

Dermatitis herpetiforme: reporte de un caso

Dermatitis herpetiformis. A case report

^{1,3}Julio C Salas Alanis, ¹Martha S Gomez Peña, ²Rodrigo Cepeda Valdes.

¹Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

²DEBRA México AC, Monterrey, Nuevo León, México.

³Servicio de Dermatología, Hospital Universitario José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Fecha de aceptación: mayo 2011

RESUMEN

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad vesículo ampollosa autoinmune, de evolución crónica. Fue descrita por primera vez por Louis Duhring, en 1884. La enfermedad se caracteriza por placas eritematosas compuestas de pápulas y vesículas, algunas de ellas excoriadas. Se localiza preferentemente en superficies extensoras, pero pueden llegar a generalizarse. Se desarrolla como resultado de la estimulación crónica de gluten en la mucosa intestinal, desarrollando complejos circulantes de IgA y transglutaminasa epidérmica 3 (TGe), que posteriormente se depositan en la dermis papilar, ocasionando las lesiones típicas. El diagnóstico se realiza con el cuadro clínico, los hallazgos histopatológicos en la tinción con hematoxilina y eosina, y la inmunofluorescencia cutánea directa que muestra depósitos granulares de inmunoglobulina (IgA) en la dermis papilar. El tratamiento incluye una dieta libre de gluten y fármacos, como la dapsona, la cual se considera como el medicamento de primera elección. Se presenta y discute el caso de una mujer de 51 años de edad con dermatitis herpetiforme, con notable mejoría después de haber iniciado el tratamiento con dapsona.

PALABRAS CLAVE: dermatitis herpetiforme, IgA, gluten, enfermedad celíaca.

ABSTRACT

Dermatitis herpetiformis is a chronic autoimmune blistering disease, first described in 1884 by Louis Duhring. It is characterized by erythematous plaques composed by papules and vesicles, some of them excoriated. The classical clinical presentation is on extensor surface of the extremities, but it can be generalized. Dermatitis herpetiformis is characterized by the deposition of immunoglobulin A (IgA) and transglutaminase 3 (TGe) complexes in the papillary dermis, as a result of chronic stimulation of the intestinal mucosa by dietary gluten, producing the typical lesions. The diagnosis is based on clinical appearance, and the histopathology findings in hematoxylin and eosin stain, and direct immunofluorescence showing deposition of IgA in a granular pattern in the papillary dermis. The treatment includes a gluten-free diet and dapsone, considered the first-line drug therapy. We discuss a 51-year-old female case, with dermatitis herpetiformis, and an excellent response to dapsone.

KEYWORDS: Dermatitis herpetiformis, IgA, gluten, celiac disease.

Introducción

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad autoinmune vesículo ampollosa, de evolución crónica, descrita por primera vez por Louis Duhring en 1884. La enfermedad se caracteriza por placas eritematosas compuestas de pápulas, vesículas y escoriaciones, asociadas a prurito intenso,

localizadas en superficies extensoras de extremidades así como codos, rodillas, glúteos y espalda. Esta dermatosis puede generalizarse, y rara vez se localiza en cuero cabelludo, cara y mucosa oral; además suele respetar las palmas y plantas. En su mayoría se presenta en adultos de entre 20 y 40 años de edad, con mayor incidencia en

CORRESPONDENCIA

Julio C. Salas Alanis ■ drjuliosalas@gmail.com

Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

Otomie 206, Colonia Azteca, Guadalupe, Nuevo León, CP 67150.

Teléfonos: +52 81 83676060 / +52 81 82535943

hombres.¹⁻² Se presenta el caso de una mujer de 51 años de edad, con dermatitis herpetiforme, quien respondió con notable mejoría después de haber iniciado el tratamiento con dapsona.

Caso clínico

Paciente mexicana de 51 años de edad, sin antecedentes personales de importancia, niega síntomas gastrointestinales, no hay historia familiar de enfermedades autoinmunes o fotosensibilidad. Inicia su padecimiento desde hace dos meses, al presentar dermatosis localizada en la rodilla izquierda, constituida por múltiples vesículas milimétricas, agrupadas en racimos sobre una base eritematosa, acompañada de prurito intenso. Acude con su médico general quien le indica aciclovir 400 mg cada 12 horas por vía oral por 2 semanas, sin mostrar ninguna mejoría.

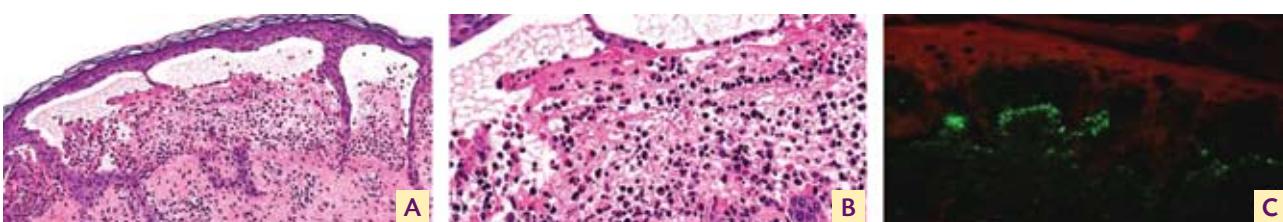


Fotografía 1. A y B) Dermatosis diseminada a abdomen y superficie extensora de las extremidades superiores. Caracterizada por vesículas, ampollas agrupadas y asociadas con costras serohemáticas y pápulas decapitadas, con huellas de rascado y liquenificación.

La dermatosis evoluciona, diseminándose hacia ambas extremidades inferiores y superiores, afectando superficies extensoras, codos, rodillas, abdomen y espalda. Posteriormente, la paciente acude a consulta, donde en la exploración física se observan placas eritematosas caracterizadas por pápulo-vesículas, ampollas y erosiones, algunas con costra hemática en la superficie, localizadas en las áreas antes descritas (fotografía 1). Se solicitan exámenes de rutina de biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática, todas ellas sin alteraciones. Se realiza una biopsia de piel perilesional para realizar tinción de hematoloxilina y eosina (HyE) e inmunofluorescencia cutánea directa. En la tinción con HyE se observó una ampolla subepidérmica con infiltrados inflamatorios de neutrófilos y eosinófilos localizados en las papilas dérmicas. La inmunofluorescencia cutánea directa demostró un patrón lineal granular de IgA y C3 depositado en la dermis papilar (fotografía 2). Se inició tratamiento con dapsona a razón de 100 mg/día, hidroxizina 25 mg/día y polvo de acetato de aluminio diluido en 1/2 litro de agua para realizar fomentos, aplicándolos 2 veces al día, además de una dieta libre de gluten. Una semana después de tratamiento, las lesiones desaparecieron. Se refirió al servicio de gastroenterología para descartar enfermedad celíaca, siendo los resultados negativos a dicha enfermedad.

Discusión

La dermatitis herpetiforme es resultado de la estimulación crónica de gluten en la mucosa intestinal. La enfermedad se caracteriza por el depósito de inmunoglobulinas tipo IgA en la dermis papilar, con lo cual se desencadena una cascada inmunológica que ocasiona el reclutamiento de neutrófilos y activación del complemento, inflamación y formación de ampollas. Además, junto con la enfermedad celíaca, la dermatitis herpetiforme se asocia a la expresión de los haplotipos HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DQ2.^{1,3} La transglutaminasa epidérmica 3 (TGe) es el principal autoantígeno de la dermatitis herpetiforme, una enzima involucrada en la formación de la cobertura



Fotografía 2. A-B) Ampolla subepidérmica multilocular asociada con edema importante, infiltrado inflamatorio mixto localizado en las papilas dérmicas. HyE. 20/40x. C) Depósitos de IgA y C3 en patrón lineal granular de la membrana basal epidérmica, localizados primordialmente en los ápices de las papilas dérmicas. 40x.

celular durante la diferenciación del queratinocito, que es homóloga a la transglutaminasa tisular (TGt), que se encuentra en intestino y suero de los pacientes con enteropatía por sensibilidad al gluten. La dermatitis herpetiforme es causada por el depósito de inmunocomplejos circulantes, que contiene IgA y TG.³⁻⁴

Para que se desarrolle la enfermedad es necesario un aumento en la sensibilidad intestinal hacia el gluten, junto con una dieta rica en gluten, lo cual desencadena la formación de anticuerpos IgA ante el complejo gluten-TGt. Estos anticuerpos interactúan con el antígeno TGe, produciendo depósito del complejo IgA/TGe en la dermis papilar, formando así las lesiones de la dermatitis herpetiforme. Los anticuerpos pueden desaparecer después de eliminar el gluten de la dieta.⁴⁻⁵ El depósito de IgA en la dermatitis herpetiforme funciona como ligando para la migración y agregación de neutrófilos. Aunque los depósitos de IgA son indispensables en la patogénesis de la enfermedad, no son necesarios niveles elevados de IgA para la formación de las lesiones, debido a que la sensibilidad de la IgA se encuentra incrementada ante la proteína TGe. Cuando la enfermedad se encuentra activa, los neutrófilos circulantes expresan niveles elevados de CD11b y un incremento en la habilidad para aglutinar IgA. Una de las características histológicas de la dermatitis herpetiforme es la acumulación de neutrófilos en la unión dermo-epidérmica.⁶

Asimismo, existe reacción inmunológica contra la gliadina (proteína estructural del gluten) encontrada en trigo, centeno y cebada, condición asociada con anticuerpos circulantes IgA contra endomisio y transglutaminasa tisular (TGt), que sirve como marcador sustituto del comportamiento de la dieta libre de gluten.⁵

La dermatitis herpetiforme es una manifestación cutánea de la enfermedad celíaca. Cuando se lleva una dieta estrictamente libre de gluten se logran controlar los cambios inducidos en la mucosa del intestino delgado y controlar las manifestaciones cutáneas. La mayoría de los pacientes con dermatitis herpetiforme no tienen síntomas de enteropatía; sin embargo, 90% tiene cambios endoscópicos. Cabe mencionar que nuestra paciente carece completamente de signos clínicos y/o para clínicos de enfermedad celíaca.⁷

Existen alteraciones tiroideas hasta en 50% de los casos, entre las que se incluyen hipotiroidismo, hipertiroidismo, nódulos y cáncer tiroideo. Las neoplasias asociadas a esta enfermedad incluyen linfomas del tracto gastrointestinal y linfomas no Hodgkin, enfermedades autoinmunes, como anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso y diabetes mellitus.⁵⁻⁸⁻⁹

El diagnóstico se hace mediante biopsia de piel. Ésta se debe tomar del borde de la lesión para teñirla con hematoxilina y eosina, y de piel perilesional para tinciones con inmunofluorescencia directa. Los hallazgos característicos con la tinción de hematoxilina/eosina son: la presencia de neutrófilos en la dermis papilar con depósito de fibrina, fragmentación de neutrófilos y edema. Se pueden observar microabscesos en la dermis papilar, la formación de vesículas en la lámina lúcida o en la unión dermo-epidérmica. La inmuno-reactividad en la inmunofluorescencia directa puede mostrar falsos negativos, debido a que la respuesta inmune aumentada degrada los anticuerpos IgA en la lesión. La inmunofluorescencia directa es el método diagnóstico estándar, en donde se espera observar depósitos granulares de IgA en la dermis papilar. Éstos se encuentran positivos en más de 90% de los pacientes, con una sensibilidad y especificidades mayores a 90%, siendo más específicos los anticuerpos TGe.³⁻¹⁰

Dentro del diagnóstico diferencial se encuentran el penfigoide ampolloso, eritema multiforme, dermatosis lineal IgA, escabiosis y dermatosis acantolítica transitoria, epidermolisis ampollosa adquirida, entre otros.¹

La base del tratamiento es la dieta libre de gluten, además de medicamentos como dapsona a dosis de 1 mg/kg por día, empezando desde 25 mg hasta 50 mg, con dosis promedio de 75-100 mg/día. Se debe recomendar la consulta con gastroenterólogo para la evaluación de la enteropatía. La dieta debe ser libre de gluten, evitando el consumo de trigo, centeno y cebada, y consumiendo avena en cantidades moderadas. El Instituto Americano de la Asociación de Gastroenterología recomienda que se lleve una dieta con las mismas restricciones que los que padecen de enfermedad celíaca. Además, sugiere la educación, motivación y apoyo del paciente mediante la consulta con un nutriólogo experimentado, apoyo grupal, seguimiento clínico y tratamiento de deficiencias nutricionales. La dieta es la única opción para la eliminación de la enfermedad en piel e intestino.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se utiliza la dapsona como tratamiento de primera línea. Sin embargo, es muy común que se desarrolle hemólisis 2 semanas después de iniciar el tratamiento, o metahemoglobinemia. En estos pacientes se utiliza como alternativa la sulfapiridina a dosis iniciales de 2 a 4 gr/día y dosis de mantenimiento de 1 a 2 gr/día. Cabe mencionar que la curación de los pacientes con la dapsona es rápida, inclusive puede utilizarse como prueba diagnóstica en combinación con los demás criterios diagnósticos. El tratamiento farmacológico solo es útil para la patología en piel, no para el tratamiento intestinal. Otros medicamentos menos efectivos

utilizados en esta entidad son: colchicina, ciclosporina, azatioprina y prednisona.¹⁻³

Conclusión

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad vesículo ampollosa crónica autoinmune, que se relaciona directamente con la sensibilidad al gluten. El principal autoantígeno de esta enfermedad es la transglutaminasa epidérmica³. Presentamos este caso clínico por la ausencia de enfermedad celáica y la notable mejoría con el uso del tratamiento a base de dapsona. Sin embargo, el único tratamiento efectivo para evitar la recurrencia y manifestaciones gastrointestinales es el apego a una dieta libre de gluten. Asimismo, es importante siempre tomar en cuenta aquellas neoplasias, enfermedades autoinmunes y/o enfermedades asociadas a la dermatitis herpetiforme, así como los efectos adversos de los medicamentos.

Agradecimientos

A las doctoras Ivette Miranda y Gabriela Alarcón, patólogas del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, por las fotografías de microscopia de luz e inmunofluorescencia cutánea del caso presentado.

REFERENCIAS

1. Arenas R. *Dermatología Atlas y Tratamiento. Dermatitis herpetiforme*. México, McGraw Hill, Interamericana, 2009: 185-189.
2. Dieterich W. "Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis". *Journal of Investigative Dermatology*, 1999; 113: 133-136.
3. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. "Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis". *J Exp Med* 2002; 195(6): 747-757.
4. Marietta EV, Camilleri MJ, Castro LA, Krause PK, Pittelkow MR, Murray JA. "Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue". *J Invest Dermatol* 2008 Feb; 128(2): 332-335.
5. Junkins J. "Dermatitis Herpetiformis: Pearls and pitfalls in diagnosis and management". *J Am Acad Dermatol* 2010 Sep; 63(3): 526-528.
6. Samoilis NJ, Hull CM, Leiferman KM, Zone JJ. "Dermatitis herpetiformis and partial IgA deficiency". *J Am Acad Dermatol* 2006 May; 54 (5 Suppl): S206- S209.
7. Fry L, Seah PP, Riches DJ, Hoffbrand AV. "Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal". *Lancet* 1973; 1: 288-291.
8. Gaspari AA, Huang CM, Davey RJ, Bondy C, Lawley TJ, Katz SI. "Prevalence of thyroid abnormalities in patients with dermatitis herpetiformis and in control subjects with HLA-B8/-DR3". *Am J Med* 1990 Feb; 88(2): 145-150.
9. Sigurgeirsson B, Agnarsson BA, Lindelof B. "Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis". *BMJ* 1994 Jan 1; 308(6920): 13-15.
10. Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, IgI BW, Zillikens D, Shimanovich I. "Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet". *J Am Acad Dermatol* 2009 Jul; 61(1): 39-43.

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses en la publicación de este reporte de caso.