

Dermatitis herpetiforme

Dra. Sara Pérez Cortés,* Dra. Josefina de Peña Ortiz,**
Dr. Alberto Ramos Garibay,*** Dr. Carlos Alberto Pérez Maciel****

RESUMEN

Esta revisión es una recopilación de información actualizada en cuanto a la epidemiología, patogénesis, diagnóstico y tratamiento de la dermatitis herpetiforme (DH). Es una enfermedad pruriginosa y ampollosa, la cual se asocia a una enteropatía por sensibilidad al gluten, generalmente aparece entre los 30 y 50 años de edad y es más frecuente en hombres que en mujeres. El curso de la DH es crónico, con remisiones y exacerbaciones de lesiones en regiones típicas (rodillas, codos y glúteos). La confirmación diagnóstica es realizada a través de la inmunofluorescencia directa. La DH habitualmente es tratada con medicamentos supresores como la dapsona junto con una dieta libre de gluten.

Palabras clave: Dermatitis herpetiforme, enfermedad celíaca, enteropatía por sensibilidad al gluten, inmunofluorescencia directa.

ABSTRACT

This review discusses the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and current therapeutic options for dermatitis herpetiformis (DH). Is a pruritic and blistering disease, related to gluten-sensitive enteropathy usually appears between the ages of 30 and 50 years and is more common among men than women. The course of DH is chronic with remissions and exacerbations of lesion in typical regions (knees, elbows, buttocks). The standard for diagnosis of DH is direct immunofluorescence. DH is often treated with suppressive medications such as dapsone, in conjunction with a gluten-free diet.

Key words: Dermatitis herpetiformis, celiac disease, gluten-sensitive enteropathy, direct immunofluorescence.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis herpetiforme (DH) es una dermatosis crónica y recidivante sumamente pruriginosa que se presenta de manera simétrica en las superficies de extensión del cuerpo tales como: codos, rodillas, espalda, piel cabelluda y región glútea, la cual está constituida por vesículas tensas de contenido seroso, pápulas y placas de aspecto urticariforme dispuestas generalmente en grupos. Forma parte del espectro de las enfermedades con sensibilidad al gluten, entre las que se incluye a la enfermedad celíaca (EC), algunas formas de neuropatía por IgA y ataxia por sensibilidad al gluten. La histología de las lesiones en fase temprana se caracteriza por colecciones dermopapilares de neutrófilos, cantidades va-

riables de eosinófilos, fibrina y algunas veces separación de los vértices de las papillas respecto de la epidermis que las cubre, mientras que en fases tardías se manifiesta por una ampolla subepidérmica con depósitos granulares de IgA.

Puede haber respuesta adecuada a la dieta sin gluten y al tratamiento con sulfato.^{1,2}

SINONIMIA

Enfermedad de Dühring, Enfermedad de Dühring-Brocq o dermatosis polimorfa y dolorosa.

ETIOPATOGENIA

GENÉTICA

La DH y la EC son enfermedades provocadas por una sensibilidad al gluten con un fondo inmunogenético común comparten una fuerte asociación con antígenos de histocompatibilidad clase II DR3 y DQw2 y con ale-

* Jefe del Servicio de Enfermedades de Transmisión Sexual Centro Dermatológico Pascua (CDP).

** Jefe del Servicio de Enfermedades Vesículo-Ampollosas, CDP.

*** Dermatólogo, CDP.

**** Residente 3er año, CDP.

los DQ A1* 0501 y B1 0201 del cromosoma 6. Reunala y col. estudiaron a 999 pacientes con DH y observaron que el 10.5% tenía un familiar en primer grado afectado con DH (4.4%) y con EC (6.1%). El análisis de estas familias mostró que el 13.6% correspondió a los padres, el 18.7% a los hermanos y el 14.0% a los hijos.³

PATOGENESIS INICIADA EN REGIÓN INTESTINAL

La DH y la EC, como se ha mencionado, son parte de un espectro en común originado por una reacción intestinal al gluten.

Hay dos tipos de factores desencadenantes: los primeros pueden provocar una pérdida de la tolerancia al gluten en región intestinal e incluye a factores tales como el embarazo, gastroenteritis recientes, el desarrollo de linfomas u otros tipos de neoplasias, además del incremento en la ingesta de granos que contienen gluten. El segundo tipo de factores desencadenantes son activados en región epidérmica y está generado principalmente por traumatismos, exposición solar prolongada, exposición a compuestos con yodo a través de la vía oral o tópica, entre otros.¹

El evento inicial para la respuesta inmune inducida por el gluten en el intestino es desconocido, sin embargo parece haber una interacción entre ciertos péptidos derivados del trigo que interactúan con una enzima tisular denominada transglutaminasa (TTG), dicho complejo activa a receptores y/o de linfocitos T en la mucosa intestinal, lo cual provoca la liberación de citocinas, activación de metaloproteinasas, y la inducción del sistema inmune humoral, con la consiguiente elaboración de anticuerpos IgA e IgM contra la gladina y la TTG. Estos anticuerpos entran a la circulación y tienen como blanco autoantígenos en la unión dermoepidérmica producto de una reacción cruzada, lo que conduce a la quimiotaxis y la activación de neutrófilos que provocan la liberación de metaloproteinasas, las cuales destruyen el tejido conectivo y la unión dermoepidérmica ocasionando la formación de vesículas. Se ha postulado que los anticuerpos IgA contra la TTG tienen una reacción cruzada con la transglutaminasa epidérmica (TG3), por la cual incluso tienen mayor afinidad.

Sin embargo, se ha observado que la aplicación tópica de gluten no provoca reacciones, pero si se administra por vía oral o por el recto el resultado es la presencia de lesiones cutáneas, de lo anterior se establece que el trayecto digestivo es indispensable en la patogénesis de la DH.^{1,4}

CUADRO CLÍNICO

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La DH afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres, principalmente durante la segunda a cuarta década de la vida, sin embargo puede aparecer a cualquier edad. La DH durante la infancia ocurre entre los 2 a 7 años de edad (75%), aunque la prevalencia e incidencia real es desconocida, ya que puede ser confundida con la enfermedad ampollosa crónica por IgA lineal que también se presenta a esta edad y clínicamente es muy parecida.

Se distribuye simétricamente en superficies de extensión tales como en codos, rodillas, hombros, la cara posterior del cuello, región sacra y región glútea, en algunos casos llega a afectar la piel cabelluda y a la cara (*Figuras 1, 2, 3 y 4*).

Las lesiones primarias consisten en eritema, pápulas o papulovesículas o vesículas, aisladas o grupadas en placas de aspecto urticario que recuerdan un patrón herpetiforme, sin embargo es frecuente que los pacientes se presenten a consulta con pápulas decapitadas y costras hemáticas, ya que las lesiones son muy pruriginosas; si las lesiones involucran a las manos generalmente se manifiesta por la presencia de vesículas hemorrágicas (*Figuras 5 y 6*).

Todas estas lesiones dejan cambios pigmentarios postinflamatorios al remitir. Las manifestaciones orales son raras, aunque si llegan a ocurrir las lesiones predominantes son las vesículas que pueden sufrir ruptura y generar úlceras muy dolorosas (*Figura 7*).^{1,5-7}

Aunque no afecta el estado general, el curso de la dermatitis herpetiforme tiende a la cronicidad, con intensidad variable y brotes que pueden desencadenarse al suspender el tratamiento farmacológico y/o dietético, al sufrir un traumatismo, o por el contacto con yoduros vía oral o tópica.^{1,8}

DATOS HISTOPATOLÓGICOS

La biopsia de piel, que debe ser tomada de una pápula o papulovesícula muestra microabscesos de neutrófilos característicos en las papilas dérmicas, que pueden estar asociados con restos de fibrina y edema. Los vasos están rodeados por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. En lesiones tardías hay vesículas subepidérmicas (*Figura 8*).^{1,5}

Por otra parte sólo en el 70% de los casos de DH se encuentran cambios histológicos en intestino que van desde un incremento moderado de los linfocitos intraepi-

teliales con atrofia parcial o total de las vellosidades intestinales.⁹

DATOS INMUNOPATOLÓGICOS

La inmunofluorescencia directa (IFD) revela en la dermis papilar y en la unión dermoepidérmica depósitos granu-

lares de IgA y C3 (80-90%). El criterio estándar para el diagnóstico, lo constituyen los depósitos inmunes granulares de IgA en la unión dermoepidérmica de la piel con aspecto normal o perilesional.^{1,5,6,10}

Un método alternativo de diagnóstico es la inmunofluorescencia indirecta con el uso de un complejo avidita-biotina-peroxidasa sobre tejidos (mono rhesus) fijados con formalina que detectan anticuerpos séricos del paciente dirigidos contra el endomisio con una sensibilidad y especificidad del 90 y 96% respectivamente.



Figura 1. Obsérvese la presencia de pequeñas vesículas cerca de la zona de implantación del pelo y mejilla derecha.



Figura 3. Aspecto clínico eritematoso en el dorso.



Figura 2. Vesículas bien formadas en la cara anterior del cuello.



Figura 4. Lesiones eritematosas y urticariformes en el dorso.

DIAGNÓSTICO

La DH se sospecha inicialmente por la presentación clínica de las lesiones cutáneas clásicas, pero requiere la confirmación diagnóstica a través de pruebas de IFD, particularmente de áreas perilesionales, donde se pueden demostrar más fácilmente los depósitos inmunitarios granulares de IgA en la unión dermoepidérmica.

PRUEBAS SEROLÓGICAS

Los pacientes con enteropatía por sensibilidad al gluten (ESG) generalmente tienen niveles séricos detectables



Figura 5. Aspecto eritematoso de las lesiones de las manos.



Figura 6. Acercamiento de las lesiones eritematosas de las manos.

de anticuerpos contra la gladina, el endomisio y la TTG. Pero la concentración sérica cuantificable es escasa en pacientes con DH con atrofia parcial de las vellosidades intestinales, por lo que dichos anticuerpos no son utilizados como una prueba confirmatoria de DH y la negatividad de éstos no excluye el diagnóstico. Los anticuerpos contra el endomisio (EMA) y TTG tienen similar especificidad (97-98%), aunque en ocasiones pueden dar



Figura 7. Lesión ampollosa a nivel yugal con aspecto de afta.

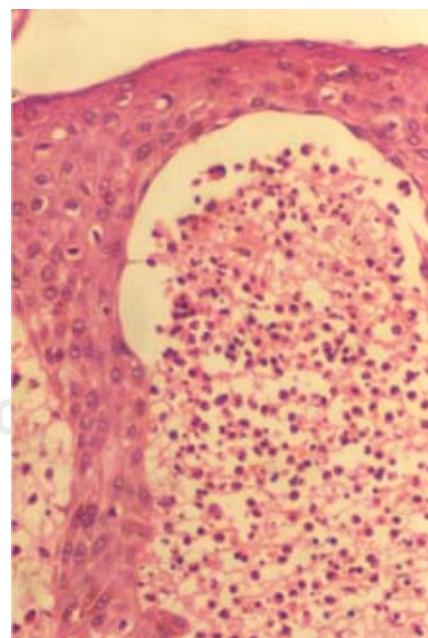


Figura 8. Se observan hendeduras subepidérmicas que contienen microabscesos de polimorfonucleares (H-E 25X).

resultados falsos positivos en individuos con otras alteraciones inmunitarias. En pacientes con lesiones cutáneas típicas de DH con IFD negativa para EMA se sugiere repetir de manera subsecuente un estudio de IFD. Mientras que si una prueba resulta positiva para EMA en un paciente con DH y síntomas de mal absorción sugiere el envío del paciente con el gastroenterólogo para valorar la realización de una biopsia de vellosidades intestinales.

Aunque la sensibilidad (94%) y especificidad (97-98%) de los EMA y TTG es similar, se sugiere realizar de manera inicial el estudio de TTG y en caso de resultar negativo se puede optar por la detección de EMA.^{1,11,12}

TRATAMIENTO

TERAPIA SUPRESORA

Las sulfotas, principalmente la dapsona y de manera ocasional la sulfametoxipiridazina y la sulfapiridina, son usadas como tratamiento en la DH, estos medicamentos rápidamente suprimen las lesiones cutáneas y son eficaces como tratamiento de control. Actúan a través de varios mecanismos de acción principalmente al inhibir las señales de reclutamiento y quimiotaxis de neutrófilos, suprimen la adhesión mediada por integrinas, inhiben la generación de radicales libres y la producción de leucotrienos y prostaglandinas. Al iniciar la terapéutica con sulfonas el prurito disminuye en 2 días y remite a la semana con dosis que varían desde los 25 hasta 300 mg por día, aunque la dosis promedio es de 100 mg.

Los efectos de la dapsona deben ser monitorizados a través de una biometría hemática completa, con cuenta total y diferencial de leucocitos y reticulocitos cada 15 días durante 3 meses y posteriormente cada tercer mes, ya que la dapsona puede provocar metahemoglobinemia, hemólisis o agranulocitosis fatal.

En un estudio de Prussick y col. se observó un efecto protector contra la hemólisis inducida por dapsona en pacientes con DH al administrar 800 UI de vitamina E por día durante 4 semanas, sin embargo estos resultados no son concluyentes.¹³

Otros eventos adversos que pueden surgir con el uso de dapsona son el síndrome de hipersensibilidad a la dapsona, que se manifiesta por fiebre, erupción maculopapular, linfadenopatía y daño a múltiples órganos, éste ocurre en promedio a los 27 días de iniciada la dapsona; después de 3 meses de iniciado este síndrome puede desarrollarse en algunos pacientes datos clínicos de hipotiroidismo. Por su parte la sulfametoxipiridazina se ha utilizado en pacientes con DH mayores de 50 años, a

dosis de 0.5 g dos veces a la semana hasta 4 g al día, puede causar náusea, apatía, depresión, anemia hemolítica y depresión de la médula ósea.^{1,14}

Otra opción terapéutica es la colchicina a razón de 1 mg/día con buena respuesta clínica, ajustándola posteriormente a 0.5 mg/día.¹⁵

DIETA LIBRE DE GLUTEN

La dieta libre de gluten es efectiva y necesaria en pacientes con EC, y en pacientes con DH se ha observado que si es utilizada como monoterapia la remisión de las lesiones cutáneas se da al cabo de unos meses, sin embargo, si se utiliza de manera conjunta con dapsona, la dosis que se requiere para reducir y mantener al paciente libre de lesiones cutáneas es menor.

Se puede tener un buen apego a la dieta si el paciente recibe la suficiente información y motivación, por lo que es recomendable contar con un nutriólogo dentro del equipo médico. Algunos alimentos que el paciente con DH debe evitar son; trigo (harina de trigo, salvado de trigo, germen de trigo, trigo entero, etc.), cebada, malta, centeno, avena y el amaranto entre otros.^{1,5,6,16}

COMPLICACIONES

Dentro de las lesiones más habituales se presentan manchas residuales hipercrómicas e hipocrómicas o impétigo secundario. Las complicaciones sistémicas que se pueden presentar son desnutrición, pérdida de peso, dolor abdominal, anemias por deficiencia de hierro y vitamina B12, fatiga crónica, e infertilidad por mencionar las más frecuentes. Además la DH se ha asociado con enfermedades autoinmunes en un 9.5% dentro de las cuales figuran: enfermedades tiroideas autoinmunitarias (4.3%), diabetes mellitus tipo 1 (1.0%), lupus eritematoso sistémico (1.3%), síndrome de Sjögren (1.0%), sarcoidosis (1.3%), vitíligo y alopecia areata (1.6%).^{1,17}

Hay varios estudios donde se establece la asociación entre DH y linfoma, principalmente el linfoma no Hodgkin, con un promedio de inicio de 14.9 años después del diagnóstico inicial de DH. Sin embargo, se ha observado que una dieta libre de gluten genera un efecto protector contra el desarrollo de linfoma.^{1,18}

BIBLIOGRAFÍA

- Nicolas ME, Krause P, Gibson L, Murray J. Dermatitis herpetiformis. *International Journal of Dermatology* 2003; 42: 588.
- Oxentenko A, Murray J. Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy. *International Journal of Dermatology* 2003; 42: 585.

3. Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 394.
4. Sardy M, Karpati S, Merkl B. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002; 195: 747.
5. Arenas R. *Atlas de dermatología*. México; Interamericana. McGraw-Hill, 2005: 149-151.
6. Wolf K, Johnson RA. *Atlas en color y sinopsis de dermatología clínica*. México; Interamericana, McGraw-Hill, 2005: 111-115.
7. Pierce DK, Purcell SM, Spielvogel RL. Purpuric papules and vesicles of the palms in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1274.
8. Christensen OB, Hindsen M, Svensson A. Natural history of dermatitis herpetiformis in southern Sweden. *Dermatologica* 1986; 173: 271.
9. Kaukinen K, Maki M, Partanen J. Celiac disease without villous atrophy: revision of criteria called for. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 879.
10. Zone JJ, Meyer LJ, Petersen MJ. Deposition of granular IgA relative clinical lesions in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 912.
11. Caproni M, Cardinali C, Renzi D. Tissue transglutaminase antibody assessment in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 196.
12. Desai AM, Krishnan R, Hsu S. Medical pearl: Using tissue transglutaminase antibodies to diagnose dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 867.
13. Prussick R, Ali MA, Rosenthal D, Guyatt G. The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 210.
14. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 420.
15. García G, Mohr Y, Dancziger E. Eficacia de la colchicina en el tratamiento de la dermatitis herpetiforme. *Act Terap Dermatol* 2006; 29: 242-252.
16. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *Am Acad Dermatol* 2004; 51: 859.
17. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 315.
18. Hervonen K, Vornanen M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *British Journal of Dermatology* 2005; 152: 82.