

Dermatitis herpetiforme con patrón fibrilar en inmunofluorescencia: reporte de un caso y revisión de literatura

Dermatitis herpetiformis with immunofluorescent fibrillar pattern: Case report and literature review

Juan Basilio López Zaldo,¹ Conrado Romo Sánchez²

¹ Residente de dermatología, Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio", Zapopan, Jalisco

² Médico adscrito al servicio de dermatología, Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio", Zapopan, Jalisco

RESUMEN:

Dermatitis herpetiforme (DH) es una rara enfermedad ampollar autoinmune, de etiología multifactorial, que suele considerarse una manifestación cutánea de hipersensibilidad al gluten dietético. En su abordaje diagnóstico figura la inmunofluorescencia directa (IFD) de piel perilesional, típicamente con patrón granular en papilas o membrana basal. Sin embargo, también se ha descrito un patrón fibrilar relativamente raro que suele relacionarse con una presentación atípica de la enfermedad, seronegatividad en pruebas de anticuerpos e incluso ausencia de haplotipo HLA-B8/DR3DQ2. Este artículo describe un caso DH típico con IFD en patrón fibrilar y hace una breve revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: Dermatitis herpetiforme, enfermedad celiaca, inmunofluorescencia directa, patrón fibrilar.

ABSTRACT:

Dermatitis herpetiformis (DH) is a rare blistering, autoimmune disease of multifactorial etiology, deemed to be a cutaneous manifestation of dietary gluten hypersensitivity. Direct immunofluorescence (DIF) of perilesional skin usually reveals a granular pattern in the upper papillary dermis or the basal membrane. However, there are reports of a rare fibrillar pattern that has been associated with atypical DH presentations, negative serology and even absence of the of HLA-B8/DR3DQ2 haplotype. This is a report of a typical DH case with fibrillar DIF findings, including a brief review of existing literature.

KEYWORDS: Dermatitis herpetiformis, celiac disease, direct immunofluorescence, fibrillar pattern.

Introducción

Dermatitis herpetiforme (DH) es la manifestación cutánea de hipersensibilidad al gluten de la dieta. Descrita, inicialmente, por el doctor Louis Duhring de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia,¹ el francés Jean Louis Brocq la calificó después como una "dermatitis polimorfa pruriginosa".² En 1967, utilizando la técnica de inmunofluorescencia directa, Cormane³ detectó la presencia de un depósito de inmunoglobulinas (Ig) con patrón granular en la unión dermoepidérmica y dos años más tarde, Van der Meer identificó a IgA como la inmunoglobulina predominante.⁴

La base inmunológica de DH apunta a su clara relación con la enfermedad celiaca (EC) y de hecho, más de 90% de los pacientes con DH presenta enteropatía sensible al

gluten, aunque sólo 20% de esa población manifiesta síntomas intestinales de EC. Así mismo, DH se considera un trastorno multifactorial pues implica la participación del antígeno leucocitario humano (HLA) amén de otros factores genéticos y ambientales.⁵

La enfermedad es crónica y recidivante,^{6,7} y los hallazgos que apoyan el diagnóstico incluyen: presentación clínica (pápulo-vesículas pruriginosas, excoriadas, en áreas extensoras); estudio histopatológico de hematoxilina y eosina (revela formaciones vesiculares subepidérmicas e infiltrados neutrofílicos); estudio con inmunofluorescencia directa de piel perilesional (depósitos IgA con patrón granular o fibrilar que habitualmente ocurre en las papilas dérmicas); y respuesta terapéutica (a veces descrita como "espectacular", con la administración de diamino-

CORRESPONDENCIA

Juan Basilio López Zaldo ■ jlopezzaldo@gmail.com
Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio", Federalismo Norte No. 3102, Col. Atemajac del Valle,
C.P. 45190, Zapopan, Jalisco, México

difenilsulfona).² Por otra parte, la detección de anticuerpos séricos contribuye a confirmar el diagnóstico debido a su alta sensibilidad y especificidad para los anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa epidérmica, este último considerado un marcador de la enfermedad.^{8,9}

Aunque DH puede manifestarse a cualquier edad¹⁰ predomina en la tercera década de la vida⁷ y a diferencia de EC, es más común en varones¹¹ (relación hombre-mujer: 1.5:1 – 2:1)¹² de raza blanca.¹³ Su prevalencia en el estado de Utah, Estados Unidos¹² es de 11.2 por 100,000 habitantes, con una incidencia de 0.98 en 100,000 habitantes/año. Si bien México no ha publicado investigaciones epidemiológicas sobre este padecimiento, el Instituto Dermatológico de Jalisco “Dr. José Barba Rubio”, realizó un estudio de correlación clínico-patológica que abarcó un periodo de diez años (2002-2012) e identificó 63 pacientes, con predominio femenino (60%) y en la cuarta década de la vida.

Además de EC, DH se ha relacionado con otras condiciones autoinmunes, sobre todo endocrinas como enfermedad tiroidea autoinmune,¹⁴ diabetes mellitus y enfermedad de Addison.¹⁵ Otras asociaciones descritas incluyen trastornos del tejido conectivo como artritis reumatoide y lupus eritematoso; padecimientos dermatológico-sistémicos como psoriasis, vitiligo y alopecia areata;^{15,7} y malignidades, particularmente linfoma no Hodgkin.^{16, 17}

Caso clínico

Mujer de 22 años, originaria y residente de la comunidad de Echeverría en Autlán de Navarro, Jalisco y dedicada al hogar, acude a consulta por un cuadro ampollar de 10 meses de evolución. Las lesiones iniciaron en brazos, pero aumentaron en cantidad siguiendo una distribución céfalo-caudal, acompañadas de prurito intenso, intermitente y persistente. El tratamiento inicial con prednisona

(60 mg/día) y azatioprina (100 mg/día) produjo una remisión parcial, mas fue hospitalizada en una ocasión por un proceso infeccioso en las lesiones que tuvo repercusiones sistémicas.

Los antecedentes de importancia incluían: tía paterna con lupus eritematoso sistémico y madre fallecida a los 38 años como consecuencia de cirrosis hepática no alcohólica.

La paciente presentaba facies cushingoide, epífora y eritema conjuntival. La exploración física reveló una neoformación de cuello que correspondía a bocio, con la glándula tiroidea móvil, blanda e indolora; no se detectaron aumento de temperatura ni adenomegalias. Durante la exploración dermatológica se observó dermatosis generalizada en rostro, caras anterior y posterior de tronco, glúteos y toda la superficie de las extremidades, incluyendo regiones palmar y plantar, con predominio en zonas extensoras (codos y rodillas) y sin afección de cavidad oral ni genitales. Las lesiones consistían de numerosas vesículas coalescentes, con base eritematosa y en su mayoría rotas, por lo que la piel lucía denudada; se observaron también algunas ampollas de tensión y máculas residuales de color marrón claro que alternaban con numerosas excoriaciones de evolución aparentemente crónica (Figuras 1, 2 y 3).

Los exámenes paraclínicos solicitados arrojaron los siguientes resultados:

1. Biometría hemática: leucocitos, 7160; neutrófilos, 62.3% (4.46); linfocitos, 29.3% (2.1); monocitos, 8% (0.57); el resto de la diferencial no mostró alteraciones.
2. Química sanguínea: glucosa, 84; urea, 16; creatinina, 0.6.
3. Pruebas de función hepática y electrolitos séricos: normales.
4. Urianálisis: infección de vías urinarias.



Fotografías 1 y 2. Aspecto de las lesiones vesiculares, excoriaciones y máculas residuales en la paciente.



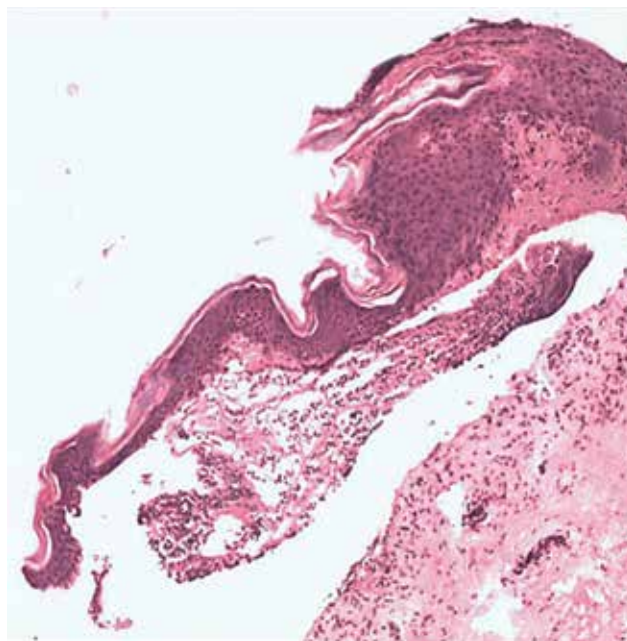
Fotografía 3. Lesiones vesiculares y excoriaciones en áreas extensoras.

5. Reactantes de fase aguda: eritrosedimentación elevada (48 mm).
6. Pruebas de función tiroidea: normales.
7. Anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina: negativos.
8. IgA total: 286 mg/dL.

La biopsia en sacabocado con tinción de hematoxilina y eosina mostró: epidermis atrófica con neutrófilos intra-epidérmicos; infiltrado inflamatorio difuso en dermis con predominio de neutrófilos; ampolla subepidérmica en dermis papilar con abundantes neutrófilos, algunos linfocitos y escasos eosinófilos, sin involucro de la dermis reticular; y separación de la unión dermoepidérmica (Figura 4). El estudio con inmunofluorescencia directa reportó un patrón fibrilar mixto (membrana basal y papilas dérmicas) con intensidad +++ para IgA, ++ para C3 y + para IgG (Figura 5).

Discusión

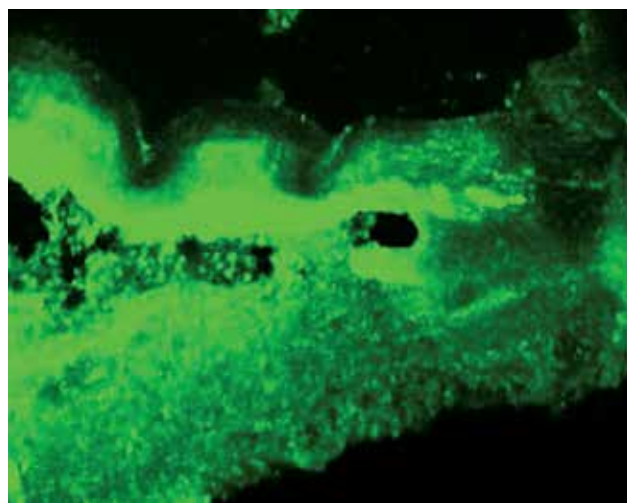
Al microscopio de luz, los hallazgos histopatológicos típicos de DH consisten de micro abscesos neutrofilicos en las puntas de las papilas dérmicas con diversos grados de infiltrado inflamatorio en dermis superficial, así como hendiduras subepidérmicas y en ocasiones, vesículas subepidérmicas¹⁸ que ocasionan la separación dermo-epi-



Fotografía 4. Fotografía de microscopía de luz con técnica H&E que muestra una ampolla subepidérmica, con separación dermoepidérmica e infiltrado netrofilico.

dérmica;¹⁹ también se observan escasos eosinófilos en las papilas dérmicas que, a menudo, van acompañados de infiltrado inflamatorio perivascular mixto.^{7,20}

Sin embargo, estos hallazgos no son condicionantes para el diagnóstico de DH²¹ y de hecho, una serie que publicó hasta 40% de casos con diagnóstico inespecífico²² señaló que dichos hallazgos pueden encontrarse en otras enfermedades ampollares autoinmunes, de allí que el estudio con inmunofluorescencia directa (IFD) sea indispensable para establecer el diagnóstico.^{4,18} Cabe men-



Fotografía 5. Microscopía de inmunofluorescencia que muestra depósito de IgA+++ a lo largo de papilas dérmicas y membrana basal con patrón fibrilar.

cionar que existen casos en que IFD, por sí sola, tampoco tiene especificidad diagnóstica, pudiendo confundirse con una dermatitis bullosa IgA lineal.²³

Los resultados del estudio histopatológico de nuestra paciente fueron compatibles con dermatitis herpetiforme, pero al no ser específicos de la enfermedad, se recurrió a microscopía con inmunofluorescencia directa.

IFD puede mostrar diversas configuraciones de patrones dependiendo de la forma y localización del depósito de IgA,⁸ con una sensibilidad de 90-95%.¹⁰ Aunque la literatura describe falsos negativos estos, posiblemente, son consecuencia de errores técnicos al procesar la muestra o el depósito focal de IgA.²⁴

Respecto de la localización, el depósito IgA puede observarse en la superficie de las papilas dérmicas (hasta en 80% de los casos),²¹ a lo largo de la membrana basal (40%)²¹ o una combinación de ambos (14%).²¹ En cuanto a su forma, el depósito de IgA puede ser granular (el más común, con una frecuencia de 95-98%)²⁵ o fibrilar (alrededor de 2% de los pacientes).²⁵ Se ha postulado que los depósitos son policlonales, pero están compuestos eminentemente de IgA1.²⁶

El patrón fibrilar difiere del patrón granular comúnmente reportado en cuanto a que se observa como una colección de estrías lineales en vez de gránulos finos en la dermis papilar.²⁷ En nuestro paciente, el depósito identificado en los niveles papilar y de membrana basal obedecía a un patrón fibrilar.

Investigadores japoneses han sugerido que este patrón suele presentarse en 50% de los pacientes con DH.^{28,30} Pese a que la escasa mención del patrón fibrilar en la literatura, Vaughan *et al.* afirman que el hallazgo tiene relevancia clínica por observarse en variedades de presentación eccematosa, psoriasiforme²⁹ o urticariforme²⁵ e incluso en casos con seronegatividad de anticuerpos antitransglutaminasa epidérmica y antiendomiso,²⁷ así como en ausencia del haplotipo HLA-B8/DR3DQ2.³⁰ Con todo, aunque este patrón de distribución es a menudo descrito en combinación con una presentación atípica de la enfermedad,^{25,27} Ko *et al.*²⁷ apuntan que no siempre es así –afirmación que confirmamos en el caso aquí descrito.

En sus estudios de microscopía confocal, Kawana y Segawa señalan que la disposición de IgA en la unión dermoepidérmica adquiere una configuración en fibrillas que se extienden perpendicular u oblicuamente a la dermis, dependiendo de que el corte haya sido longitudinal o transversal,²⁸ lo que contrasta con la aseveración de otros autores en cuanto a que el patrón granular no difiere del fibrilar sino que está determinado por la orientación del tejido.³¹ En todo caso, aún no se ha esclarecido

la base molecular ni la significancia del depósito de IgA en patrón fibrilar más que granular en el estudio IFD de DH.²⁷ Por último, pese a que la literatura señala que este hallazgo podría corresponder a otra enfermedad vesiculo-ampollar autoinmune aún no descrita,²⁹ no hay suficientes evidencias para sustentar la hipótesis.

La paciente de este caso presentaba en el cuello una neoformación que correspondió a bocio, mas las pruebas de función tiroidea y anticuerpos no arrojaron alteraciones. Por lo tanto, fue enviada al servicio de endocrinología para mantenerla bajo vigilancia por bocio simple. Aun cuando se estableció tratamiento con dieta libre de gluten y diaminodifenilsulfona (100 mg/día, con reducción gradual), la paciente regresó a consulta por presentar acrocianosis atribuida al corticoide, motivo por lo cual se suspendió la medicación. Se ordenó una determinación de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que arrojó un resultado de 172.8 UI/10,¹² próximo al límite inferior normal, reanudándose entonces el tratamiento con corticoide sistémico, azatioprina y antihistamínico, con adecuada respuesta.

Los autores creemos importante comentar este caso debido a las manifestaciones clínicas típicas de DH extensa y el hallazgo inusual de patrón fibrilar en la inmunofluorescencia directa –patrón que quizá no ha sido referido con la debida frecuencia en estudios de inmunopatología o dermatopatología. Es necesario que DH sea considerada en el diagnóstico de enfermedades vesiculo-ampollares dado su impacto físico y social, así como su asociación con diversas patologías autoinmunes –en particular, como manifestación de EC–, por lo que está indicado realizar un tamizado de los pacientes en quienes se sospeche de esta enfermedad y en sus familiares directos.

Conflictos de interés

Ninguno.

REFERENCIAS

1. Duhring LA. "Dermatitis Herpetiformis". *J Am Med Assoc* 1884; 3: 225-229.
2. Hull CM, Zone JJ. "Dermatitis Herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis". En: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3ª ed, vol. 1, Elsevier-Saunders 2012: 447-452.
3. Cormane RH. "Immunofluorescent studies of the skin in lupus erythematosus and other diseases". *Pathol Eur* 1967; 2: 170-180.
4. Van der Meer JB. "Granular deposits of immunoglobulin in the skin of patient with dermatitis herpetiformis: An immunofluorescent study". *Br J Dermatol* 1969; 81: 493-503.
5. Bolotin D, Petronic-Rosic V. "Dermatitis herpetiformis: Part I and Part II". *J Am Acad Dermatol* 2011; 1017-1033.
6. Karpati S. "An Exception Within the Group of Autoimmune Blistering Diseases: Dermatitis Herpetiformis, the Gluten-Sensitive Dermopathy". *Immunol Allergy Clin N Am* 2012; 32: 255-262.

7. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. "Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 633-638.
8. Irazo-Fernández P. "Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento". *Med Cutan Iber Lat Am* 2010; 38(1): 5-15.
9. Rose C, Ambruster FP, Ruppert J, Igl 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; 61: 39-43.
10. 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: 910-919.
11. Oxentenko AS, Murray JA. "Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy". *Int J Dermatol* 2003; 42: 585-587.
12. Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ. "The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah". *Arch Dermatol* 1992; 128: 1608-1610.
13. Fry L. "Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects". *Eur J Dermatol* 2002; 12: 523-531.
14. Cunningham MJ, Zone JJ. "Thyroid abnormalities in dermatitis herpetiformis; prevalence of clinical thyroid disease and thyroid autoantibodies". *Ann Intern Med* 1985; 102: 194-196.
15. Reunala T, Collin P. "Diseases associated with dermatitis herpetiformis". *Br J Dermatol* 1997; 136: 315-318.
16. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Card TR, Logan RFA. "The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study". *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 730-739.
17. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekblom A. "Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis". *Gastroenterology* 2002; 123: 1428-1435.
18. Herrero-González JE. "Clinical Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis". *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101(10): 820-826.
19. M. Bowszyc-Dmochowska, A. Seraszek, E. Kaczmarek, Gornowicz J, Dmochowski M. "Low strength of correlation between the intensity of neutrophil elastase expression in lesional skin and the level of serum IgA antibodies to epidermal transglutaminase in dermatitis herpetiformis". *Dermatol Kliniczna* 2008; 10 (3): 135-137.
20. Bonciolini V, Bonciani D, Verdelli A, D'Errico A, Antiga E, Fabbri P, et al. "Newly Described Clinical and Immunopathological Feature of Dermatitis Herpetiformis". *Clin Develop Immunol* 2012: 1-5.
21. Fuertes I, Mascaro JM, Bombi JM, Irazo P. A "Retrospective Study of Clinical, Histological, and Immunological Characteristics in Patients With Dermatitis Herpetiformis. The Experience of Hospital Clinic de Barcelona, Spain between 1995 and 2010 and a Review of the Literature". *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102(9): 699-705.
22. Warren SJP, Cockerell CJ. "Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features". *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 305.
23. Van L, Bronwning JC, Krishnan RS, Kenner-Bell BM, Hsu S. "Dermatitis herpetiformis: Potential for confusion with linear IgA bullous dermatosis on direct immunofluorescence". *Dermatol Online J* 2008; 14 (1): 21.
24. Sousa L, Bajanca R, Cabral J, Fiadeiro T. "Dermatitis herpetiformis: Should direct immunofluorescence be the only diagnostic criterion?" *Pediatrdermatol* 2002; 19(4): 336-339.
25. Clements SE, Stefanato CM, Bhogal B, Groves RW. "Atypical dermatitis herpetiformis with fibrillar IgA deposition: CPC-8". *Br J Dermatol* 2007; 157: 17.
26. 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(1): 133-136.
27. KoCJ, Colegio OR, Moss JE, McNiff JM. "Fibrillar IgA deposition in dermatitis herpetiformis – an underreported pattern with potential clinical significance". *J Cutan Pathol* 2010; 37: 475-477.
28. KawanaS, Segawa A. "Confocal laser scanning microscopic and immunoelectron microscopic studies of the anatomical distribution of fibrillar IgA deposits in dermatitis herpetiformis". *Arch Dermatol* 1993; 129(4): 456-459.
29. Vaughan-Jones SA, Bhogal BS, Black MM. Fibrillar IgA deposition may be associated with atypical dermatitis herpetiformis – a report of two cases". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7: 270-278.
30. Shibahara M, Nanko H, Shimizu M, Kanda M, Kubo M, Ikeda M, et al. "Dermatitis herpetiformis in Japan: an update". *Dermatology* 2002; 204: 37.
31. Leonard JN, Haffenden GP, Fry L. "Dermatitis herpetiformis". En: Beutner EH, Chorzelski TP, Kumar V. *Immunopathology of the Skin*, 3a ed, New York, John Wiley & Sons, 1987: 433-453.