

Dermatitis herpetiforme

Beatriz Armand Rodríguez*

Mabel Yaneth Ávila Camacho**

Gérald E. Pierard†

Jorge E. Arrese‡

Resumen

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad autoinmune ampollosa subepidérmica caracterizada por una erupción pápulo-vesiculosa pruriginosa asociada a depósitos granulares de IgA a nivel de la dermis papilar detectados por IFD. Esta enfermedad en piel se encuentra asociada a una enteropatía sensible al gluten la cual es generalmente asintomática. El examen microscópico revela microabscesos ricos en neutrófilos y eosinófilos a nivel de las papilas dérmicas así como un infiltrado dérmico compuesto de linfocitos T, neutrófilos y eosinófilos. La patogénesis de la enfermedad aún es desconocida y se ha considerado que se trata de una enfermedad mediada por complejos inmunes tipo IgA. El tratamiento con dapsona es efectivo para la enfermedad y asociado a una dieta libre de gluten se disminuyen los requerimientos del medicamento. [Armand B, Ávila MY, Pierard GE, Arrese JE. Dermatitis herpetiforme. MEDUNAB 2002; 5(14):75-82]

Palabras clave: Dermatitis herpetiforme, Ig A granular, dapsona, ampollas subepidérmicas.

Introducción

La dermatitis herpetiforme (DH) o enfermedad de Duhring fue descrita por primera vez en 1884 por Louis Duhring como una erupción en piel caracterizada por la presencia de lesiones vesico-ampollosas agrupadas en un patrón herpetiforme con mayor compromiso de áreas extensoras. La asociación con anormalidades intestinales fue identificada en 1966 por Marks y en 1973 Frey demostró los beneficios de una dieta libre de gluten en la evolución de la enfermedad.

En la actualidad se aceptan tres criterios para el diagnóstico de DH:

1. Hallazgos clínicos: los clásicos consisten en una erupción pruriginosa pápulo-vesiculosa que compromete principalmente las superficies extensoras.

Existen raras excepciones a esta regla como son el llamado penfigoide vesiculoso o dermatitis herpetiforme ampollosa. Si esto ocurre, los otros dos criterios deben cumplirse estrictamente.

2. Hallazgos histológicos: incluyen la formación de vesículas en la unión dermo-epidérmica y un infiltrado neutrofilico en las papilas dérmicas. Como la dermatosis ampollosa lineal de Ig A, el lupus eritematoso sistémico ampolloso y el penfigoide ampolloso pueden tener hallazgos idénticos, se requieren estudios con inmunofluorescencia directa de la piel perilesional para hacer el diagnóstico de DH.
3. Hallazgos inmunopatológicos: los pacientes que cumplan los criterios anteriores pueden presentar uno de los siguientes patrones inmunopatológicos en las biopsias de piel perilesional:
 - Depósito granular de Ig A localizado en las papilas dérmicas por debajo de la membrana basal (75 a 80% de los casos).

*Dermatóloga. Facultad de Medicina, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Dermatóloga y Dermatopatóloga. Profesora Asociada, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

†Dermatólogo y Dermatopatólogo. Profesor, Director Departamento de Dermatopatología, Centro Hospitalario Universitario de Liège, Universidad de Liège, Bélgica.

‡Dermatólogo y Patólogo. Departamento de Dermatopatología, Centro Hospitalario Universitario de Liège, Universidad de Liège, Bélgica.

Correspondencia: Dra. Ávila, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia; e-mail: dermatopat@andinet.com

Recibido: febrero 21/2002; **aceptado:** junio 12/2002.

- Depósito granular continuo de Ig A en la dermis superior por debajo de la membrana basal (5 a 10% de los casos).

El depósito granular de Ig A en la piel perilesional es el criterio más confiable para el diagnóstico de DH. Sin embargo, cuando las características clínicas y los hallazgos patológicos son altamente sugestivos del diagnóstico puede no ser necesaria la identificación de Ig A granular en las papilas dérmicas. Antes del advenimiento de la inmunofluorescencia, la respuesta clínica a la dapsona o sulfapiridina apoyaba el diagnóstico de DH.¹

Algunos autores proponen ingresar dentro de los criterios diagnósticos la positividad en suero de anticuerpos tipo IgA antiendomiso o antitransglutaminasa del tejido.²

La edad de inicio de esta enfermedad tiene un amplio rango que va desde los 10 meses a los 90 años; sin embargo, es rara en niños, aunque si ocurre se ve más entre los 2 y los 7 años.² La edad promedio de inicio es a los 40 años, a diferencia de la enfermedad celiaca que se inicia en la niñez. Se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres con una proporción de 1.5:1 aunque la enfermedad celiaca es predominante en mujeres.

La prevalencia de las variaciones regionales es muy importante ya que se deben sospechar factores etiológicos como variaciones en la ingesta de gluten y yodo, aunque algunos estudios no han mostrado que la ingesta de yodo afecte la prevalencia.

La incidencia de la DH es más frecuente en británicos y europeos del norte posiblemente por el bagaje étnico; los factores estacionales y de temperatura no se han correlacionado con la actividad de la enfermedad.

Etiología

Factores genéticos. Es ampliamente aceptado que parte del defecto en la DH es debido a factores genéticos. En 1972, Katz y colaboradores describieron una asociación inmunogenética de DH con el HLA. Un simple patrón de herencia Mendeliano no es evidente: la DH es familiar pero se requiere estar expuesto a algún estímulo para desarrollar la enfermedad.

La incidencia de enfermedad celiaca es alta en pacientes con DH y en parientes de pacientes con ausencia de enfermedad en piel. En un estudio basado en una serie de 999 pacientes se observó que 4,4% de los parientes relacionados en primer grado con pacientes con DH tenían la enfermedad y que 6,1% tenían enfermedad celiaca. Los estudios de compromiso intestinal se realizaron por tamizajes serológicos de anticuerpos tipo Ig A

antirreticulina, antiendomiso y anti gliadina o estudios de medidas de receptores T gama-delta en la biopsia yeyunal de los casos sintomáticos.³ Lo anterior sugiere una herencia autosómica dominante de enteropatía sensible al gluten asintomática asociada con DH. Factores ambientales adicionales o factores genéticos pueden ser necesarios para el depósito de Ig A en personas predispuestas a desarrollar DH teniendo de base una enteropatía sensible al gluten asintomática.

El antígeno de clase I HLA-B8 se ve en aproximadamente 80% de pacientes con enfermedad celiaca comparándolo con 20% en controles y se observa en 85% de pacientes con DH con depósitos granulares de Ig A. Por lo tanto, no existen diferencias antigénicas entre enfermedad celiaca y DH.

En cuanto a los antígenos de la clase II HLA -DR se observó que el HLA-DR3 estaba presente en más del 90% de pacientes con enfermedad celiaca y en porcentaje similar de pacientes con DH comparándolos con controles normales donde se encontraba en un 20%. En estudios poblacionales randomizados se ha visto que el HLA-B8 y el HLA-DR3 se encuentran juntos probablemente por una fuerte asociación alélica. Se ha visto también que el antígeno HLA-DQw2 se encuentra en 100% de pacientes con enfermedad celiaca y en 95% de pacientes con DH comparándolos con 41% del grupo control.³ Existe un tercer antígeno de la clase II designado como HLA-DP que se encuentra en 42% de pacientes con DH comparándolo con 11% de los controles y de forma similar en enfermedad celiaca. En resumen, no se ha visto una diferencia genética definitiva reproducible en pacientes con DH y enfermedad celiaca.

Con todos estos hallazgos es razonable pensar que la sensibilidad al gluten del intestino delgado es de origen genético y se encuentra fuertemente relacionado con la DH asociado con el locus B8 y principalmente con los locus DR3 y DQw2. Este último alelo al parecer tiene un papel importante en la codificación de productos de genes responsables de la enteropatía.

En cuanto a la susceptibilidad genética de la DH y el depósito granular de Ig A independiente de la enteropatía sensible al gluten, se encuentra bajo una fuerte influencia genética pero se requiere algún estímulo ambiental como un virus o la exposición específica de un antígeno para producir la DH en personas predispuestas.^{1,4}

Factores inmunológicos. Estos están relacionados con la inmunidad humoral como la celular.

Inmunidad humoral y DH. La presencia de Ig A granular en las papilas dérmicas es el hallazgo inmunológico más importante para el diagnóstico de DH. Hasta ahora no se ha podido demostrar ningún factor circulante de Ig A

responsable del depósito de Ig A en el tejido en DH, aunque la detección de anticuerpos antiendomisiales tipo Ig A es un criterio diagnóstico de enfermedad celiaca, con una alta especificidad en la enteropatía sensible al gluten de la enfermedad celiaca y en DH.⁵ Se han identificado anticuerpos tipo Ig G e Ig A contra reticulina en 17 a 67% de pacientes con DH; estos al parecer se forman en el intestino contra proteínas ingeridas que tienen reacción cruzada con fibras del tejido conectivo dérmico. Estos anticuerpos no son específicos de DH y son más comunes en la enteropatía sensible al gluten y en la enfermedad de Crohn. También se han encontrado anticuerpos tipo Ig A antiendomiso y antigliadina.³

En cerca de 30 a 40% de pacientes con DH se observan niveles aumentados de complejos inmunes que contienen Ig A. La DH se relaciona ocasionalmente con glomerulonefritis con depósito de Ig A en los riñones. Estos hallazgos ayudan a la hipótesis de que complejos inmunes circulantes pueden depositarse en el tejido de pacientes con DH pero no evidencian los depósitos en piel. Los complejos inmunes circulantes contienen Ig A1 e Ig A2 pero el depósito cutáneo es sólo de Ig A1 esto está en contra del papel de complejos inmunes circulantes en el depósito de tejido en DH. El suero de pacientes con DH con altos niveles de complejos inmunes de Ig A circulantes inyectado en ratones atímicos ha fallado en reproducir la unión de Ig A a las papilas dérmicas.

Por último, se ha reportado la presencia de un anticuerpo tipo Ig A contra el endomiso del músculo liso en 52 a 100% de los pacientes. Estos hallazgos son prevalentes en pacientes con severa sensibilidad al gluten y desaparecen de circulación con dieta libre de gluten. Esto parece ser un buen marcador de la enfermedad intestinal pero no evidencia la unión a las papilas dérmicas o se relaciona con la patogénesis de la enfermedad cutánea; sin embargo, se pueden hacer determinaciones de estos títulos como un marcador en las dietas libres de gluten.^{2,5-7}

Inmunidad celular y DH. Los pacientes con DH y enfermedad celiaca tienen una extensa activación de células T en la lámina propia del intestino delgado apoyando la hipótesis de que la enteropatía es debida a una anormalidad inmune celular iniciada presumiblemente por el gluten. La DH tiene un mecanismo diferente de inmunorreactividad celular a las enfermedades autoinmunes clásicas como el pénfigo.

Por otro lado, el infiltrado perivascular y dérmico en las lesiones tempranas de DH está compuesto principalmente por linfocitos T CD4 + lo que sugiere que tenga un papel importante con la producción de citoquinas en la patogénesis de la enfermedad.⁸

Sensibilidad al gluten. El gluten es una proteína encontrada en el trigo, centeno y avena y juega un papel

crítico en la patogénesis de la DH. Más del 85% de los pacientes con DH tienen alteraciones en el intestino delgado y a los pacientes asintomáticos sin aparente patología gastrointestinal se les puede inducir lesiones intestinales al instaurar una dieta con grandes cantidades de gluten.

La enteropatía sensible al gluten se ha relacionado con el depósito de Ig A en la piel pero esta asociación no ha sido demostrada. Los depósitos de Ig A pueden representar complejos de inmunoglobulinas y antígenos derivados del intestino o que la Ig A pueda reaccionar contra un antígeno de la piel que no haya sido bien identificado. Existe controversia en que la ingestión de gluten en pacientes con DH induzca la formación de complejos inmunes.

Patogénesis

Los neutrófilos son las principales células inflamatorias de la dermatitis herpetiforme y, al parecer, son los responsables directos del daño del tejido y la subsecuente formación de vesículas. La necrosis de papilas dérmicas y la formación de vesículas ocurren subyacente al infiltrado neutrofilico, las vesículas papilares coalescen y forman vesículas clínicamente visibles y grandes ampollas. El aspirado del líquido de las ampollas muestra que el infiltrado celular se compone en un 95% de neutrófilos, los cuales están generalmente degranulados o se tiñen para mieloperoxidasa. Es probable que el contenido de los neutrófilos sea el responsable de la destrucción de los componentes del tejido conectivo de la membrana basal, el fluido de las ampollas muestra altos niveles de elastasa y gelatinasa en la dermatitis herpetiforme y bajos niveles en el pénfigo vulgar y el penfigoide ampolloso.

Se ha visto que la colagenasa, la estromielisina 1 y el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (UPA) se expresan en los queratinocitos basales en lesiones de DH y en la proximidad de los infiltrados neutrofilicos. La estromielisina 1, en particular, puede contribuir a la formación de las ampollas de la DH por destrucción de los componentes de la membrana basal y además trabaja en conjunto con el UPA el cual activa la colagenasa latente.⁹

Existe la hipótesis de que el infiltrado granular de Ig A sea el responsable de la quimiotaxis y depósito en el tejido de los neutrófilos por varias razones: el depósito de Ig A se encuentra en las papilas dérmicas donde se ven las primeras lesiones histológicas, el depósito de Ig A disminuye y puede desaparecer cuando hay remisión inducida por la restricción al gluten y reaparece cuando se reinicia la enfermedad por reinstauración de una dieta regular, enfermedades como LES ampolloso y dermatosis ampollosa lineal de Ig A también presentan ampollas con contenido de neutrófilos en la membrana basal indicando que la Ig A es la responsable de la acumulación de neutrófilos en estas enfermedades.

Se ha postulado que sea necesaria una masa crítica de Ig A para activar los factores responsables de la inflamación o que la Ig A que activa las lesiones sea cualitativamente diferente, o está unida a un antígeno específico o que se necesite otro inmunorreactante (como complemento o una citoquina) para iniciar la enfermedad clínica.

En cualquier caso, la Ig A sola no es quimiotáctica de neutrófilos; por lo tanto, se ha postulado la activación de la vía alterna del complemento en pacientes con DH y con nefropatía por Ig A que podría estar mediado por C3a y C5a pero existen muchas controversias en cuanto a la habilidad de la Ig A para activar la vía alterna del complemento y no se ha demostrado que el complemento se encuentre localizado únicamente cerca a las lesiones clínicas aunque sí se ha visto que el C3 se encuentra más en piel perilesional que en piel normal. Todo esto sugiere que la Ig A y el complemento son importantes en el desarrollo de las lesiones individuales pero existen muchos interrogantes y no se puede concluir que sean los responsables definitivos del influjo de neutrófilos.

Todos estos datos sugieren que los agregados de Ig A son los responsables de la activación del complemento por la vía alterna y son los mejores candidatos para ser quimioattractantes de neutrófilos. Además, los productos de los neutrófilos como los leucotrienos amplifican la respuesta y reclutan más neutrófilos acelerando el desarrollo de las ampollas. La Ig A tiene ligandos para la adherencia de los neutrófilos y por tanto un papel en la localización de los desórdenes inflamatorios.

Se acepta que la unión de la Ig A granular a la dermis papilar sea responsable del daño del tejido y se ha demostrado que se une fuertemente a las microfibrillas de la dermis papilar las cuales son proteínas altamente insolubles de 10 a 12 nm de diámetro. La unión de la Ig A a la dermis papilar sería no antígeno-específica. Esta hipótesis involucra a la lectina (una proteína con alta afinidad por los residuos de azúcar) la cual llegaría de la circulación uniéndose a glicoproteínas específicas presentes en las microfibrillas, con la subsecuente unión de Ig A a la lectina por mecanismos no específicos. Esta teoría podría explicar la fuerte unión de la Ig A al tejido, la naturaleza de los anticuerpos policlonales y la negatividad rutinaria de la inmunofluorescencia indirecta; sin embargo, esto no ha podido evidenciarse en forma experimental.

Se sugiere que la migración de eosinófilos en la piel pueda ser mediada por una quemoquina inducida por Th2, la eotaxina, la cual actuaría sinérgicamente con TNF α y con IL3, IL4 e IL5 provenientes del infiltrado dérmico de células T en las lesiones tempranas de DH.⁸ En la DH no se ha podido demostrar un anticuerpo circulante responsable de la unión al tejido, se ha postulado una unión antigénica específica o una unión no antigénica hecha por otros mecanismos. El mecanismo sería por depósitos de anticuerpos cruzados de Ig A cuya producción inicial se debería a procesos inflamatorios intestinales.

Se han postulado los anticuerpos circulantes contra reticulina y contra el gluten y habría pequeñas cantidades de anticuerpos libres debido a una alta avidéz del tejido por los anticuerpos. También existe la hipótesis de la presencia de complejos inmunes formados en el suero.

La unión de estos anticuerpos se haría por un mecanismo no específico mediado por lectina la cual se une a grupos glicosilados presentes tanto en el tejido como en la Ig A1. El factor de control sería la presencia de la lectina en la circulación más que la presencia de una Ig A circulante específica.

Más del 80% de los pacientes tienen algún grado de sensibilidad al gluten que va desde un infiltrado mononuclear en la lámina propia con atrofia mínima de las vellosidades intestinales hasta un aplanamiento completo de la mucosa del intestino delgado. Por la fuerte asociación se ha asumido que la ingestión de gluten y la enteropatía sensible al gluten intervienen en la patogénesis de la DH pero el papel exacto no se ha podido elucidar. Se han propuesto dos mecanismos posibles:

1. El intestino delgado puede ser el sitio para dos reacciones específicas al gluten: una respuesta celular responsable de la enteropatía; esta teoría se basa en la gran cantidad de receptores gama-delta unidos a las células T en la mucosa intestinal;³ y un anticuerpo tipo Ig A específico responsable de la unión subsecuente a la piel ya sea en forma libre o formando complejos inmunes. Se ha implicado a los anticuerpos antitransglutaminasa del tejido tipo Ig A del intestino en la posibilidad de reacciones cruzadas con una transglutaminasa epidérmica aún no identificada, pero no existen estudios que lo comprueben.⁶
2. Podría existir un defecto intestinal que crea un pasaje de proteínas dietarias gluten y no gluten que pueden alcanzar los linfáticos periintestinales y la circulación general, induciendo la producción de anticuerpos específicos o introduciendo la Ig A unida a proteínas a la circulación. Esta teoría explicaría la lenta respuesta de la enfermedad de la piel a la dieta libre de gluten (6 a 12 meses) hasta que ocurra la curación de la mucosa intestinal y se cierre el pasaje.

En resumen, existen una multiplicidad de mecanismos en la patogénesis de la DH que incluyen: quimiotaxis de neutrófilos, anticuerpos reactantes contra proteínas cutáneas y regulación genética de la respuesta inmune. El papel de cada uno de estos mecanismos no se ha establecido de manera completa.^{1,5-9}

Clínica

La erupción de la DH por lo general es simétrica y en la mayoría de los casos compromete codos y partes extensoras

de brazos, seguido de compromiso de glúteos y rodillas, parte superior de la espalda, posterior del cuello y cuero cabelludo. También se afecta frecuentemente el rostro y la línea de implantación del pelo. Las lesiones orales, palmares y plantares se han considerado lesiones raras en esta enfermedad, aunque algunos autores reportan lesiones orales en más del 70% de los casos en pacientes con DH activa. Los pacientes con DH y enfermedad celiaca tienen sintomatología oral más frecuente que los pacientes con DH sin enfermedad celiaca.^{2,10} El compromiso de plantas es menos frecuente y se ve en las superficies plantares de dedos y en zonas de presión. El ampollamiento puede estar precedido de una sensación de quemadura y persiste por 2 a 3 semanas.

Las lesiones generalmente se agrupan en un patrón herpetiforme con una base eritematosa y pueden verse lesiones lineales en áreas de presión prolongada. Este fenómeno de Köebner podría explicar el predominio de las lesiones en codos, rodillas y cuero cabelludo. El trauma local puede de manera directa o indirecta estimular el evento quimiotáctico de forma primaria.

La lesión primaria de la DH es una pápula eritematosa o pápulo-vesícula con intenso prurito que lleva con frecuencia a excoriaciones secundarias y formación de costras. Debido al predominio de excoriaciones, el diagnóstico debe hacerse teniendo en cuenta la distribución de las lesiones más que a la presencia de pápulo-vesículas. La cicatrización no es característica de la DH a pesar del proceso inflamatorio localizado en dermis y la presencia de ampollas es rara (figura 1 y 2).

Sensibilidad al gluten. Generalmente los pacientes se diagnostican con base en la malabsorción sintomática combinada con un aplanamiento severo de las vellosidades en la biopsia de yeyuno o intestino delgado, pero los síntomas de malabsorción se ven en menos del 15% de los pacientes con DH. La gran mayoría de pacientes con DH no cumplen los criterios clínicos o histológicos para diagnosticar enfermedad celiaca. Este término debe reservarse para los pacientes con o sin enfermedad en piel que presenten malabsorción sintomática y atrofia vellosa, que mejoren con la dieta libre de gluten y recurran con la instauración de gluten en la dieta. La biopsia intestinal se recomienda sólo si se encuentran síntomas y signos de malabsorción como meteorismo, dolor abdominal, diarrea y anemia. El grado de atrofia vellosa no se correlaciona con la severidad de la enfermedad en piel y no se modifica con el tratamiento con dapsona. Se ha demostrado que la enteropatía es gluten dependiente y mejora con dieta libre de gluten.

En la mayoría de los pacientes las lesiones en piel mejoran con la dieta libre de gluten y los requerimientos diarios de dapsona son menores en pacientes que siguen una dieta



Figura 1. Distribución característica de las lesiones en un patrón herpetiforme con predominio de lesiones costrosas (Fotografía cortesía Dr. Orlando Dueñas Fajardo)



Figura 2. Acercamiento de las lesiones con evidencia de las lesiones ampollas (Fotografía cortesía Dr. Orlando Dueñas Fajardo).

rigurosa que en los que no. Además, el depósito cutáneo de Ig A disminuye e incluso desaparece con una adherencia a largo plazo de una dieta libre de gluten y reaparecen si el gluten es reintroducido en la dieta; esto implica al gluten en el depósito de Ig A en el tejido como se explicó antes.

No es clara la relación causa/efecto entre la ingestión de gluten y la presencia de Ig A granular y la inflamación clínica de la piel. Además, no se sabe si las alteraciones intestinales son esenciales para el desarrollo de la enfermedad en piel o si la enfermedad en piel y la alteración intestinal simplemente mejoran bajo la influencia de la restricción al gluten.

Patologías asociadas

Como la DH se asocia fuertemente al genotipo HLA-B8/DR3/DQw2 se puede esperar que existan otras enfermedades asociadas a este genotipo que se deberían evaluar de manera independiente o bien que se presenten enfermedades como consecuencia de la enfermedad, como es el caso del linfoma.⁶

Un aumento de la incidencia de malignidad, en especial linfoma, se ha reportado en DH. Se ha hablado de un riesgo

relativo de 2,38 en particular en pacientes con una ingesta normal de gluten. Parece ser que el linfoma representa un efecto adverso al gluten en individuos genéticamente susceptibles con anomalías inmunológicas asociadas con enteropatía sensible al gluten predispuestos al desarrollo de linfomas.¹⁴

Una gran variedad de enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo -como enfermedad de Addison, artritis reumatoidea, colitis ulcerativa, fenómeno de Raynaud, diabetes mellitus, atopía, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, vitiligo, alopecia areata y dermatomiositis- se han reportado asociadas con DH. Esto se debe probablemente a la coexistencia de enfermedades autoinmunes con una base genética y no parece tener un significado patogénico.¹¹ Las deficiencias del factor intrínseco pueden llevar a deficiencias de vitamina B12 y por lo tanto a anemia perniciosa, la cual se ve en cerca del 7% de los pacientes con DH.¹⁴ También se ha descrito la asociación entre liquen plano pilaris con DH.¹⁵

Histopatología

La primera descripción histopatológica la hizo Gilchrist en 1890. En el período inflamatorio inicial se ven acúmulos de neutrófilos en las papilas dérmicas, asociados con un infiltrado linfocitario perivascular que contiene un número importante de células B, un número relativamente importante de eosinófilos y fibrina.^{1,8-12} Con el infiltrado progresivo de los neutrófilos en las papilas hay formación de microabscesos y fibrina llevando a la creación de ampollas multiloculares. La coalescencia de los microabscesos puede producir vesículas tensas que son más difíciles de diferenciar del penfigoide ampolloso (figura 3), el cual es el principal diagnóstico diferencial pues ambos producen vesículas en la unión dermo-epidérmica. Los neutrófilos son predominantes en la DH y los eosinófilos en el penfigoide ampolloso; por esto es importante enfatizar en la clara superioridad de los métodos inmunopatológicos en el diagnóstico de las enfermedades ampollas.

En ocasiones es difícil e incluso imposible diferenciar las lesiones tempranas de DH de la enfermedad lineal por Ig A, el LES ampolloso, el penfigoide ampolloso o la epidermolisis ampollasa adquirida en su forma neutrofilica. Las lesiones antiguas son difíciles de diferenciar de otras erupciones ampollas subepidérmicas como penfigoide ampolloso, eritema multiforme, erupción ampollasa a drogas y herpes gestacionis.

La escogencia del sitio de la biopsia es muy importante para obtener la mayor información posible. Se deben tomar de vesículas pequeñas y de piel eritematosa pues el eritema de la piel generalmente se asocia a microvesículas con infiltrado de neutrófilos en la dermis papilar.

Inmunopatología. Más del 85% de los pacientes con DH presentan en la inmunofluorescencia directa (IFD) un depósito granular de Ig A en la dermis papilar y un poco más del 10% muestran depósitos en localización papilar y no papilar. Se pueden ver diferentes patrones granulares en las biopsias de un mismo paciente pero este patrón nunca va a tener una disposición homogénea ya que puede haber un patrón granular papilar, granular continuo y fibrilar, con una fuerte asociación con las microfibrillas de elastina (figura 4).¹⁶

A pesar de que el depósito de complemento y otras inmunoglobulinas pueden tener un papel en la patogénesis de la DH, su presencia en ausencia de Ig A no hace el diagnóstico de DH. Para el estudio inmunopatológico se recomienda tomar la biopsia de piel no lesionada. Además, se ha visto que sitios muy distantes muestran disminución de la cantidad de Ig A. Algunos estudios han mostrado que 3 a 5 mm cerca de una lesión activa siempre presenta depósitos granulares de Ig A.

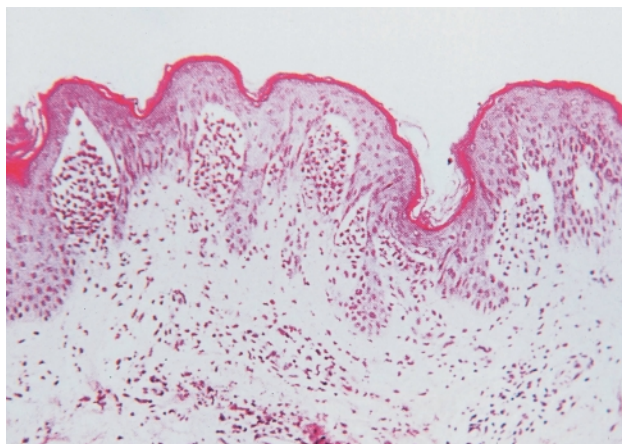


Figura 3. Ampollamiento subepidérmico característico con presencia de abscesos neutrofilicos.

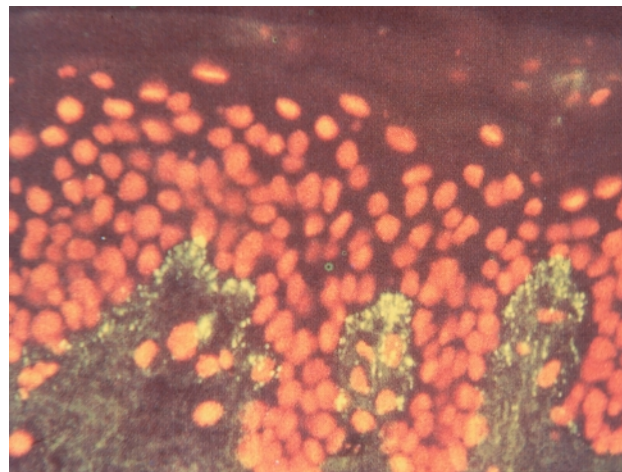


Figura 4. Patrón granular de IgA característico de la enfermedad en estudio de inmunofluorescencia.

El depósito granular de Ig A en la dermis papilar es el mejor criterio para el diagnóstico de DH el cual no puede hacerse con certeza sin este hallazgo. La causa más común de DH con Ig A negativa es un diagnóstico erróneo. Se han hecho esfuerzos para definir el origen de la Ig A y se ha visto que el infiltrado predominante es de tipo Ig A1 la cual es sintetizada por plasmocitos no intestinales; sin embargo, algunos autores han mostrado Ig A1 dimérica en el tejido pero al parecer el antisuero contra la cadena J tiene reacción cruzada con la cadena α de la Ig A. El componente secretor no ha podido ser identificado en la Ig A cutánea lo que sugiere que esta inmunoglobulina no es de origen intestinal y no se reabsorbe por defectos de la barrera mucosa.¹⁶

Diagnóstico diferencial

Cuando se ven las ampollas el diagnóstico diferencial se plantea principalmente con pénfigo, penfigoide y eritema multiforme. El compromiso de mucosas se ve frecuentemente en pénfigo y la escasa curación de las erosiones en DH, el nivel histológico de la ampolla y los patrones de IFD ayudan a hacer el diagnóstico.

Uno de los problemas diagnósticos se presentan con el eritema multiforme (EM). Este último es una condición episódica de corta duración que rara vez va más allá de 14 días. A pesar de que las dos presentan ampollas subepidérmicas, la DH tiene un marcado infiltrado celular que no se ve en EM. En el EM las ampollas contienen fibrina y la epidermis suprayacente muestra necrosis y edema, además se ve destrucción de la membrana basal y degeneración de la capa basal.

Generalmente la morfología, distribución y simetría de la erupción sugiere el diagnóstico correcto con excepción del LES ampolloso el cual es imposible de diferenciar clínica e histológicamente de la DH, por lo cual es indispensable realizar test de IFD, en el lupus se ven depósitos de Ig G y ocasionalmente de Ig M e Ig A; además, estos pacientes presentan los criterios de la ARA que hacen el diagnóstico de su enfermedad de base.^{2,13}

Tratamiento

La dapsona (DDS) es el medicamento de elección para el tratamiento de la DH y es la única droga aprobada por la FDA para uso de esta enfermedad. El prurito y las lesiones en piel se mejoran en 24 a 48 horas de haber iniciado el tratamiento y recurren en el mismo tiempo después de haberlo discontinuado.

Este medicamento no altera el depósito de Ig A, los niveles de anticuerpos en suero o la enteropatía sensible al gluten. Al parecer, su efecto es por prevención de las lesiones inflamatorias en piel y es muy conocido su efecto benéfico en otras dermatosis neutrofílicas. Parte de su mecanismo

de acción se relaciona con el efecto sobre la función de los neutrófilos ya que bloquea la liberación de potenciales quimioattractantes secundarios como son los leucotrienos, pero además tiene un efecto importante en la quimiotaxis. La ingesta de indometacina en la dermatitis herpetiforme también puede relacionarse por un efecto en los neutrófilos estimulando la producción de leucotrienos.

Se ha hablado del efecto inhibitorio de la dapsona en la actividad enzimática lisosomal de los neutrófilos, inhibiendo la generación de radicales libres de oxígeno y la liberación de la histamina de los mastocitos mediada por los granulocitos. Además, tiene un efecto adicional disminuyendo el depósito de C3 y, por lo tanto, la activación del complemento aunque esto es discutido.¹

La dosis inicial es de 100 a 150 mg/día hasta el control de los síntomas, pero algunos pacientes pueden requerir hasta 300 a 400 mg/día. La terapia de mantenimiento se hace teniendo en cuenta la supresión de los síntomas, con dosis generalmente de 100 a 200 mg/día pero en ocasiones sólo se requieren 25 mg/semana. La aparición de lesiones ocasionales (2 a 3 por semana) no es indicación de aumento de la dosis.

Se deben vigilar los efectos secundarios de la dapsona tales como: hemólisis (intensa en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa), metahemoglobinemia, hepatitis tóxica, ictericia colestática, hipoalbuminemia, neuropatía (tanto sensitiva como motora), síntomas psiquiátricos (psicosis maniaco-depresivas, irritabilidad e insomnio). En raras ocasiones se desarrolla un síndrome de mononucleosis infecciosa con fiebre y adenopatías. También se han descrito casos de agranulocitosis y de reacciones cutáneas idiosincrásicas (dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, eritema nodoso y urticaria). Como la DH afecta mujeres en edad fértil es importante tener en cuenta la posible teratogénesis de la dapsona. Los datos existentes no son concluyentes pero sugieren que no hay peligro durante el embarazo; sin embargo, se recomienda estricta dieta libre de gluten preferiblemente doce meses antes de la concepción buscando eliminar la necesidad de administrar dapsona durante el embarazo. Si no hay éxito la paciente debe participar en la decisión posterior en cuyo caso se debe estimular dietas sin gluten y administrar la mínima posología de dapsona para controlar los síntomas más graves. La dapsona pasa a leche y produce anemia hemolítica en los lactantes, por lo cual se desaconseja la lactancia en las madres que la ingieren.

La mejor forma de tratar los efectos secundarios graves y las complicaciones del tratamiento con dapsona consiste en interrumpir su administración y optar por un tratamiento con sufapiridina, dieta sin gluten o ambas cosas. La estricta adherencia a la dieta disminuye los requerimientos de dapsona en la mayoría de los pacientes en un 60 a 70%, en 2 a 3 semanas.

La sulfapiridina se usa en dosis de 1 a 4 g/día pero por lo general no controla por completo los síntomas y el efecto secundario más importante es la nefrolitiasis, en especial si se asocia con otra sulfá, el riesgo se minimiza con adecuada ingesta de líquidos y alcalinización de la orina.

Se han reportado casos aislados de tratamiento con colchicina, colestestamina, piribenzamina, ácido nicotínico y cromolín sódico en pacientes con intolerancia a la dapsona. Los corticoides tópicos de alta potencia no se recomiendan como tratamiento único pero son buenos coadyuvantes en el tratamiento con dapsona.

La dieta libre de gluten puede mejorar completamente los síntomas pero no es curativa. En niños es el tratamiento de elección y se ha visto que en aproximadamente 11 meses presentan remisión completa de los síntomas a diferencia de los adultos que se controlan en unos 2 años. El tratamiento mejora las alteraciones intestinales en 100% de los pacientes y las alteraciones cutáneas en 82%.^{2, 17}

Se recomienda la instauración progresiva de la dieta iniciando por la eliminación regular de todos los productos de panadería y en las visitas posteriores se eliminan productos como centeno, arroz, cebada, trigo y avena. Con este régimen la respuesta generalmente es excelente; si los pacientes no responden entonces se procede a eliminar de la dieta todos los pequeños ingredientes que contienen estos productos. También se ha planteado una dieta elemental en estos pacientes que contiene amino-ácidos libres, polisacáridos de cadena corta y pocas cantidades de triglicéridos con mejoría importante de los síntomas de piel en pocas semanas pero los pacientes la toleran difícilmente por largos períodos.¹⁸

Debido a que el yodo inorgánico exagera los síntomas se les debe recomendar a los pacientes que eviten el consumo excesivo de vitaminas y comida de mar. En algunos pacientes se ha reportado exacerbación de la enfermedad con el reemplazo tiroideo.

En conclusión, se considera que la forma más segura y adecuada de tratamiento es iniciando el control de los síntomas con dapsona y la introducción gradual de una dieta libre de gluten la cual debe mantenerse en la medida en que sea posible.

Summary

Herpetiform dermatitis. Herpetiform dermatitis is an autoimmune ampollae disease characterized by an pruriginous papulovesicular eruption associated with IgA granular dermal papillary deposits which are detected by DIF. This skin disease has relation to non symptomatic gluten sensible intestinal illness. Microscopical examination show microabscess with many neutrophilous, eosinophilous in

dermis papillae and lymphocyte T, neutrophilous, eosinophilous infiltration. Disease pathogenesis is not known and is considered type IgA complex illness. The effective treatment is done with dapsona and a free gluten diet.

Key words: Herpetiform dermatitis, granular Ig A, dapsona, subepidermic bulles.

Referencias

1. Provost TT, Weston WL. Bullous diseases. Mosby-Year Book, 1993
2. Rabinowitz LG, Esterly N. Inflammatory bullous diseases in children. *Dermatol Clin* 1993; 11(3):565-81.
3. Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 134:394-8.
4. Smith EP, Zone J. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. *Dermatol Clin* 1993; 11 (3): 511-26.
5. Beutner EH, Baughman RD, Austin BM, Plunket RW, Binder WL. A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial antibodies but negative direct immunofluorescent findings. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(2 pt 2):329-32.
6. Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tunderman L, Reunala T, et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113(1):133-6.
7. Rose C, Dieterich W, Broker E-V, Schuppan D, Zillikens D. Circulating autoantibodies to tissue transglutaminase differentiate patients with dermatitis herpetiformis from those with linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(6):957-61.
8. Amerio P, Verdolini R, Grangiaco M Expression of eotaxina, interleukin 13 and tumour necrosis factor- α in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2000; 143:974-8.
9. Airula K, Vaalamo M, Reunala T, Saarialho-Kere UK. Enhanced expression of interstitial collagenase, stromelysin-1, and urokinase plasminogen activator in lesions of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1995; 105(2):184-9
10. Lahteenoja H, Irjala K, Viander M, Vainio E, Toivanen A, Syrjanen S. Oral mucosa is frequently affected in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1988; 134:756-8
11. Reunala T, Collin P. Diseases association with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997; 136:315-8.
12. Woodley DT, Bauer EA, Katz SI. Epidermolysis bullosa and dermatitis herpetiformis. In: Fitzpatrick, Eisen, Wolt, Freedberg, Austen. *Dermatology in general medicine*. (Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana s.a., 4 ed, 1997; 630-67.
13. Pye R. J. Bullous eruptions. In: Rook J, Wilkinson N, et al (eds). *Textbook dermatology*. Philadelphia, Saunders, 5 ed, 1999:1623-73.
14. Setterfield J, Bhogal B, Black MM, McGibbon DH. Dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid: a developing association confirmed by immunoelectronmicroscopy. *Br J Dermatol* 1997; 136:253-6.
15. Isaac M, McNeely C. Dermatitis herpetiformis associated with lichen planopilaris. *J Am Dermatol* 1995; 33 (6): 1050-1.
16. Zone JJ, Meyer LJ, Petersen MJ. Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in Dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996; 132:912-8.
17. Reunala T, Blomqvist K, Tarpila S, Halme H, Kangas K. Gluten-free diet in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1977; 97: 473.
18. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JM, Fly L. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994; 131:541-8.