

# Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento

*Dermatitis herpetiformis. Pathogenesis, diagnosis and treatment*

**Pilar Iranzo Fernández**

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Barcelona.

## Correspondencia:

Pilar Iranzo Fernández  
C/ Villarroel, 170  
08036 Barcelona. España  
Teléfono y fax: 0034-93-2275438  
e-mail: piranzo@clinic.ub.es

## Resumen

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad ampollosa autoinmune poco frecuente. Las lesiones clínicas son polimorfas y el estudio de anatomía patológica es inespecífico en un porcentaje elevado de casos, por ello su diagnóstico puede pasar desapercibido si no se realiza estudio de inmunofluorescencia directa y las pruebas complementarias pertinentes. Se considera la manifestación cutánea de una enteropatía por sensibilidad al gluten, asintomática en un elevado número de casos. Frecuentemente se asocia a otras enfermedades autoinmunes y existe un riesgo de desarrollo de linfoma no Hodgkin de células T. Su diagnóstico se basa en la clínica, pruebas tisulares (histopatología e inmunofluorescencia directa) y serológicas (anticuerpos anti-endomisio, anti-transglutaminasa tisular y anti-transglutaminasa epidérmica). La base del tratamiento es la dieta sin gluten estricta que debe instaurarse precozmente con la finalidad de evitar complicaciones posteriores y mantenerse de por vida. La sulfona y otros fármacos son útiles para inducir la remisión de los síntomas cutáneos hasta el inicio del efecto de la dieta.

(P. Iranzo Fernández. Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(1):5-15)

**Palabras clave:** Dermatitis herpetiforme, enfermedad de Dühring, celiaquía, intolerancia al gluten.

## Summary

*Dermatitis herpetiformis is a rare autoimmune bullous disease. Because the clinical lesions could be polymorphous, and the pathological changes are non specific in a high percentage of cases, it is often misdiagnosed if direct immunofluorescence study and other complementary tests are not performed. It is considered as a cutaneous manifestation of a gluten-sensitive enteropathy, asymptomatic in most of the patients. It is often associated with other autoimmune diseases and there is also an increased risk of non Hodgkin T cell lymphoma. Its accurate diagnosis is established clinically, and with tisular (cutaneous biopsy, direct immunofluorescence) and serological test (antibodies against endomisio, tisular transglutaminase and epidermal transglutaminase). The mainstay of treatment is a strict gluten free diet, that must be instaurated as early as possible with the aim of to avoid further complications and must be lifelong continued. Dapsone and other drugs may be used until the gluten free diet is effective.*

**Key words:** Dermatitis herpetiformis, Dühring's disease, celiac disease, gluten sensitivity.

En 1884 Louis Dühring describió un cuadro clínico caracterizado por lesiones polimorfas pruriginosas al que denominó dermatitis herpetiforme (DH)[1]. Desde su descripción, se ha ido ampliando el conocimiento de esta enfermedad: Costello en 1940 demostró la eficacia de la sulfapiridina en su tratamiento[2], en 1967 Cormane describió la presencia de depósitos granulares de inmunoglobulinas en las papilas dérmicas en el estudio de inmunofluorescencia directa

(IFD)[3] y dos años más tarde, van der Meer identificó la IgA como la inmunoglobulina predominante depositada en las lesiones de DH[4].

Marks et al. observaron la asociación de la DH a patología intestinal[5], que posteriormente fue identificada como una enteropatía por hipersensibilidad al gluten[6, 7], demostrándose que la dieta sin gluten (DSG) estricta mejora las lesiones cutáneas y la alteración intestinal[8]. Dieterich et al.

identificaron la transglutaminasa tisular (TGt o TG2) como el autoantígeno de la celiacía y demostraron la presencia de anticuerpos IgA anti TGt (IgA-TGt) en el suero de pacientes con DH[9, 10]. En 2002 Sárdy *et al* demostraron que la transglutaminasa epidérmica (TGe o TG3) es el principal autoantígeno en la DH[11].

Bajo el término de enfermedad por sensibilidad al gluten (ESG) se incluye la celiacía y la DH, ambas tienen una misma patología intestinal, una base genética común y un mismo desencadenante ambiental: el gluten. Son al mismo tiempo el reflejo de un proceso de intolerancia alimenticia y de autoinmunidad.

La DH se trata de una enfermedad ampollosa subepidérmica autoinmune en la que los autoanticuerpos no van dirigidos frente a ninguna molécula del complejo de unión dermoepidérmica. Su autoantígeno es la TGe contenida en el citoplasma de los queratinocitos de la epidermis, es homóloga pero no idéntica a TGt (64% de homología). Un 50% de pacientes celíacos adultos y un 11% pediátricos presentan anticuerpos IgA anti- TGe (IgA-TGe), sin embargo, hasta el momento se desconoce si los niños con este perfil de autoanticuerpos desarrollarán DH[12, 13].

## Epidemiología

Es más frecuente en el norte de Europa y en individuos de raza caucásica. Tiene una prevalencia de 10,4-11,2 por 100.000 habitantes[14, 15].

Puede manifestarse a cualquier edad pero es más frecuente en la 3ª década de vida. En adultos afecta más frecuentemente a varones (2 /1), mientras que en la infancia predomina en el sexo femenino[14-16]. Se ha observado una incidencia familiar entre el 2,3-6,5%[16-18] así como la concordancia de DH y celiacía en gemelos[19].

## Fisiopatogenia

La intolerancia al gluten puede manifestarse en cualquier momento de la vida, el mecanismo por el que se inicia el proceso es desconocido. Se ha postulado que en determinadas personas, agresiones como infecciones intestinales, procedimientos quirúrgicos o el propio gluten puedan comprometer la función inmunológica de barrera e iniciar la inflamación intestinal.

El autoantígeno de la celiacía es la TGt, se trata de un enzima localizado en la matriz extracelular y en diversos compartimentos intracelulares (el citoplasma, el núcleo y también en la superficie celular) de las células epiteliales del intestino delgado, así como en los queratinocitos basales y en las células endoteliales de la dermis.

El factor desencadenante es la gliadina (proteína constituyente del gluten), la intolerancia al gluten provoca la formación de anticuerpos frente a esta proteína.

La gliadina es el sustrato principal de la TGt, la acción de este enzima genera la aparición de péptidos deaminados de la gliadina (PDG) con alta capacidad antigénica. Estos PDG son presentados por las moléculas del complejo HLA de clase II DQ2 o DQ 8 a los linfocitos T CD4+ con su consiguiente activación[20]. Estas células T activadas producen interferón gamma y otras citocinas proinflamatorias (respuesta T helper 1) y provocan una estimulación de células B específicas para TGt que interiorizan los complejos de TGt y PDG con la sucesiva formación de anticuerpos anti- TGt. Se ha visto una correlación directa de la producción de IgA- TGt con la de IgG e IgA anti-PDG[21, 22]. Estos PDG pueden inducir también una respuesta innata, que desemboca en una citotoxicidad contra los enterocitos, debido a la activación de los linfocitos NK intraepiteliales, en respuesta a la secreción de interleucina (IL)-15 por los enterocitos. En esta cascada inflamatoria la liberación de metaloproteinasas y otros mediadores de daño tisular provocan la atrofia de vellosidades intestinales e hiperplasia de criptas, características de la celiacía. La combinación de ambas respuestas juega un importante papel en el desarrollo de la celiacía[23].

El mecanismo por el que los anticuerpos de tipo IgA producidos en el intestino se depositan en la piel es aún desconocido. En este sentido, se ha descrito que los pacientes con DH no sometidos a DSG presentan altos niveles circulantes de IL-8 aun en el caso de no presentar lesiones activas, estos niveles se normalizan con DSG hecho que apoya la hipótesis del origen intestinal de la inmunorrespuesta al gluten[24]. La IL-8 activa el quimiotactismo y la función de los neutrófilos. Las células endoteliales de los vasos en dermis superficial también expresan aumento de marcadores de activación (integrinas y selectinas), y permiten la diapédesis de los polinucleares[25]. La liberación de enzimas lisosomiales de los polinucleares ocasiona la separación de la lámina lúcida desencadenando las lesiones cutáneas.

Para el desencadenamiento de DH son necesarias unas condiciones de afinidad y avidéz de las IgA anti-TGe lo que explicaría porque puede haber DH en pacientes con déficit de IgA[26], esta avidéz sería un factor limitante que explicaría la rareza de DH en la celiacía. Los pacientes con DH tienen dos poblaciones de Ac anti-TGe, unos que se unen específicamente a TGe y otros con reacción cruzada con TGe y TGt, los primeros son exclusivos de DH y los segundos están presentes también en enfermos con enteropatía por gluten sin DH pero tienen menor afinidad por TGe que en pacientes con DH por lo que son insuficientes para ocasionar el daño cutáneo[11].

El hecho de que haya depósitos de IgA-TGe tanto en piel sana como afecta, hace pensar que la TGe juega un papel relevante pero no exclusivo en la patogenia de la DH, posiblemente otros factores como puede ser los traumatismos intervengan en la formación de las lesiones cutáneas. Dado que la TGe se expresa en la parte superficial de la epidermis, es posible se libere de los queratinocitos en las zonas sometidas a traumatismos, y difunda a través de la membrana basal donde se une a los anticuerpos circulantes formando los depósitos característicos (lo que explicaría la distribución de las lesiones en zonas de roce)[27].

## Dermatitis herpetiforme y celiaquía

Ambas enfermedades tienen un origen inmunogenético común, ambas se asocian a los haplotipos HLA DQ2 y DQ 8. En un 10-15% de familiares de primer grado de pacientes afectados, se detecta DH o celiaquía.

En el momento del diagnóstico de la DH la clínica intestinal suele ser asintomática (60%) es oligosintomática en 20% de casos y en un 20% cursa con malabsorción. En estas formas silentes de enteropatía, la afectación cutánea es la clave diagnóstica para la detección de la afectación intestinal. Paradójicamente las formas graves de celiaquía nunca se acompañan de DH.

La celiaquía suele diagnosticarse en la infancia mientras que la DH se inicia hacia la tercera década de vida, siendo poco frecuente su diagnóstico en la edad infantil. No se conoce el desencadenante de la inmunorrespuesta frente a la TGe en la progresión de la afectación intestinal aislada a DH. En un estudio que incluía pacientes con DH, adultos y niños con celiaquía y controles sanos adultos y niños ( todos ellos con dieta libre), Hull et al. detectan un aumento de títulos de IgA-TGt en 45% de adultos con DH, 79% de adultos y 100% de niños con celiaquía que presentan además títulos superiores. En cuanto a los títulos de IgA-TGe están elevados en más del 50% de adultos con celiaquía y de pacientes con DH (títulos superiores en DH) y solo en un 6% de niños con celiaquía. Aunque no hay estudio de la evolución de estos pacientes, podrían ser estos niños con IgA-TGe los que desarrollen DH en edades más avanzadas, posiblemente por un fenómeno de expansión del epítipo[12].

Con DSG estricta los síntomas cutáneos remiten en unos meses y reaparecen al reintroducir el gluten[8].

## Diagnóstico (Tabla 1)

Frecuentemente el diagnóstico de la DH pasa desapercibido, siendo los pacientes sometidos a diversos tratamientos ineficaces y no siempre exentos de morbilidad. Reciente-

**Tabla 1.** Diagnóstico

- Sospecha clínica-anamnesis y exploración física.
- Biopsia lesional (estudio histológico) y de piel sana perilesional (IFD).
- IgA TGt y TGe (si disponible).
- Dosificación de IgA.
- Hemograma y bioquímica general.
- Perfil nutricional.
- Función tiroidea.
- ANA, Ro/La, anticuerpos antitiroideos.
- Biopsia intestinal opcional.
- G6PD- por si tratamiento con dapsona.

mente el grupo de Inmunopatología de la Sociedad Italiana de Dermatología, ha publicado una guía con la intención de establecer un adecuado diagnóstico, tratamiento y control de esta enfermedad[28].

Las manifestaciones cutáneas no son específicas, y en más del 30% de los casos la histología tampoco lo es, por ello se requiere un alto índice de sospecha que nos induzca a solicitar la IFD (imprescindible para el diagnóstico) y las pruebas complementarias tisulares y serológicas[29].

Las pruebas diagnósticas es aconsejable realizarlas antes del inicio de la DSG ya que las pruebas serológicas se normalizan en 6-12 meses de esta y la clínica también se modifica.

## Clínica

Cursa con intenso prurito, por lo que a menudo predominan las excoriaciones de rascado (Figura 1). Las lesiones se distribuyen de manera simétrica, preferentemente en zonas de



**Figura 1.** Lesiones erosivas y costrosas en codo.



**Figura 2.** Lesiones vesicoampollosas en codos y superficie de extensión de antebrazos.



**Figura 4.** Placas eritematosas urticariformes.

extensión de los codos (Figura 2), las rodillas, las nalgas y hombros. Son lesiones polimorfas de aspecto eczematoso (Figura 3), urticariforme (Figura 4) y vesicoampollosas. Las vesículas pueden pasar desapercibidas, rara vez se aprecian ampollas (Figura 5), dejan pigmentación residual. Es frecuente la púrpura digital (Figura 6). Puede haber afectación de mucosa oral y/o genital en forma de vesículas o ampollas si bien es excepcional.

La enteropatía suele ser asintomática en adultos, en niños puede manifestarse como dolor abdominal, diarrea, ferropenia, retraso en el crecimiento o desarrollo puberal y alteraciones del esmalte dentario.

Plantea el diagnóstico diferencial con: dermatitis atópica, escabiosis (en niños), en adultos prurigo, urticaria papulosa, dermatitis ampollosa IgA lineal y penfigoide ampollosa.

Su curso es crónico y es rara la involución espontánea.



**Figura 3.** Lesiones inespecíficas de aspecto eczematoso en cara posterior de muslos y piernas.



**Figura 5.** Ampolla tensa de contenido seroso en cuello.

## Pruebas tisulares

### Anatomía patológica

Los cambios histológicos son mas evidentes en la zona eritematosa alrededor de una ampolla reciente.

La biopsia de las lesiones cutáneas muestra en fases iniciales edema de la dermis papilar y acumulo de neutrófilos en la punta de las papilas dérmicas (Figura 7), conforme progresa la evolución, estos neutrófilos llegan a formar microabcesos en los que puede observarse algún eosinófilo. Los procesos interpapilares epidérmicos permanecen unidos a la dermis subyacente por lo que las ampollas son multiloculares y clínicamente imperceptibles (Figura 8). Puede haber despegamiento subepidérmico con formación de ampolla con neutrófilos en su interior (Figura 9)[29]. En un 37% de casos los cambios histopatológicos son inespecíficos con infiltrados linfocitarios perivasculars de neutrófilos y eosinófilos, sin vasculitis (Figura 10).



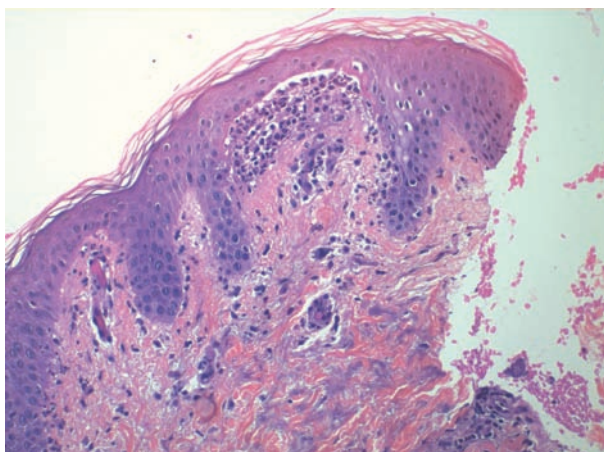
**Figura 6.** Erosiones y costras en dorso de mano, púrpura digital.

En fases evolutivas tardías, pueden observarse ectasias vasculares en las papilas dérmicas y fibrosis[30].

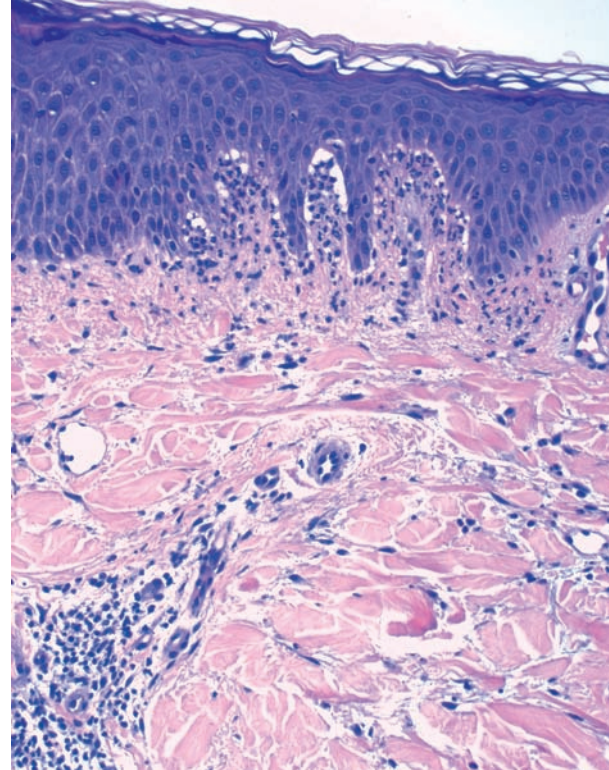
Mediante inmunohistoquímica con técnica de inmunoperoxidasa con avidina-biotina-peroxidasa de piel lesional, es posible detectar la presencia de IgA con una fiabilidad semejante a la de la IFD, esta técnica puede realizarse en piezas fijadas en formol por lo que puede ser útil cuando no se dispone de piezas congeladas[31].

La biopsia intestinal evidencia atrofia de vellosidades, infiltrado linfocitario intraepitelial e hiperplasia de criptas. La clasificación de la enfermedad según la importancia de estos cambios (Tabla 2), fue establecida por Marsh. La intensidad de los síntomas y de la malabsorción se correlaciona con el grado de los cambios histológicos[32].

La intolerancia al gluten afecta fundamentalmente al intestino delgado la anatomía patológica de la mucosa intes-



**Figura 7.** Edema y acúmulo de neutrófilos en papila dérmica, iniciando despegamiento dermo-epidérmico.

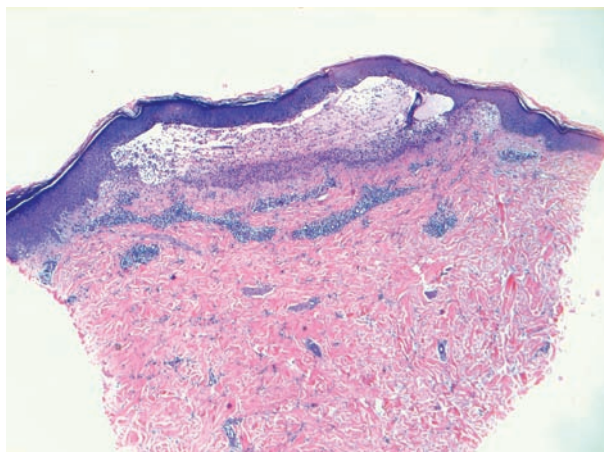


**Figura 8.** Ampolla multiocular conteniendo neutrófilos.

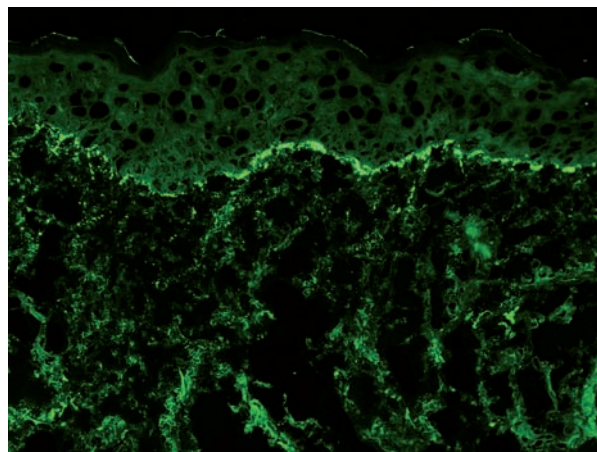
tinal muestra una atrofia total o parcial de vellosidades, reversibles con dieta sin gluten. Estos cambios son de distribución “parcheada”, y mas leves en la DH (lo que explica la menor expresividad de la sintomatología intestinal en estos pacientes que en la celiarquía), por ello se aconseja toma de 4-6 muestras para el estudio histológico.

**Tabla 2.** Graduación de la patología intestinal

- **Tipo 0:** Mucosa normal.
- **Tipo 1:** Lesión infiltrativa:
  - Aumento de linfocitos intraepiteliales.
- **Tipo 2:** Lesión hiperplásica:
  - Tipo 1 + Elongación de criptas.
- **Tipo 3**
  - 3a Atrofia vellositaria parcial:
    - Vellosidades aplanadas, infiltrado linfocitario leve, criptas hiperplásicas.
  - 3b Atrofia vellositaria subtotal:
    - Atrofia de vellosidades, infiltrado inflamatorio, hiperplasia de criptas con aumento de células epiteliales inmaduras.
  - 3c Atrofia vellositaria total:
    - Ausencia total de vellosidades, importante infiltrado inflamatorio e hiperplasia de criptas.
- **Tipo 4:** Lesión hipoplásica:
  - Atrofia total de vellosidades + Hipoplasia de criptas parece corresponder a malnutrición.



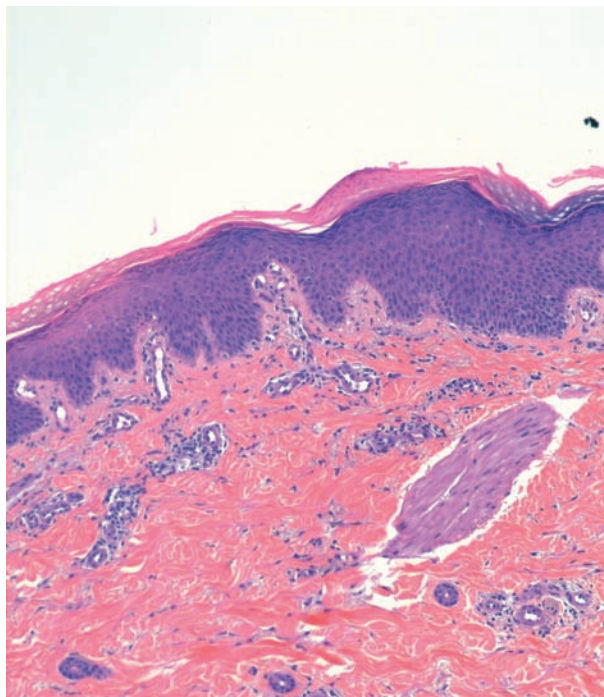
**Figura 9.** Ampolla subepidérmica con neutrófilos en su interior.



**Figura 11.**

### Microscopía electrónica

La separación tiene lugar por debajo de la lámina lúcida, por encima de la lámina densa. Por inmunomicroscopía electrónica se observan unos pequeños gránulos amorfos que corresponden a los depósitos de IgA[33]. Con microscopio confocal se ha demostrado que la IgA y la TGe (no la TGt), se colocan en las puntas de las papilas y en los pequeños vasos dérmicos[34].



**Figura 10.**

### Inmunofluorescencia directa

El examen de IFD de piel sana perilesional es el método diagnóstico fundamental. Se observan depósitos granulares de IgA que pueden adoptar dos patrones, el exclusivo en las papilas dérmicas o en la membrana basal. En ocasiones se observa una combinación de ambos, un depósito granular a lo largo de toda la membrana basal con acentuación en las puntas de las papilas dérmicas (Figura 11). En un 2% de casos se aprecia un patrón fibrilar que se ha relacionado con clínica atípica[35, 36] o seronegatividad [37].

Puede haber falsos negativos en caso de DSG prolongada, toma de la muestra de piel lesional o de piel nunca afecta. La muestra idónea para el diagnóstico es la obtenida de piel sana perilesional[38]. En caso de IFD negativa y alta sospecha diagnóstica, se puede hacer una prueba de provocación mediante sobrecarga de gluten tras un mes de dieta, la aparición de lesiones se produce en pocas semanas, es diagnóstica y permite la realización de una nueva toma de material para estudio de IFD. La positividad de la IFD es una condición sine qua non para el diagnóstico de DH, si es negativa se valorará si existe un fallo técnico y se repetirá la biopsia asegurándose que sea de piel no afecta.

Es aconsejable realizar estudio de IFD en pacientes con clínica sugestiva de DH, en pacientes con erupciones pruriginosas persistentes de causa incierta y en pacientes con celiaquía conocida y dermatopatía no filiada, en los que la administración de sulfona producirá una rápida mejoría de los síntomas[39].

### Pruebas serológicas

#### Anticuerpos antigliadina y antireticulina

Los anticuerpos anti-gliadina no son específicos y pueden no ser patógenos, los anticuerpos anti-reticulina son especí-

ficos pero tienen una baja sensibilidad. Si bien se consideran un buen método de screening de ESG, actualmente, ambos están en desuso.

### **Anticuerpos anti-endomisio (AEM)**

Son anticuerpos IgA de clase 1 dirigidos frente a la sustancia intermiofibrilar del músculo liso. Se determinan por IFI usando como sustrato esófago de mono o cordón umbilical, se detectan en suero de pacientes con DH y en celiacía. En DH tienen una sensibilidad próxima al 100% y una especificidad entre 52-100%.

### **Anticuerpos anti-TGt**

La TGt presente en la lámina propia del intestino es el principal autoantígeno reconocido por los AEM. Los anticuerpos IgA-TGt, tienen una sensibilidad y especificidad semejante a los AEM, se determina por ELISA (técnica automatizada, objetiva en su interpretación, menos laboriosa y más económica que la IFI), se considera la prueba serológica más eficaz para la detección de la celiacía[40]. En niños y en casos de déficit de IgA (hay una alta incidencia de déficit de IgA en la celiacía), se recomienda la determinación de IgG-TGt[41, 42].

En la DH los IgA-TGt tienen una sensibilidad de 90% y una especificidad entre 47-95%[40]. Un 21,5% de pacientes con IgA-TGt negativa son positivos para IgA-TGe, mientras que solo 0,8% de pacientes con IgA-TGe negativos muestra positividad para IgA-TGt[13]. No hay información sobre la correlación de los títulos de anticuerpos anti-TGt y parámetros como la intensidad de la clínica, grado de cumplimiento de la dieta y dosis de tratamiento, parecen disminuir a lo largo de la dieta.

Los IgA TGt y los AEM desaparecen con la DSG y pueden inducirse en pacientes seronegativos mediante administración de gluten[43].

### **Anticuerpos IgA anti-TGe**

Como ya se ha comentado, el principal autoantígeno de la IgA depositada en la piel es la TGe y el tipo de IgA predominante es IgA1[11]. Los depósitos tisulares de IgA en la DH contienen TGe no TGt, y en el suero de estos pacientes se detectan anticuerpos circulantes anti-TGe.

En 95% de pacientes con DH con dieta libre se detectan Ac anti-TGe y en un 75% anti-TGt. Tras DSG prolongada ambos anticuerpos se negativizan en pacientes sin lesiones cutáneas. En aquellos pacientes con lesiones persistentes de DH a pesar de la DSG, se mantiene la elevación de los

títulos de IgA-TGe y solo en alguno de ellos de IgA-TGt, lo que demuestra la sensibilidad de los Ac antiTGe como marcador serológico en la DH[44].

### **Anticuerpos IgA e IgG anti-PDG sintética deaminada**

Se ha visto una correlación significativamente superior entre la producción de IgG e IgA específicas para DGP en celiacos que con los específicos para TGt[22]. La determinación de estos anticuerpos aún no está establecida con fines asistenciales ni comercializada, posiblemente será la técnica diagnóstica más eficaz.

Para tener una evaluación global del paciente puede realizarse la biopsia intestinal, aunque no es imprescindible para el diagnóstico ya que la DH es indicativa de enteropatía por gluten y la intensidad de la clínica no guarda relación con la de la afectación intestinal. Se ha visto una relación entre los niveles de IgA-TGt e IgG-TGt y el grado de afectación de la mucosa intestinal[45]. El grado de cumplimiento de la dieta puede monitorizarse mediante pruebas serológicas y por la evolución de las lesiones cutáneas.

### **Genética**

Los pacientes con celiacía y con DH presentan los haplotipos HLA-DQ 2 (95%) y HLA\_DQ 8 (5%), la presencia de estos alelos tiene una sensibilidad del 100% y un alto valor negativo predictivo (su ausencia excluye la enfermedad). Dada la alta prevalencia de estos alelos en la población general, tiene baja especificidad. Tiene utilidad cuando el diagnóstico es poco claro por otros métodos[40, 46].

### **Enfermedades autoinmunes asociadas**

Es bien conocida la asociación de DH y celiacía con diversas enfermedades autoinmunes, así como la mayor incidencia de celiacía en individuos con otras enfermedades autoinmunes. Esta asociación puede ser debida a una susceptibilidad genética común, o a compartir un mismo mecanismo inmunopatogénico. Se ha visto así mismo una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en familiares de niños con celiacía[47-49].

La asociación más frecuente es la patología tiroidea (15-20% de pacientes) y con menor frecuencia se ha descrito: anemia perniciosa, diabetes insulino dependiente, enfermedad de Addison, hiperparatiroidismo, lupus eritematoso, hepatitis autoinmune, síndrome de Sjogren, neuropatía mesangial IgA...

Debido a la alta incidencia de enfermedades autoinmunes asociadas es aconsejable en estos enfermos realizar determinación regular de anticuerpos antitiroideos, antinucleares, ENA (*extractable nuclear antigens*; RO/LA especialmente), anti-células parietales, así como glucemia y pruebas de función tiroidea.

### Asociación a neoplasia

En un estudio de población a 30 años, de malignidad y mortalidad en celiaquía y DH, se observó una incidencia global de neoplasias semejante al de la población general y un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin (LNH). En la mayoría de pacientes con celiaquía y en 29% con DH, fueron linfomas de células T asociados a enteropatía. Este aumento de incidencia de linfoma no se aprecia en los casos de DH diagnosticados más recientemente, los autores plantean que podría ser debido a la menor importancia concedida a la DSG hace 20 años[50].

Los estudios de mortalidad en celiaquía señalan un discreto incremento de mortalidad a expensas de los casos de LNH, especialmente en pacientes de con diagnóstico tardío y mal cumplimiento de la DSG[51].

La asociación de DH a linfoma es controvertida, en un estudio reciente no se ha visto un mayor riesgo de cáncer y mortalidad que en la población general[52].

### Estudios de cribado familiar

Un 10-15% de familiares de primer grado puede tener DH o celiaquía, es discutida la necesidad de estudio en familiares asintomáticos.

## Tratamiento

### Dieta sin gluten

Es el puntal clave del tratamiento, la estricta eliminación del gluten de la dieta es imprescindible ya que es el agente causal.

El gluten está contenido en la mayoría de cereales: trigo, cebada y centeno (excepto en maíz, arroz y avena pura, la mayor parte de las avenas comerciales para ingesta humana están contaminadas con otros cereales).

El efecto de la DSG es más rápido en la afectación intestinal, la erupción cutánea puede tardar unos dos años en remitir. Los depósitos de IgA pueden persistir durante años y reaparecen al reintroducir el gluten.

Es posible que la DSG disminuya la incidencia de enfermedades autoinmunes asociadas, así como el desarrollo de

linfomas intestinales, por ello debe mantenerse por vida ya que las lesiones reaparecen a las pocas semanas de reintroducir el gluten. La tolerancia inmunológica con remisión espontánea clínica y orgánica es excepcional[53].

Es aconsejable la consulta a un dietista para la orientación nutricional adecuada, mentalizar a los pacientes a leer cuidadosamente las etiquetas de los alimentos, reconociendo los sellos oficiales que certifican la ausencia de gluten, y recomendar la participación en grupos y asociaciones de celíacos.

## Fármacos

### Dapsona

Es una buena opción al inicio del tratamiento para suprimir la sintomatología hasta que la DSG inicia su efecto. Su acción es bastante rápida sobre las lesiones cutáneas pero no actúa sobre la afectación intestinal, por lo que ha de mantenerse la DSG.

Actualmente en España debe solicitarse como medicación extranjera o uso hospitalario.

Es un fármaco bacteriostático de estructura similar a las sulfonamidas, se absorbe por vía oral, se metaboliza en el hígado por acetilación (considerar los polimorfismos genéticos) e hidroxilación. Su acción se inicia a las 2-8 horas de la administración y se mantiene durante 10-50 horas.

Antes de iniciar la administración de dapsona debe realizarse la determinación de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), así como un hemograma y bioquímica general. Se comienza el tratamiento con dosis de 50 mg/día aumentando hasta 200 mg/día según la respuesta y tolerancia.

La dapsona produce unos efectos tóxicos normalmente dosis-dependientes que no siempre requieren la retirada del fármaco. El más frecuente es la hemólisis, puede producir también metahemoglobinemia. Se realizará hemograma con reticulocitos, perfil hepático, renal. La determinación de metahemoglobina solo es necesaria en casos de clínica sugestiva (cianosis, cefalea, taquicardia, taquipnea, confusión...). La metahemoglobina es peor tolerada en casos de comorbilidad (anemia, enfermedad cardiopulmonar y otros procesos que comprometen la oxigenación), cifras superiores al 20% exigen la retirada del fármaco y niveles superiores al 30% deben tratarse con azul de metileno.

Debe monitorizarse la toxicidad inicialmente cada semana o quincenal, mensualmente el primer trimestre y posteriormente cada 3-6 meses.

Se ha recomendado la administración simultánea de vitamina E para disminuir el riesgo de hemólisis. La cimetidi-



na inhibe su metabolismo hepático por lo que puede potenciar su acción / toxicidad, pero también reduce los niveles de hidroxilamina, metabolito responsable de la formación de metahemoglobina.

Además hay unos efectos secundarios idiosincrásicos. En un 5% de pacientes puede inducir un síndrome de hipersensibilidad con fiebre, erupción cutánea, adenopatías y mal estado general, suele ocurrir a las 2-6 semanas después del inicio del tratamiento y requieren corticoterapia prolongada a dosis altas. Puede ocasionar también necrosis epidérmica tóxica, fotosensibilidad, neuropatía periférica, letargia, depresión, cefalea, neuropatía e intolerancia gastrointestinal y agranulocitosis.

No es conocida su seguridad en el embarazo, está incluida en el grupo C de uso de fármacos en el embarazo por la FDA, por lo que solo se empleará si no hay otra alternativa terapéutica. Se excreta por la leche por lo que debe evitarse durante la lactancia, existe riesgo de anemia hemolítica en el lactante en casos de déficit de G6PD.

## Otros fármacos

Sulfasalazina (1-2 g/d) y sulfametoxipiridina (0,25-1,25 g/d) pueden ser útiles cuando no lo es la sulfona o no se tolera. Su perfil de seguridad es semejante al de la sulfona, se ha de determinar previamente la G6PD y requieren monitorización de analítica previa, al mes, 3 m y 6 meses. Su uso es preferible al de la sulfona en pacientes con comorbilidades (isquemia, hipoxia) que conlleven una mala tolerancia a la hemólisis o metahemoglobinemia.

Corticoides tópicos y orales y antihistamínicos: poco eficaces, discreto alivio del prurito.

## Control

Se realizará exámen cutáneo e investigación de sintomatología intestinal.

En la analítica se solicitarán las pruebas serológicas, perfil nutricional y función tiroidea así como anticuerpos antinucleares.

## Bibliografía

- Duhring LA. Dermatitis Herpetiformis. *J Am Med Assoc* 1884; 3: 225-9.
- Costello M. Dermatitis herpetiformis treated with sulphapyridine. *Arch Dermatol Syph* 1940; 41: 134.
- Cormane RH. Immunofluorescent studies of the skin in lupus erythematosus and other diseases. *Pathol Eur* 1967; 2: 170-80.
- 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.
- Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966; 2: 1280-2.
- Fry L, Keir P, McMinn RM, Cowan JD, Hoffbrand AV. Small-intestinal structure and function and hematological changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1967; 2: 729-33.
- Shuster S, Watson AJ, Marks J. Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1968; 1: 1101-6.
- Fry L, Seah PP, Riches DJ, Hoffbrand AV. Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Lancet* 1973; 1: 288-91.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
- Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L, Reunala T, Kárpáti S, Zagoni T et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 133-6.
- Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M and Smith N: Epidermal transglutaminase (Tgase3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002; 195: 747-57.
- Hull, CM, Liddle M, Hansen N, Meyer LJ, Schmidt L, Taylor T et al. Elevation of IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 120-4.
- Jaskowski TD, Hamblin T, Wilson AR, Hill HR, Book LS, Meyer LJ et al. IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and celiac disease. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2728-30.
- Reunala T, Lokki J. Dermatitis herpetiformis in Finland. *Acta Derm Venereol.* 1978; 58: 505-10.
- Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ. The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1608-10.
- Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers R. Clinical, pathological and immunopathological features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007; 46: 910-9.
- Meyer LJ, Zone JJ. Familial incidence of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 643-7.
- Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 394-8.
- Hervonen K, Karell K, Holopainen P, Collin P, Partanen J, Reunala T. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 990-3.
- Molberg O, Macdram SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in CD. *Nat Med* 1998; 4: 713-7.
- Korponay-Szabo IR, Vecsey Z, Kiralat R, Dalhomb I, Chirido F, Nemes E et al. Deaminated gliadin peptides form epitopes that antitransglutaminase antibodies recognize. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 253-61.
- Marietta EV, Rashtak S, Murray J A. Correlation analysis of celiac sprue tissue transglutaminase and deaminated gliadin IgG/IgA. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 845-58.
- Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tetiakova M, Bhagat G, Krausz TNet al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signalling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004; 21: 357-66.
- Hall RP, Benbenisty KM, Mickle C, Takeuchi F, Streilein RD. Serum IL-8 in patients with dermatitis herpetiformis is produced in response to dietary gluten. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2158-65.
- Hall RP, Takeuchi F, Benbenisty KM, Streilein RD. Cutaneous endothelial cell activation in normal skin of patients with dermatitis herpetiformis associated with increased serum levels of IL-8, sE-Selectin,

- 7and TNF- $\alpha$ . *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1331-7.
26. Samolitis NJ, Hull CM,, Leiferman K M and Zone JJ. Dermatitis herpetiformis and partial IgA deficiency. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S206-9.
  27. Donaldson M R, Zone J J, Schmidt L A, Taylor T B, Neuhausen S L, Hull C M, Meyer L J. Epidermal transglutaminase deposits in perilesional and uninvolved skin in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1268-71.
  28. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. The Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 633-8.
  29. Piérard J. De l'aspect histologique des plaques érythémateuses de la dermatite herpetiforme de Duhring. *Ann Dermatol syph* 1963; 90: 121-33.
  30. Warren S J, Cockerell CJ. Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histological features. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 305-8.
  31. Zaenglein AL, Hafer L and Helm K F. Diagnosis of dermatitis herpetiformis by an avidin-biotin-peroxidase method. *Arch Dermatol* 1995; 131: 571-3.
  32. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
  33. Kárpáti S, Meurer M, Soltz W, Schrallhammer K, Krieg T, Braun-Falco O. Dermatitis herpetiformis bodies: ultrastructural study on the skin of patients using direct preembedding immunogold labelling. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1469-74.
  34. Preisz K, Sárdy M, Horváth A, Kárpáti S. Immunoglobulin, complement and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 74-9.
  35. Clements SE, Stefanato CM, Bhogal B, Groves RW. Atypical dermatitis herpetiformis with fibrillar IgA deposition: CPC-8. *Br J Dermatol* 2007; 157: 17.
  36. Jones SAV, Bhogal BX, 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.
  37. Ko CJ, Colegio OR, Moss JE, McNiff JM. Fibrillar IgA deposition in dermatitis herpetiformis - an underreported pattern with potential clinical significance. *J Cutan Pathol* 2009;(Epub ahead of print).
  38. BlaZone JJ, Meyer LJ, Petersen MJ. Deposition of Granular IgA Relative to Clinical Lesions in Dermatitis Herpetiformis. *Arch Dermatol*. 1996; 132: 912-8.
  39. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S87-S91.
  40. Rostom A, Murray J, Kagnoff M E. American Gastroenterological Association (AGA) institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
  41. Kumar V, Jarzabek-Chorzaska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. celiac disease and immunoglobulin A deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 1295-300.
  42. Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Wolley N, Partanen J, Kovacs JB, Maki M, Hansson T. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for celiac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003; 52: 1567-71.
  43. Chorzeliski TP, Rosinska D, Beutner EH, Sulej J, Kumar V. Aggressive gluten challenge of dermatitis herpetiformis cases converts them from seronegative to seropositive for IgA-class endomysial antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 672-8.
  44. Rose C, Ambruster FP, Ruppert J, Igl B-W, Zillikens D and 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.
  45. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of Clinical and Mucosal Severity of Coeliac Disease and Dermatitis Herpetiformis by Quantification of IgA/IgG Serum Antibodies to Tissue Transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 Publish ahead of print.
  46. Sprukland A, Ingvarsson G, Falk ES, Knutsen I, Sollid LM, Thorsby E. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both associated with HLA-DQ (1\*0501 1\*02) or the HLA-DQ (1\*03 1\* 0302) heterodimers. *Tissue Antigens* 1997; 49: 29-34.
  47. Petaros P, Martellosi S, Tommasani A, Torre G, Caradonna M, Ventura A. Prevalence of autoimmune disorders in relatives of patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1427-31.
  48. Cataldo F, Marino V. Increased Zone JJ. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 470-3.
  49. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann E et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun* 2008; 31: 160-5.
  50. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervo-nen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 374-80.
  51. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-93.
  52. Lewis NR, Logan RFA, Hubbard RB, West J. No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1140-7.
  53. Bardella MT, Fredella C, Trovato C, Ermacora E, Cavalli R, Saladino V, Prampolini L. Long-term remission in patients with dermatitis herpetiformis on a normal diet. *Br J Dermatol* 2003; 149: 968-71.

## Cuestionario de autoevaluación

1. La DH tiene una mayor incidencia:
  - a) En países Mediterráneos.
  - b) En el norte de Europa
  - c) En sudeste asiático.
  - d) En judíos sefaerdis.
  - e) Su distribución es uniforme. en las distintas poblaciones
2. La DH es mas frecuente:
  - a) En ancianos.
  - b) En niños de raza negra
  - c) En la 3ª década de la vida.
  - d) En niñas de origen judío.
  - e) No hay una edad predominante.
3. El principal autoantígeno en la DH es:
  - a) La gliadina.
  - b) La TGT.
  - c) La TGE.
  - d) El gluten.
  - e) Todas las respuestas son correctas.
4. Los síntomas de la DH son mas intensos:
  - a) En formas graves de celiaquía.
  - b) Cuando hay signos evidentes de malabsorción.
  - c) En pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas.
  - d) En niños menores de 6 años.
  - e) Todas las respuestas son falsas.

5. Los títulos de anticuerpos anti-TGt se encuentra elevados en:
  - a) 45% de niños celíacos.
  - b) En 100% de pacientes con DH.
  - c) En 100% de niños con celiaquía.
  - d) En 100% de adultos celíacos.
  - e) Todas las respuestas son falsas.
6. ¿En que porcentaje de familiares de primer grado de pacientes con DH se detecta DH o celiaquía?:
  - a) 85% celiaquía y/o DH.
  - b) 15% celiaquía y 10% DH.
  - c) 10% celiaquía y 15% DH.
  - d) En 10-15% celiaquía o DH.
  - e) En una proporción semejante a la población general.
7. Los títulos de anticuerpos anti-TGe se encuentran elevados en:
  - a) 50% de adultos con celiaquía y con DH.
  - b) 6% de adultos con celiaquía y 50% con DH.
  - c) 6% de niños y adultos con celiaquía.
  - d) 50% de niños y adultos con celiaquía.
  - e) Todas son falsas.
8. La prueba diagnóstica más importante en la DH es:
  - a) Perfil nutricional.
  - b) Anticuerpos anti-endomisio.
  - c) Biopsia cutánea.
  - d) IFD.
  - e) Biopsia intestinal.
9. ¿Cuál de los siguientes cambios histológicos no se aprecian en la DH?:
  - a) Edema de dermis papilar y acúmulo de neutrófilos.
  - b) Ampollas multiloculares.
  - c) Ampollas subepidérmicas con neutrófilos en su interior.
  - d) Acantholisis.
  - e) Cambios inespecíficos.
10. La enteropatía por hipersensibilidad al gluten:
  - a) Afecta fundamentalmente la mucosa del colon.
  - b) Afecta difusamente la mucosa intestinal.
  - c) Adopta una distribución en parches.
  - d) Es irreversible.
  - e) Todas las respuestas son ciertas.
11. El estudio de IFD en la DH:
  - a) Tiene una baja sensibilidad y alta especificidad.
  - b) Tiene alta sensibilidad y baja especificidad.
  - c) Debe realizarse en la parte central de una lesión reciente.
  - d) Debe realizarse en piel sana perilesional.
  - e) Debe realizarse en piel sana nunca afecta.
12. En pacientes con DH:
  - a) Los anticuerpos anti-TGt tienen una sensibilidad y especificidad del 49%.
  - b) Los anticuerpos anti-TGt pueden ser negativos, así como los anti-Tge.
  - c) Un 21% de pacientes con anticuerpos anti-TGe negativos son anti-TGt positivos.
  - d) Un 21% de pacientes con anticuerpos anti-TGt negativos, son anti-TGe positivos.
  - e) Un 0,8% de pacientes con anti-TGt negativos son TGe positivos.
13. Las pruebas diagnósticas deben realizarse:
  - a) Antes de iniciar la DSG.
  - b) A los 7 meses del inicio de la DSG.
  - c) Previo al inicio del tratamiento con dapsona.
  - d) Después de 3 meses de tratamiento farmacológico.
  - e) No se modifican con la DSG ni con el tratamiento farmacológico.
14. La presencia de los haplotipos HLA DQ2 y DQ 8:
  - a) Tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100%.
  - b) Tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90%.
  - c) Excluye la necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas.
  - d) Indica patología autoinmune asociada.
  - e) Tiene un alto valor predictivo negativo.
15. La DH se asocia frecuentemente a:
  - a) Enteropatía.
  - b) Enfermedades autoinmunes.
  - c) Cataratas congénitas.
  - d) Anodoncia.
  - e) Dislipemia.
16. La DSG:
  - a) Es imprescindible durante el primer año tras el diagnóstico.
  - b) No es necesario en casos de DH sin sintomatología digestiva.
  - c) Debe mantenerse de por vida.
  - d) Es necesaria solo en casos asociados a enfermedades autoinmunes.
  - e) Solo es aconsejable en individuos menores de 25 años.
17. El control del cumplimiento de la DSG se hará por:
  - a) Clínica y pruebas serológicas.
  - b) Estudio periódico de IFD de piel sana.
  - c) Biopsia intestinal periódica.
  - d) Determinación anual de HLA.
  - e) Todas las anteriores.
18. En DH el tratamiento con dapsona:
  - a) Evita la incomodidad de la DSG.
  - b) Debe mantenerse 1 año tras el inicio de la DSG.
  - c) Se introducirá para reducir los síntomas cutáneos hasta que se inicie el efecto de la DSG.
  - d) No requiere monitorización en pacientes con comorbilidades.
  - e) Al igual que la DSG debe mantenerse por vida.
19. La dapsona:
  - a) Sus efectos adversos son más frecuentes en individuos HLA DQ 8+.
  - b) Sus efectos adversos son más frecuentes en individuos HLA DQ 2+.
  - c) Los efectos tóxicos son independientes de la dosis.
  - d) Los efectos idiosincrásicos son dosis dependientes y no exigen la retirada del fármaco.
  - e) Se excreta por la leche por lo que debe evitarse en la lactancia.
20. La DH:
  - a) Se asocia siempre a enteropatía por sensibilidad al gluten.
  - b) Tiene una clínica polimorfa e inespecífica.
  - c) Tiene una histología inespecífica en más del 30% de los casos.
  - d) El examen de IFD es la principal prueba diagnóstica.
  - e) Todas son ciertas.

**Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 3 de 2010.**