
Dermatitis Herpetiforme. Revisión

M.^a NICOLÁS PLAYÁN

Cátedra de Dermatología. Hospital del Mar.
Universitat Autònoma de Barcelona.

DEFINICION

Reconocida actualmente su base genética, bien conocida, clínica e histológicamente, la Dermatitis Herpetiforme (DH) se define como una enfermedad familiar hereditaria crónica ampollosa y pruriginosa, con evidente influencia étnica. Es más propia de caucásianos, y prevalece sobre todo en escandinavos y anglosajones. La clínica de la enfermedad se caracteriza por intenso prurito, lesiones pápulo-vesiculares en la forma típica, que se distribuyen sobre todo en las superficies de extensión de los codos, muslos (Fig. 1), rodillas, en la cabeza y nalgas, y raramente afecta a mucosas. Debido a la variedad de lesiones clínicas que puede presentar, el diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con: Eritema Multiforme, Herpes Gestationes, Pénfigo Bulloso, Dermatitis Acantolítica Transitoria, Escabies, Picadura de Insecto y sobre todo con la Dermatitis IgA lineal. La biopsia de una lesión temprana es característica pero no específica de la enfermedad (Fig. 2 y 3), ya que se pueden ver lesiones similares en otras dermatosis como: Pénfigo Ampolloso, IgA lineal y Lupus Eritematoso Sistémico. Por ello la inmunofluorescencia de las lesiones de la piel, es la técnica de elección para el diagnóstico de la DH, ya que pone en evidencia la mayoría de veces, depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas (Fig. 4). Sin embargo estos depósitos pueden faltar debido a que parece que la IgA puede ser destruida por los neutrófi-

los presentes en la lesión. Estos depósitos también se encuentran en la piel perilesional y en la piel no afectada. Estos pacientes presentan también lesiones en la mucosa intestinal, provocada por una enteropatía por sensibilidad al gluten muchas veces asintomática. Además pueden presentar con más frecuencia que la población general, otras alteraciones como atrofia gástrica, gastritis hipoclorhídrica, y alteraciones del tiroides, incluso cáncer de tiroides y un aumento en general en la incidencia de malignidad (1-2). Presentan también una predisposición aumentada a padecer otras enfermedades autoinmunes.

HISTORIA

La identificación de la Dermatitis Herpetiforme, como una entidad diferenciada de otros procesos ampollosos y pruriginosos, ha surgido de los estudios realizados a lo largo de los años. Fue *Louis Dhuring* en el año 1884, el primero en describir los rasgos clínicos de la enfermedad y la denominó Dermatitis Herpetiforme, agrupando a una serie de procesos que presentaban características clínicas semejantes, por cuanto en su inicio esta entidad englobaba otras enfermedades distintas como el Pénfigo Ampolloso (3). Cuatro años más tarde *Brocq* describió también un grupo de enfermos que presentaban alteraciones de piel semejantes y

llamó a la afectación Dermatitis Polimorfa Pruriginosa (4). El estudio de las características clínicas y evolutivas de la enfermedad llevó a que Dhuring perfeccionara la uniformidad patológica del grupo excluyendo pacientes de enfermedades parecidas.

El primer avance en el tratamiento de la Dermatitis Herpetiforme surgió de los estudios de *Costello*, en 1940 que demostró la eficacia de la sulfapiridina en la resolución de la enfermedad (4).

Entre 1960 y 1963, se obtienen los primeros datos histológicos; *Pierard y Whimster*, *Mac Vicar* y *colaboradores* encontraron que las lesiones cutáneas de la Dermatitis Herpetiforme, se caracterizaban por microabscesos neutrofílicos en las papilas dérmicas (5-6). Entre 1967 y 1969 el hallazgo de depósitos granulares de inmunoglobulinas (Ig.) en las papilas dérmicas por *Cormane* (4) y la identificación de la IgA, como la Ig. más frecuente por *van der Mer*, dan un avance importante desde el punto de vista del diagnóstico (7).

La comprensión de la patogenia empezó a ser posible cuando *Mark y cols.* en 1966 observaron que pacientes con DH presentan también con frecuencia enfermedad gastrointestinal (8). *Más tarde Fry y cols.* por un lado y *Shuster y cols.* por otro, caracterizan las alteraciones intestinales como una enteropatía por sen-

sibilidad al gluten (9). *En 1973 Fry y cols.* demuestran que una dieta libre de gluten revierte las alteraciones intestinales y normaliza la piel afectada (10). Todos estos hallazgos concluyen en la hipótesis de que tanto el gluten como la enteropatía intervienen directamente en la patogénesis de la Dermatitis Herpetiforme.

DH, UNA ENFERMEDAD FAMILIAR

La posibilidad de que la DH fuera una enfermedad genética se ha ido performando a lo largo de muchos años. En un principio había bastante escepticismo al respecto, y los pocos casos publicados al inicio sobre familiares afectados, pasaron inadvertidos (11). Desde que *Mark y cols.* (8) en 1966 relacionaron la DH con la Enfermedad Celíaca (EC) a partir de las alteraciones del yeyuno en pacientes con DH, enfermedad ya considerada familiar, con un 10-20% de parientes de primer grado afectados, se pensó en aplicar los mismos estudios familiares a la DH. Varios trabajos publicados hacen mención de casos de enfermedad en familias, aunque algunos sin una expresa dedicación al tema (tabla I). *Reunala, Zona y cols.* son los autores cuyos

TABLA I
Número de enfermos de DH y EC en las familias de pacientes con DH
 CLINICS IN DERMATOLOGY 1992; (9)

Series	Países	Número pacientes	Pacientes con familiares afectados		
			Pacientes con DH	Parientes con EC	Total
Pacientes adultos con DH					
Marks et al. 1970	Inglaterra	29	1 (3.4%) ⁹	nk*	nk
Reunala et al. 1976	Finlandia	184	0	4 (2.5%)	4 (2.5%)
Leonard et al. 1982	Inglaterra	109	1 (0.9%)	nk	nk
Buckley et al. 1983	Irlanda	119	nk	nk	8 (6.7%)
Moi, 1984	Suiza Finlandia	123	2 (1.6)	nk	nk
Reunala et al. 1987	EE.UU.	530	24 (4.5%)*	29 (5.5%)	53 (10%)
Meier and Zone, 1987		92	6 (6.5%)	nk	nk
Niños con DH					
Ermacora et al. 1986	Italia	76	0	nk	nk
Karpati et al. 1986	Finlandia	45*	2 (4.4%)*	3 (6.7%)	5 (11%)

(*) No reconocido.

(**) Los dos niños con parientes afectados eran de Finlandia.

(DH) Dermatitis herpetiforme.

(EC) Enfermedad celíaca.

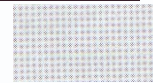


Fig. 1. Lesiones pápulo-vesiculosas, típicas de la dermatitis herpetiforme (DH).

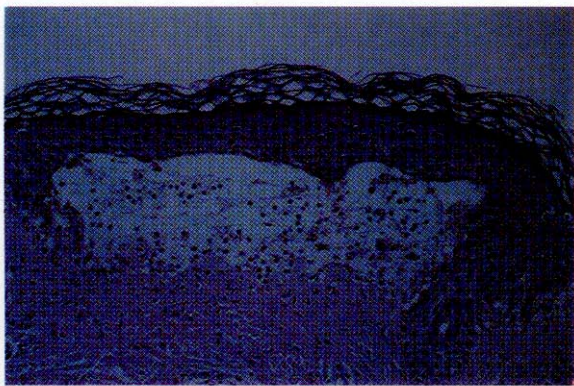


Fig. 2. DH: ampolla subepidérmica (H-alfa-Ex250).

estudios sobre familiares de pacientes con DH son de los más recientes. En sus observaciones se encuentran una afectación en los parientes de primer grado, de un 4,5-6,5%. En las series estudiadas en Finlandia la mitad de los parientes afectados fueron diagnosticados al mismo tiempo que el individuo de referencia, y la otra mitad lo fue después de un seguimiento largo de los afectados de DH, lo que sugiere la importancia de los seguimientos para la detección de la enfermedad. La alta frecuencia de parientes afectados en este grupo, coincide con las frecuencias encontradas en las series estudiadas en Utah por Meyer y Zona (11-12). Esta similitud podría deberse además de a factores demográficos al hecho del origen étnico europeo de la población de Utah y es sabido de la alta prevalencia de los países Europeos respecto a la DH y EC.

También los niños enfermos de DH pueden tener parientes próximos afectados. Kurpati en una serie de 45 niños con DH en Hungría y Finlandia se encon-

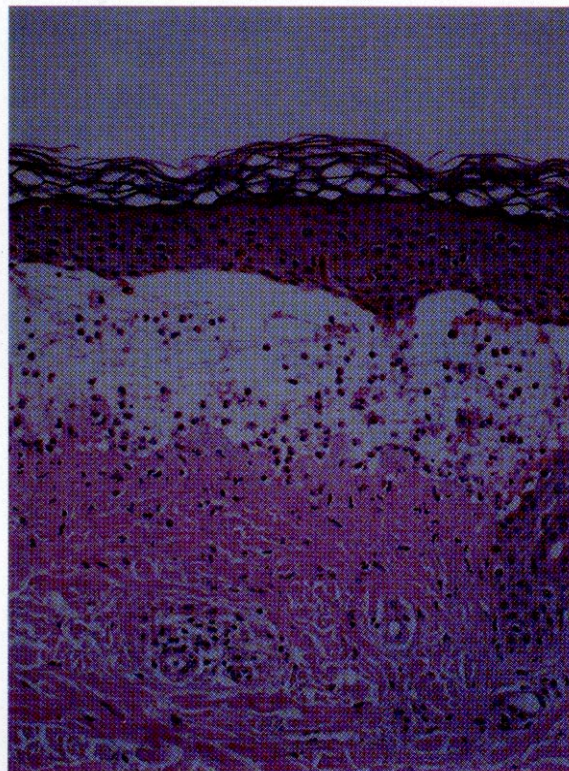


Fig. 3. DH: infiltrado inflamatorio agudo y crónico con abundantes eosinófilos en dermis superficial y en el sen« de la ampolla.

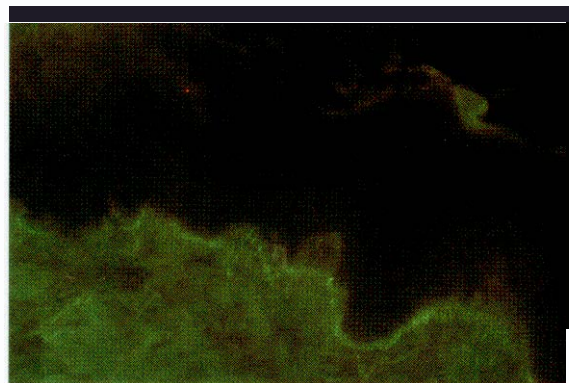


Fig. 4. DH (Inmunofluorescencia): depósito lineal de IgA en la membrana basal (IgAx400)

traron un 4.4% de familiares afectados (11), no así las series estudiadas en Italia por Ermácoray cols. (13). También es interesante mencionar los hallazgos de Kosnay y cols. que comunican la presentación de la enfermedad en dos gemelos homocigotos de 5 años de edad (11). Todas estas comunicaciones

nos muestran que tanto los niños como los adultos que padecen la DH pueden tener familiares de cualquier edad afectados.

Se ha descrito también la DH en gemelos monocigotos (14) y también la existencia en otros gemelos de DH y EC (15). La existencia de monocigotos DH-EC es una fuerte evidencia de la patogenia inmunogenética que comparten ambas enfermedades. Se sabe que respecto a la EC la concordancia de enfermedad entre gemelos monocigóticos es prácticamente del 100%, mientras que en dicigóticos es del 30-40%. En la DH los datos de concordancia para los gemelos dicigóticos no están bien establecidos (16).

En relación a la transmisión de la enfermedad, se ha observado la aparición de EC en familiares de pacientes con DH (tabla 1). *Meyery Zona*, encontraron muchas historias familiares sugestivas de EC, aunque el diagnóstico clínico no fue corroborado con la biopsia del yeyuno (12). En cambio en la serie de familias finlandesas estudiadas por *Reunala y cols.* (11), se encontró una alta frecuencia de pacientes con EC que fueron diagnosticados tanto clínica como histológicamente. *Buckley y cols.* encuentran un 6,7% de casos familiares en una serie de 119 enfermos de DH, no obstante no pudo llegar a diferenciar entre la DH y la

EC de los pacientes (17). Es de destacar la similitud de las frecuencias en la transmisión de ambas enfermedades, encontradas por los distintos autores. *En 1981 Love*, hace un estudio en el que compara la existencia de enfermedad entre los familiares de pacientes con DH y familiares de individuos con EC. En ambos estudios se encontraron personas afectadas con DH y otras que padecían EC, lo que indica que los descendientes de enfermos con DH pueden contraer DH y EC indistintamente (11).

El estudio de la transmisión de enfermedad en 3 familias distintas (tabla II), en las que ambos padres estaban afectados de DH o EC y la forma de la transmisión de la enfermedad, puso en evidencia que lo que se heredaba era la enteropatía por sensibilidad al gluten y que el desarrollo de la enfermedad cutánea sería un fenómeno secundario. Por tanto la existencia de una alteración intestinal (por sensibilidad al gluten) aunque clínicamente inaparente podría ser un prerrequisito imprescindible para el desarrollo de Ac. Anti-IgA, que produciría la enfermedad cutánea (11). El diagnóstico de DH, puede ser más fácil debido a los síntomas cutáneos y a la demostración relativamente fácil de depósitos granulares de IgA.

TABLA II
Transmisión de fas enfermedades en tres familias.
Padres afectados con DH o EC
 CLINICS IN DERMATOLOGY 1992; (9)

Familia	Padre		Madre		Niños afectados		Niños sanos	
	Enfermed. Edad en el Diagnóstico	Biopsia Yeyunal	Enfermed. Edad en el Diagnóstico	Biopsia Yeyunal	Enfermed. Sexo/Edad en el diagnóstico	Biopsia Yeyunal	Hombres Mujeres	Biopsia Yeyunal
1	DH/52	Normal	DH/57	Normal	CD/F/31 *	Atrofia Velloso Subtotal	3M/1F	nd+md
2	DH/42	Atrofia Velloso Subtotal	DH/37	Normal	CD/F/22	Atrofia Velloso Subtotal	1M/1F	Normal Atrofia Velloso Parcial
3	CD/60	Atrofia Velloso Subtotal	CD/67	Atrofia Velloso Subtotal	CD/M/35	Atrofia Velloso Subtotal	2M/1F	nd/md nd

(*) CD, celíaca enfermedad; M, hombre; F, mujer.
 (+) No verificada.

El estudio de la frecuencia de la enfermedad entre padres, hijos y hermanos (tabla III) nos demuestra que la enfermedad se segrega según un patrón de herencia dominante. En estos estudios se halló un 10% de afectados en las familias con DH y un 13% en los que padecían EC. Ello demuestra que ambas enfermedades se

TABLA III
Distribución de DH y EC entre los parientes
próximos en los estudios de 53 familias finlandesas
CLINICS IN DERMATOLOGY 1992; (9)

Relación	Número vivos	Con DH	Con EC	Total
Padres	53	6 (11%)	4 (8%)	10 (19%)
Hermanos	189	18 (10%)	24 (13%)	42 (22%)
Hijos	67	7 (10%)	9 (13%)	16 (24%)
Todos	309	31(10%)	37 (12%)	68 (22%)

El enfermo referencia1 en cada familia padecía una DH.
 Los miembros familiares presentaban unos DH, otros EC.

segregan con parecida frecuencia entre los descendientes de pacientes con DH (II). La razón de que en algunas series de DH se detecten tan pocos familiares afectados puede ser debido a un insuficiente seguimiento de los pacientes, a un escaso conocimiento de la historia de las enfermedades de estos parientes, o bien a otros factores ambientales, como pueden ser diferencias en el consumo de gluten o exposición a virus.

Para comprender la base genética de la DH y su estrecha relación con la EC es necesario entender la forma de herencia de la DH y la importancia de su asociación a los genes del HLA.

IMPORTANCIA DEL HLA EN LA DH

La base genética de la Dermatitis Herpetiforme se encuentra relacionada con la región del Antígeno Mayor de Histocompatibilidad (HLA) colección de genes ubicados en el brazo corto del cromosoma n.º 6. Estos genes codifican dos tipos de moléculas: las de clase 1 y las de clase 2, ambos productos muy importantes en la reacción de reconocimiento inmunológico. Las primeras presentan antígenos procesados a los receptores de las células T citotóxicas (CDS) y se encuentran en casi todas las células nucleadas. Las segundas cuya

distribución celular es mucho más restringida, son reconocidas por las células T helper (CD4).

El encuentro de muchas enfermedades que como la Dermatitis Herpetiforme, están relacionadas con el (HLA) hace pensar en el importante papel que juegan estas moléculas en el desarrollo de ciertas enfermedades, sobre todo las de clase 2, pues algunas parecen predisponer a respuestas inmunológicas aberrantes (16), fuertemente implicadas en las enfermedades autoinmunes.

Los estudios que permitieron establecer la relación de la Dermatitis Herpetiforme y el HLA, se iniciaron a partir de la observación de *Marck en 1966*, de la asociación estadísticamente significativa entre los antígenos de histocompatibilidad y la enteropatía por gluten (8).

En 1972 muchos estudiosos del tema publicaron hallazgos importantes sobre la frecuente presencia de una molécula de clase 1, el *HLA B8* en la dotación genética de los enfermos de DH (18).

Falchuk y cols. la observaron con mucha frecuencia entre los pacientes con dicha enteropatía, un (875%) porcentaje alto en contraste con la baja frecuencia (21,5) encontrada en controles normales. *Stokes* publica hallazgos similares y *Katz y cols.* encuentran que este mismo antígeno estaba presente en un 58% de pacientes versus un 24% en los controles. También se encontró un aumento en la frecuencia de aparición del antígeno *HLA-A1* en los mismos pacientes, pero se vió que era secundario a un fuerte desequilibrio de linaje que existía entre el *HLA A1* y el *HLA B8*. *En 1973 White y cols.* investigando una serie de 35 escoceses afectados de DH, observaron qe se presentaba en un 60% de los pacientes, frente a un 33% en el control de la población normal. Durante el mismo año, *Gebhad y cols.* encuentran un 68% frente a un 30% en los controles sanos. Nuevos trabajos del HLA-aparecen en 1976; *en Inglaterra Seah y cols.* encuentran que el *HLA- B8* aparece con alta frecuencia en estos enfermos respecto a un 26% en los individuos sanos. *Reunala y cols. finlandeses* registran una asociación del 87% en los enfermos de DH y sólo un 17% en el grupo control normal.

Ante todos estos hallazgos, coincidentes en la alta frecuencia de asociación del *HLA B-8* con la DH, parecía bastante claro considerarlo como el marcador genético de la enfermedad, sin embargo no se veía claro su papel en la patogenia de la enfermedad. Los estudios familiares de pacientes con enteropatía por gluten cuestionaron este punto, ya que se encontró este *HLA* en algunos casos asociado al genoma de herma-

nos haploidénticos libres de enfermedad, y contrariamente, individuos afectos de enteropatía por gluten con *HLA B-8* negativo. Todos estos hallazgos pusieron de manifiesto que la presencia de este antígeno, no era suficiente para el desarrollo de la enfermedad; sería pues necesaria la presencia de un factor ambiental o bien la presencia de otra molécula que fuera determinante para desencadenar la enfermedad. Se pensó que este otro antígeno aún desconocido podría estar ligado íntimamente con el *HLA B8* (18).

La búsqueda del gen de la susceptibilidad genética llevó a valorar la posible asociación de los antígenos de clase 2 con la enteropatía sensible al gluten y la DH. En 1976 *Keuning y cols.* muestran una elevación de la frecuencia de aparición del *HLA Dw3* en los pacientes con dicha enteropatía, el 96% de estos pacientes, se encontraron con este antígeno positivo, mientras que el *HLA B-8* aparecía sólo en el 81% de estos enfermos (19). pudo deducirse así que efectivamente entre el antígeno *B8* y el *Dw3* había un desequilibrio de lincaje y por tanto el papel del *HLA-B8* en la enfermedad era secundario. También durante el año 1976 en *Noruega, Solheim y cols.* describen haber encontrado una frecuencia del 79% del antígeno *HLA-B8* en enfermos, mientras que en los controles sanos se presentaba sólo un 25%. Al mismo tiempo usando células tipificadas de hornocigotos describe la asociación entre determinantes del *HLA Dw3* y la DH, ya que éste estaba presente en el 75% de pacientes con DH y *R4* sólo en el 19% de los controles (20). En 1977 los mismos autores corroboran esta asociación con nuevos estudios y describen una asociación entre DH y un antígeno de células B (reconocidas por anti-suero) que estaba codificado dentro de la región del Antígeno de Histocompatibilidad y no se encontró asociado al *HLA Dw3* durante el estudio. Este antígeno de células B presente en un 97% de pacientes con DH y en un 25% del grupo control fue más tarde identificado como *HLA DR3* (21). Durante el mismo año *Katz y cols.* perfeccionan el diagnóstico de DH, cuantificando los depósitos de inmunoglobulinas presentes en la piel. En estas series el 85% de pacientes con depósitos de inmunoglobulinas fueron positivos para *HLA-B8* (22). En 1979 *Thume y cols.* describen también una alta frecuencia (96%) de *HLA DR3* en pacientes de dermatitis herpetiforme, ya que la prevalencia del *HLA B8* fue del 84% (18).

En 1980 *Lawley y cols.* definen los grupos de estudio de una forma más rigurosa separando los pacientes con depósitos de *Ig.A granulares de los depósitos de*

IgA lineares, encontrando en los primeros una prevalencia de *HLA B8* del 88% y sin significación respecto a los segundos pacientes, quedaba pues en evidencia que la Dermatitis Herpetiforme con depósitos granulares era un enfermedad distinta de la que presentaba los depósitos de *Ig. A Lineal* (23).

En 1981 *Pehamberger* corrobora con sus estudios en Austria la asociación del *HLA Dw3* en un 85% con la Dermatitis Herpetiforme presentándose sólo en un 20% en la población control (24).

En 1983 los estudios de *Park y cols.* ponen en evidencia la importancia de la región del *HLA de clase 2*. Observaron que un 93% de afectados de DH son portadores del antígeno *Te 24* comparado con un 26% que se encontraba en la población normal. Este antígeno fue más tarde identificado como un antígeno de clase 2 *HLA DQw2*, un alelo del locus *HLA DQ* (25).

En 1986 la fuerte asociación del *HLA B-8, DR3 y DQw2* en la DH fue confirmada por *Sachs y col.* Se detectó también un aumento de *HLA DR2*, que no fue estadísticamente significativo (18).

En 1989 en *EEUU Hall y col.* comunican haber encontrado también un aumento en la frecuencia del antígeno de clase 2 *HLA DPw1*, pues en estos pacientes coincidía también un aumento de los Ac. Ig A contra varios antígenos, mientras que registraban un descenso en la frecuencia de *DPw2* en los enfermos con DH. Se pudo comprobar que el *DPw1* presentaba un desequilibrio de lincaje con el *HLA DR3 - DQW2* por lo cual se consideró que su asociación era secundaria y por tanto no específica de la DH (26). (tabla IV).

TABLA IV
Frecuencia de las moléculas de HLA clase I y clase II
y alelos del complemento del HLA clase III
EUR J DERMATOL 1993; (3)

	DH	Controles	Riesgo relativo	Referencia
Clase I				
HLA B8	58-88%	17-33%	3-33	(38)*
Clase II				
HLA DR3	80-95%	23-32%	14-84	(38)*
HLA DQw2	93-100%	35-45%	27-infinít	(38)*
HLA DPw1	39-42%	11%	5-6	(18, 19)
Clase III				
HLA	63%	19%	7	41

Actualmente con las nuevas técnicas se van caracterizando a nivel molecular los genes del *HLA DR* y *HLA DQ* envueltos en la patogénesis de la DH. Los alelos del *HLA DQ*; *DQB1*0201* y *DQA1*0501* así como el alelo *DRB1*0301* del *HLA DR*, se consideran implicados. El *DQB1*0201* determina en el suero el marcador *DQw2*, mientras que el *DRB1*0301* determina el *DRw1* (formalmente llamado *DR3*) (27). Estas asociaciones son idénticas a las descritas en pacientes que sólo presentan EC. Una posible explicación para esta similitud podría ser, que existieran alteraciones imperceptibles en la secuencia del DNA de los alelos del HLA en los afectos de DH que determinarían especificidades en las cadenas alfa o beta de las moléculas de tipo 2 para DH o EC. Estos cambios podrían determinar una variación en la proteína expresada, que cambiaría la capacidad funcional de las moléculas del HLA. Una consecuencia de esta alteración, podría resultar en un diferente patrón de enfermedad en los pacientes con DH, comparado con los que presentan únicamente la EC. Utilizando las técnicas de *restricción fragment length polymorphism (RFLP)* y de secuenciación de ADN, se han estudiado los pacientes con DH y EC para detectar posibles variaciones o combinaciones de las cadenas alfa y beta. En la región del *HLA-DQB1* de pacientes que presentaban DH, no se encontró ninguna secuencia especial en el HLA de estos pacientes cuando se comparó con la secuencia del alelo *HLA-DQB1*0201* encontrado en sujetos normales y en pacientes afectos de EC aislada. Estos datos permiten establecer la similitud de los *HLA* asociados tanto a DH como en la EC (1).

La molécula *HLA DQ* es un heterodímero alfa-beta. Puede ser codificada indistintamente por cualquiera de las cadenas alfa-beta del mismo cromosoma (*cis*) o en diferentes cromosomas forma (*trans*). En la población del norte de Europa se ha visto que el *DQw2 (cis)* aparece ligado con el *HLA DR3*, mientras que en el sur de Europa, la forma (*trans*) del *DQw2* aparece ligado en un haplotipo con *DR5*, *DR7* lleva a la conclusión de que la fuerte asociación entre la enfermedad de la DH y la región del MHC, viene expresada sobre todo por la presencia de los alelos *HLA DQw2* en casi todos los pacientes, confirmando que la susceptibilidad genética reside en los genes de la región *HLA DQ*, de fuerte desequilibrio de linaje. Estas moléculas pueden presentarse sin embargo tanto como en el 23-45% de los individuos normales, indi-

cando que sólo una minoría de portadores desarrollan la enfermedad (16). Esto sugiere que otros genes pueden tener protagonismo en la patogénesis de la DH. Lo más probable es la posibilidad de que ambas enfermedades, dependan de dos o más genes independientes que determinarían la evolución a la DH en sujetos portadores del haplotipo asociado *HLA BS-DQw2* que sería el responsable de un estado de inmunorreactividad permanente. La presencia de otro u otros genes podría explicar el porqué sólo algunos individuos desarrollan DH, algunos sólo la EC y otros ambas afectaciones (1).

El concepto de desequilibrio de linaje nos ayuda a comprender, porqué ciertos HLA se presentan conjuntamente con una frecuencia superior a lo esperado entre la población normal, extendiéndose también a los HLA asociados a determinadas enfermedades. En condiciones ideales (población al azar) la frecuencia en que dos moléculas aparecen juntas, viene dada por el producto de los genes individuales. Esto no sucede siempre en la práctica. Ciertas combinaciones se presentan con más frecuencia de lo que cabría esperar al azar. Ello puede deberse a fallos en los mecanismos de recombinación y a mecanismos evolutivos (favorecen la asociación). Estos fenómenos son relativamente frecuentes (28).

En los descendientes de los caucásicos del oeste de Europa, se presenta un haplotipo extenso que transporta los *HLA A1, B8, DR3 y DQw2*, ligados mutuamente (16). La DH, EC y múltiples enfermedades autoinmunes han sido asociadas con este haplotipo (29); no obstante el significado evolutivo de su existencia permanece sin aclararse. En el mismo haplotipo una delección del *gen C4A de clase 3* provoca una parcial deficiencia de C4. Coincidiendo con ésto, Amoroso y col. muestran una frecuencia incrementada del *gen C4A*Q0* en niños italianos con DH (16).

La fuerte asociación de DH y EC con *HLA B-8, DR3 y DQw2* parece tener una razón en la variable incidencia de estas enfermedades en las diferentes poblaciones étnicas. EC y DH son comunes en el oeste y norte de Europa, especialmente en Irlanda del Norte, Escocia, Finlandia y también en los Países Escandinavos, todos ellos conocidos por el alto consumo de cereales y la alta frecuencia de presentación del *HLA B-8 y DR3* en la población general. Por el contrario la DH es una enfermedad rara en el Japón, y el Haplotipo *HLA B-8, DR3 DQw2* es muy poco frecuente (30). La DH y también CD han sido raramente descritas en

negros americanos, entre los cuales hay individuos *HLA DR3* positivos que con frecuencia carecen del *HLA DQw2* debido a fallos en la recombinación. Dos negros americanos con DH analizados para moléculas de clase 2 tenían sin embargo el *HLA DQw2* confirmando la importancia de esta molécula en la patogénesis de la enfermedad (31).

La asociación de la DH y de la EC al *HLA DQ-DR*, parece ser una explicación del porqué estos pacientes pueden con frecuencia contraer enfermedades autoinmunes como la Diabetes Mellitus. En caucasianos, la altísima predisposición genética a la diabetes está asociada con el genotipo *HLA DR4, DQ8* (32). Se sabe del caso de 18 finlandeses con DH y asociación a Diabetes Mellitus. El genotipo *HLA DR3 DQw2*, parece transportar genes susceptibles para ambas enfermedades. Los genes *HLA DQ-DR* han sido implicados en determinar una predisposición general a la enfermedad autoinmune (29).

PATOGENIA

Que la DH y la EC participaban del mismo "background" genético fue ya propuesto en los años 70 por Marks, Reunala y sus cols. A través de las biopsias realizadas a los parientes próximos de pacientes con DH, encontraron una alta frecuencia de EC asintomático. También Meyer y Zona encontraron en sus estudios que los parientes de afectados de DH podían presentar un rash cutáneo y depósitos de IgA. La enteropatía por sensibilidad al gluten es un nexo de unión entre la DH y la EC y los estudios de los HLA en familias confirma la influencia de la base genética en la transmisión de la enteropatía. No obstante no se entiende aún como ocurren exactamente dichas patologías.

Los mecanismos de lesión del epitelio intestinal son desconocidos tanto en lo que se refiere a la enteropatía simple como la asociada a DH, que por otra parte se han visto ser morfológicamente idénticas. Las lesiones no parecen ser consecuencia directa de un efecto tóxico de las proteínas ingeridas (33). Estudios "in vitro" han revelado que el tejido intestinal de pacientes con EC pueden responder a la ingesta de proteínas con un aumento en la producción de IgA y linfoquinas al tiempo que las células epiteliales del intestino expresan el *HLA DR* (34-35). También "in vivo" se ha visto un aumento en la expresión del

HLA DR en el epitelio intestinal, y un incremento de linfocitos algunos activados tanto intra-epiteliales como en la lámina propia en pacientes de EC que ingieren gluten (36-37).

Kati Holm y cols. en 1992 realizan estudios respecto a las alteraciones que presenta el yeyuno de pacientes afectados con CD activa. En el epitelio del intestino normal la densidad de las células T gamma/delta (g/d), es inferior en un 10% a las células T alfa/beta (a/b); sin embargo la proporción de células g/d se ve significativamente incrementada en el epitelio yeyunal de pacientes con enfermedad activa, tanto en la EC como en la enteropatía con DH. En otras enfermedades asociadas con atrofia de las vellosidades, tales como el sprue tropical, la diarrea intratable de la infancia y severas alergias intestinales, la densidad de g/d en el intestino es normal. Este aumento de las células g/d en el epitelio de pacientes de enfermedad activa era independiente del régimen alimentario (38).

Según los mismos autores las células T g/d están también elevadas en el epitelio intestinal de pacientes con enfermedad celíaca latente, incluso antes de que el diagnóstico haya sido realizado y también se encuentra en la DH. En este estudio en el que se investigaban las relaciones entre los factores genéticos, la EC y la distribución de los linfos g/d, se observa que incluso en los individuos sanos se presentaba hasta un 40% de incremento en el n.º de células T g/d en el epitelio de la mucosa yeyunal normal y un 66% presentaban también un aumento de las células T a/b. También advierten que la alta densidad de linfocitos g/d al contrario que los linfocitos a/b está claramente asociada a la presencia de los genes marcadores de la susceptibilidad genética de la enfermedad: *DR, DQA* y *DQB*.

Según estos autores en individuos saludables pero con marcadores de susceptibilidad, en los estudios histológicos rutinarios, deberían incluirse conteo de células T g/d, para la pronta detección de la enfermedad celíaca (38).

Los datos aportados por Mauricio Vecchi y cols., sugieren lo mismo. Refieren que la prevalencia de los linfocitos T g/d encontrados en el yeyuno de pacientes con dermatitis herpetiforme fue del 40%, con una diferencia altamente significativa comparada con los controles. Además estos datos se corroboraban con aquellos encontrados por Halstensen y cols., Spencer y cols., en la enfermedad celíaca. Estos hallazgos sugieren que mecanis-

mos patogénicos similares pueden jugar un papel en determinar las lesiones yeyunales de ambas enfermedades (39).

En el estudio realizado por otros autores se observa también un aumento de los linfos g/d y de los linfos a/b en la lámina propia de pacientes cuya dieta contenía gluten pero no en los que la dieta estaba libre de gluten en los cuales la morfología del intestino había vuelto a la normalidad. Esto hace pensar en el papel de los linfos T alfa y beta en el desarrollo de los cambios morfológicos del intestino en los pacientes con EC, las células T gamma y delta intraepiteliales pueden tener una importancia más primaria en la patogénesis de la enfermedad pero no ser la causa directa de los cambios en el epitelio intestinal. Ello ha sido también considerado por Mauricio Vechi (39). Aunque los mecanismos directos de daño epitelial no se conocen, datos recientes sugieren que las células T activadas pueden participar en el daño intestinal y que citoquinas, específicamente el gamma interferón pueden afectar directamente a la célula epitelial.

Los estudios recientes de Mac Donal y cols., Ward y cols., ponen en evidencia que pacientes con DH y pacientes con EC presentan niveles de receptores de interleukina 2 elevados en sueros (IL 2R). La presencia de este producto en la circulación puede ser consecuencia de la liberación de (IL 2R) durante la activación de las células T. Esto nos muestra de forma indirecta la presencia de células T activadas en pacientes que presentan tanto la EC aislada como la acompañada por DH. En pacientes con DH, esta elevación se registró a pesar de no presentar el enfermo enfermedad cutánea activa, y se vió relacionada con la presencia de Ac. Anti IgA contra antígenos de la dieta, sugiriendo que el origen de la (IL 2R) era la consecuencia de una respuesta inmune mediada por células T, en la mucosa gastrointestinal.

Todo ello sugiere que ingiriendo ciertas proteínas, algunos pacientes, tal vez precedido por un aumento de células Tg/d intraepiteliales, desarrollan una respuesta inmune, resultando una activación de células T, elaboración de citoquinas y daño epitelial con todos los signos y síntomas propios de la EC. Hay que considerar que muchos pacientes con DH, presentan sintomatología mínima, lo que sugiere una respuesta inmune mucho más moderada. Hacen falta más estudios que profundicen sobre todos estos factores citados para llegar al esclarecimiento de la patogenia de la enfermedad intestinal y cutánea en pacientes con DH (1).

BIBLIOGRAFIA

- Hall RP III. Dermatitis Herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 873-881.
- Leonard JN, Tucker WFG, Fry JS. Increased incidence of malignancy in dermatitis herpetiformis. *Br Med J* 1983.
- Duhring LA. Dermatitis Herpetiformis. *JAMA* 1984; 3: 225-229.
- Fitzpatrick TB et al. Dermatitis herpetiformis in *Dermatology in General Medicin*. Edited by McGraw Hill 4d. New York, 1993; 1: 636-641.
- Pierard J, Whimster I. The histological diagnosis of dermatitis herpetiformis, bullous pemphigoid and erythema multiforme. *Br J Dermatol* 1961; 73: 253.
- Mac Vicar DN et al. Dermatitis herpetiformis, erythema multiforme and bullous pemphigoid. A comparative histopathological and histochemical study. *J Invest Dermatol* 1963; 41: 289.
- Van der Meer JB. Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis: an immunofluorescent study. *Br J Dermatol* 1969; 81: 493-503.
- Marks J et al. Small bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966; 2: 1280.
- Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small bowell changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966; 11: 1280-1282.
- Fry L, Seah PP, Riches DJ. Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformes after gluten withdrawal. *Lancet* 1973; 1: 288-291.
- Reunala TL, Koskimies S. Familial Dermatitis Herpetiformis. *Clinics in Dermatology* 1992; 9: 335-339.
- J Meyer J, J Zone J. Familial incidence of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 643-647.
- Ermácora E, Prampolini L, Tribbia G. Long term follow-up of dermatitis herpetiformis in children. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 24-30.
- Marks J, May SB, Roberts DE. Dermatitis herpetiformis in monozygotic twins. *Br J Dermatol* 1971; 84: 417-419.
- Reunala T, Koskimies S, Ilonen J. Dermatitis herpetiformis in identical twins (abstract). *J Invest Dermatol* 1991; 96: 1023.
- Reunala T, Mäki M. Dermatitis herpetiformis: a genetic disease. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 519-526.
- Buckley DB, English J, Malloy W et al. Dermatitis Herpetiformis: review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 477-487.
- Yunis JJ, Razaque Ahmed A. Immunogenetics of Dermatitis Herpetiformis. *Clinics in Dermatology* 1992; 9: 341-346.
- Keuning JJ, Peña AS, van Leeuwen A et al. HLA Dw3 associated with coeliac disease. *Lancet* 1976; 1: 506-507.
- Solheim BG, Ek J, Thune P et al. HLA antigens in dermatitis herpetiformis y enfermedad celíaca. *Tissue Antigens* 1976; 7: 57-59.

21. Solheim BG, Albrechtsen D, Thorsby E et al. Strong association between an HLA-Dw3 associated B cell alloantigen and dermatitis herpetiformis. *Tissue Antigens* 1977; 10: 114.
22. Katz SI, Hertz KC, Regentine N et al. HLA B8 and dermatitis herpetiformis in patients with IgA deposits in skin. *Arch Dermatol* 1977; 113: 155-156.
23. Lawley TJ, Strober W, Yaoita H et al. Small intestinal biopsies and HLA types in dermatitis herpetiformis patients with granular and linear IgA skin biopsies. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 9-12.
24. Pehamberger H, Holubar K, R Mayr W. HLA-DR in dermatitis herpetiformis. *BrJ Dermatol* 1981; 104: 321-324.
25. Park MS, Terasaki PI, Razzaque Ahmed A. The 90% incidence of HLA antigen (Te24) in dermatitis herpetiformis. *Tissue Antigens* 1983; 22: 263-266.
26. Hall RP, Sanders ME, Duquesnoy RJ, Katz SI, Shaw S. Alterations in HLA-DP and HLA-DQ Antigen Frequency in patients with Dermatitis Herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 501-505.
27. Fronck Z, Cheung MM, Hanbury AM, Kagnoff MF. Molecular Analysis of HLA DP and DQ Genes Associated with Dermatitis Herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 799-802.
28. Roitt IM y cols. HLA en Inmunología (versión española de la edición original inglesa de la obra *Immunology* editada por Gower Medical Publishing Ltd., Sucursal en España). Barcelona, 1986.
29. Altmann DM, Sansom D, Marsh SGE. What is the basis for HLA-DQ associations with autoimmune disease? *Immunology Today* 1991; 12,8: 267-270.
30. Hashimoto K, Miki Y, Nishioka K et al. HLA antigens in dermatitis herpetiformis among Japanese. *J Dermatol* 1980; 7: 289-291.
31. Hall RP, Clark RE, Ward FE. Dermatitis herpetiformis in two american blacks: HLA type and clinical characteristic. *JAm Acad Dermatol* 1990; 22: 436-439.
32. Reijonen H, Llonen J, Knip M, Reunala T. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with dermatitis herpetiformis: Evidence for heterogeneity of HLA-associated genes. *Tissue Antigens* 1991; 37: 94-96.
33. Strober W. Intestinal abnormalities. In Katz SI moderator. Dermatitis Herpetiformis: The Skin and the Gut. *Ann Intern Med* 1980; 93: 857-874.
34. Ferguson A, Mac Donald TT, Mc Clure JP, Holden RJ. Cell mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. *Lancet* 1975; 1: 895-897.
35. Falchuk ZM, Strober W. Gluten sensitiv enteropathy: synthesis of anti gliadin antibody in vitro. *Gut* 1974; 15: 947-952.
36. Jenkins D, Goodall A, Scott BB. T-lymphocyte populations in normal and coeliac small intestinal mucosa defined by monoclonal antibodies. *Gut* 1986; 27: 1330-1337.
37. Savilahti E, Reunala T, Maki M. Increase of lymphocytes bearing the gamma/delta T cell receptor in the jejunum of patients with dermatitis herpetiformis. *Gut* 1992; 33: 206-211.
38. Holm K, Maki M, Savilahti E, Lipsanen, Laippala P, Koskimies S. Intraepithelial Gamma Delta T-cell receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease. *Lancet* 1992; 339: 1503.
39. Vecchi M, Crosti L, Berti E, Agape D, Cerri A, Franchis R. Increased Jejunal Intraepithelial Lymphocytes Bearing Gamma/Delta T-Cell Receptor in Dermatitis Herpetiformis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1499-1505.

Correspondencia:

María Nicolás Playán
 Industria, 45, esc. C, 4.º
 08202 Sabadell