "Thyroid disease, dermatitis herpetiformis and splenic atrophy", *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 157.
15. Hervonen, K., M. Viljamaa, P. Collin, M. Knip y T. Reunala, "The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives", *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 136-138.
16. Sener, O., L. Dogancı, M. Safalı, *et al.*, "Severe dapsone hypersensitivity syndrome", *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2006; 16: 268-270.
17. Bardella, M. T., C. Fredella, C. Trovato *et al.*, "Long-term remission in patients with dermatitis herpetiformis on a normal diet", *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 968-971.
18. Zone, J. J. y C. M. Hull, "Warning: bread may be harmful to your health", *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51: 27-28.
19. Lewis, H. M., T. L. Reunala, J. J. Garioch *et al.*, "Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis", *Br. J. Dermatol.* 1996; 135: 363-367.
20. Sladden, M. J. y G. A. Johnston, "Complete resolution of dermatitis herpetiformis with the Atkin's diet", *Br. J. Dermatol.* 2006; 154: 565-566.
21. Reunala, T., P. Collin, K. Holm *et al.*, "Tolerance to oats in dermatitis herpetiformis", *Gut*. 1998; 43: 490-493.
22. Peräaho, M., P. Collin, K. Kaukinen *et al.*, "Oats can diversify a gluten-free diet in celiac disease and dermatitis herpetiformis", *J. Am. Diet. Assoc.* 2004; 104: 1148-1150.
23. Reunala, T. y P. Collin, "Disease associated with dermatitis herpetiformis", *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 315-318.
24. Foster, P. N., "Thyroid disease, dermatitis herpetiformis and splenic atrophy", *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 157.
25. Hervonen, K., M. Viljamaa, P. Collin, M. Knip y T. Reunala, "The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives", *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 136-138.
26. Lear, J. T., R. H. Neary, P. Jones, D. A. Fitzgerald y J. S. C. English, "Risk factors for ischaemic heart disease in patients with dermatitis herpetiformis", *J. R. Soc. Med.* 1997; 90: 247-249.
27. Hervonen, K., M. Vornanen, H. Kautiainen, P. Collins y T. Reunala, "Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives", *Br. J. Dermatol.* 2005; 152: 82-86.
28. Sigurgeirsson, B., B. A. Agnarsson y B. Lindelöf, "Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis", *BMJ*. 1994; 308: 13-15.
29. Askling, J., M. Linet, G. Gridley *et al.*, "Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis", *Gastroenterology*. 2002; 123: 1428-1435.