

Abordaje diagnóstico y terapéutico actual de la dermatitis herpetiforme

Current Diagnostic and Therapeutic Approach to Dermatitis Herpetiformis

César Jair Ramos Cavazos,¹ Jorge Ocampo Candiani² y Minerva Gómez Flores³

¹ Médico residente de dermatología, Servicio de Dermatología.

² Jefe de enseñanza de posgrado del Servicio de Dermatología.

³ Jefe del Servicio de Dermatología.

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey.

Fecha de aceptación: julio, 2019

RESUMEN

La dermatitis herpetiforme (DH) es una enfermedad ampollosa autoinmune crónica, polimorfa, caracterizada por la presencia de pápulas y vesículas, intensamente pruriginosas, que se distribuyen en superficies de extensión de las extremidades y la región sacra. Se considera que es la manifestación cutánea de una enteropatía sensible al gluten de la dieta, y su asociación con la enfermedad celíaca (EC) se ha demostrado ampliamente. Afecta sobre todo a población con ascendencia escandinava, y en mayor proporción a hombres entre la cuarta y quinta décadas de vida. Su patogénesis consiste en una sumatoria de factores genéticos, perfil inmunológico idiosincrático y la exposición a factores ambientales desencadenantes, donde el más importante es el gluten presente sobre todo en el trigo, la cebada y el centeno. Además de las manifestaciones cutáneas, se acompaña de alteraciones subclínicas de la mucosa intestinal, las cuales se traducen en una amplia sintomatología que incluye distensión abdominal, cólicos, dolor, diarrea y/o estreñimiento. Además de la EC, se asocia a hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, vitiligo y alopecia areata. El diagnóstico se establece uniendo datos clínicos con hallazgos de histopatología, serología y de inmunofluorescencia directa (IFD), esta última considerada el estándar de oro para DH. El abordaje terapéutico actual se orienta a la combinación temprana del uso de dapsona como inductor de la remisión de la enfermedad y la dieta libre de gluten (DLG) como terapia de mantenimiento. Asimismo, la DH es una enfermedad que requiere manejo interdisciplinario y seguimiento por las áreas de dermatología y nutrición clínica.

PALABRAS CLAVE: dermatitis herpetiforme, enfermedad celíaca, gluten, inmunofluorescencia directa, dapsona.

ABSTRACT

Dermatitis herpetiformis (DH) is a polymorphic, blistering and chronic autoimmune disease, characterized by the presence of intensely pruritic papules and vesicles, which are distributed on limb extension surfaces and sacral region. It is considered the cutaneous manifestation of a gluten-sensitive enteropathy and its association with celiac disease (CD) has been widely demonstrated. It mainly affects the population with Scandinavian ethnicity, affecting to a greater extent men of the fourth and fifth decade of life. Its pathogenesis consists of a sum of genetic factors, idiosyncratic immune profile and exposure to environmental triggers, the most important being the gluten present mainly in wheat, barley and rye. In addition to the cutaneous manifestations, it is accompanied by subclinical alterations of the intestinal mucosa, which result in a wide symptomatology that includes abdominal distension, colic, pain, diarrhea and/or constipation. In addition to celiac disease, it is associated with hypothyroidism, type 1 diabetes mellitus, pernicious anemia, Addison's disease, vitiligo and alopecia areata. The diagnosis is established by linking clinical data with findings of histopathology, serology and direct immunofluorescence (IFD); the latter considered the gold standard for DH. The current therapeutic approach is aimed to the early combination of dapsona as an inducer of remission and gluten-free diet (DLG) as maintenance therapy. Likewise, DH is a disease that requires interdisciplinary management and monitoring by dermatology and clinical nutrition.

KEYWORDS: dermatitis herpetiformis, celiac disease, gluten, direct immunofluorescence, dapsona.

CORRESPONDENCIA

Minerva Gómez Flores ■ minervagomezmx@yahoo.com.mx ■ Teléfono: +52 81 83891111

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Av. Francisco I. Madero s/n, Mitras Centro, C.P. 64640 Monterrey, Nuevo León, Mexico

Introducción

La dermatitis herpetiforme (DH) fue descrita inicialmente en 1884 por el dermatólogo Louis Duhring, quien la incluyó junto al pénfigo y el penfigoide en el grupo de enfermedades ampollosas.¹ En 1888 Brocq describió un síndrome con lesiones dermatológicas similares, al que llamó “dermatitis polimórfica pruriginosa”, sin embargo, después de examinar lo previamente reportado por Duhring, concluyó que se trataba de la misma patología, ahora llamada enfermedad de Duhring-Brocq, término utilizado como sinónimo de DH.¹

La asociación entre la enfermedad celíaca (EC), una enteropatía sensible al gluten, y la DH ha sido descrita por múltiples autores,² lo cual llevó posteriormente a que la dieta libre de gluten (DLG) sea un componente clave en el tratamiento.³

La DH se describe como una enfermedad ampollar autoinmune crónica, polimorfa, caracterizada por la presencia de pápulas y vesículas, intensamente pruriginosas, que se distribuyen en superficies de extensión de las extremidades y la región sacra.⁴ La EC es una manifestación gastrointestinal de la misma etiología, caracterizada por atrofia de la mucosa intestinal secundaria a la exposición al gluten de la dieta. Los pacientes con DH rara vez tienen síntomas gastrointestinales, pero generalmente presentan algún grado de atrofia vellosa intestinal, la mayoría subclínica.⁵

Ambas condiciones son mediadas por autoanticuerpos de tipo inmunoglobulina A (IgA). La transglutaminasa tisular (TGT) es el autoantígeno principal en la EC, y la transglutaminasa epidérmica es el autoantígeno más estrechamente ligado a la DH.⁶

Para el diagnóstico de la DH se cuenta con hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunológicos. La inmunofluorescencia directa de piel no afectada constituye el estándar de oro para establecer el diagnóstico definitivo.⁴

La dieta libre de gluten (DLG) es la piedra angular del tratamiento. Ésta produce disminución importante de los síntomas gastrointestinales de manera casi inmediata, pero los hallazgos dermatológicos responden lentamente, motivo por el cual se utiliza de forma concomitante la dapsona para disminuir las manifestaciones cutáneas, y los esteroides tópicos para disminuir el prurito característico.⁷

Marco histórico

Después de la descripción de la enfermedad, desde principios del siglo xx a la fecha se han hecho descubrimientos importantes que permitieron un mayor entendimiento de la misma. En 1940 Costello demostró la eficacia del

uso de las sulfas en el tratamiento.⁸ En la década de 1950, Pierard describió la presencia de depósitos de neutrófilos y eosinófilos en las papilas dérmicas.⁸ Poco después de la descripción de la asociación de la DH con la enteropatía sensible al gluten, Cormane y colaboradores descubrieron el depósito de inmunorreactivos en la piel de los pacientes con DH por inmunofluorescencia directa (IFD), sugiriendo un mecanismo inmunológico en la fisiopatogenia de la enfermedad, lo cual es apoyado por estudios de referencia que revelan el depósito granular de inmunoglobulinas en la piel⁹ y que constituyó un avance importante en el entendimiento y diferenciación de la enfermedad por IgA lineal.¹⁰

En 1978 Strober y Katz dilucidaron la asociación entre el haplotipo del complejo mayor de histocompatibilidad HLA B8/DR3 con EC y DH. En 1987 Kumar y colaboradores describieron por primera vez la presencia de anticuerpos antiendomiso en ambas patologías.¹¹ En 1999 Dietrich identificó anticuerpos contra la transglutaminasa tisular (TGT) en el suero de pacientes con DH, y en 2002 Sardy y colaboradores demostraron que un isotipo de la transglutaminasa epidérmica (TGT) es el autoantígeno dominante de la DH.^{12,13} Finalmente, Zone y colaboradores replicaron la inmunopatología de la DH al transferir anticuerpos anti-transglutaminasa epidérmica de humanos y caprinos a injertos de piel humana en ratones, lo cual produce un depósito granular de IgA en la dermis papilar y que correlaciona con la fisiopatología de la enfermedad.¹⁴

Epidemiología

La mayoría de los estudios epidemiológicos disponibles en la literatura se enfocan en población del norte de Europa y Estados Unidos, en quienes la enfermedad es más frecuente.⁶ La prevalencia varía de 1.2 a 39.2 por 100 mil, y la incidencia de 0.4 a 2.6 por 100 mil al año en países europeos, con índices comparables en Estados Unidos.^{6,15-17} La incidencia es menor en otros grupos raciales, con poca información acerca de la incidencia y prevalencia en población latina.⁶

La prevalencia de la enfermedad es mayor en hombres, con un radio de proporción mujer-hombre de 1.5:1 a 2:1,¹⁷ algo que contrasta con la relación contraria en pacientes con enfermedad celíaca, donde las mujeres son más afectadas que los hombres, con radios de proporción hombre-mujer de 2:1 a 4:1.^{18,19}

La mayoría de los casos reportan el primer síntoma de la enfermedad entre la primavera y el final del verano, pero se desconoce si esto tiene una relación con la patogénesis de la enfermedad.^{6,17} Se describe que la edad promedio para el diagnóstico es entre la cuarta y quinta décadas

de vida, con casos reportados desde la infancia hasta la edad geriátrica.^{10,17} La epidemiología de la enfermedad se resume en la tabla 1.

Patogénesis

Consiste en una sumatoria de factores genéticos, perfil inmunológico idiosincrático y la exposición a factores ambientales desencadenantes (figura 1).

Factores genéticos

La búsqueda de un factor intrínseco que pudiera explicar la fisiopatología de la enfermedad se basa en estudios en gemelos monocigotos que presentan enteropatía sensible al gluten (ESG), enfermedad celíaca (EC) y/o ambas entidades,^{20,21} y que permite entender la estrecha relación entre estas dos.

Los haplotipos alélicos HLA DQ2 y HLA DQ8 son la base genética de la enfermedad, ya que la presencia de ambos alelos representa una sensibilidad cercana a 100% para el desarrollo de la enfermedad, y la ausencia de los mismos prácticamente excluye el desarrollo y/o diagnóstico de DH y EC.^{7,10} Además de estos alelos, existen otros factores genéticos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad, como la región telomérica del cromosoma 10 (10q26.12-pter) y el cromosoma 8 (8q22.2-q24.21).²²

Factores desencadenantes

El principal factor precipitante de la EC y la DH es la exposición al gluten. Ésta es una proteína compuesta por dos péptidos principales: la prolamina (gliadina, en el trigo) y la glutenina, la primera está relacionada con la etiopatogenia de ambas enfermedades.⁷ En función de sus subcomponentes y peso molecular, el análisis electroforético permitió clasificar la gliadina en cuatro grupos: α , β , δ y γ , donde el grupo α y su extremo N-terminal son los relacionados con enfermedad intestinal e inmunorreactividad.⁷

Las principales fuentes de gluten en la dieta son el trigo, la cebada y el centeno; siendo el arroz, el maíz, el trigo sarraceno, la quinua, el amaranto, el sorgo, la soya y el girasol alimentos libres del mismo.²³ A pesar de las discretas variaciones peptídicas del gluten de los cereales mencionados, las prolaminas del trigo, la avena, la cebada y el centeno tienen una reactividad cruzada inmunológica, lo que refleja su origen común.²³

La aplicación tópica o intradérmica del gluten no es suficiente para desencadenar el cuadro clínico dermatológico, lo que demuestra que el desarrollo de la enfermedad depende de la exposición de la mucosa intestinal al gluten,²⁴ donde el intestino delgado es la porción del tubo digestivo que permite la primera exposición de dicha

Tabla 1. Características epidemiológicas de la dermatitis herpetiforme.

| EPIDEMIOLOGÍA | |
|----------------------|---|
| Ubicación geográfica | Norte de Europa, Norteamérica |
| Predominio racial | Caucásico, menos frecuente en latinos, asiáticos y afroamericanos |
| Predilección de sexo | Mayor en hombres, 1.5:1 a 2:1 |
| Edad de inicio | 30-40 años |
| Estacionalidad | Primavera-verano |

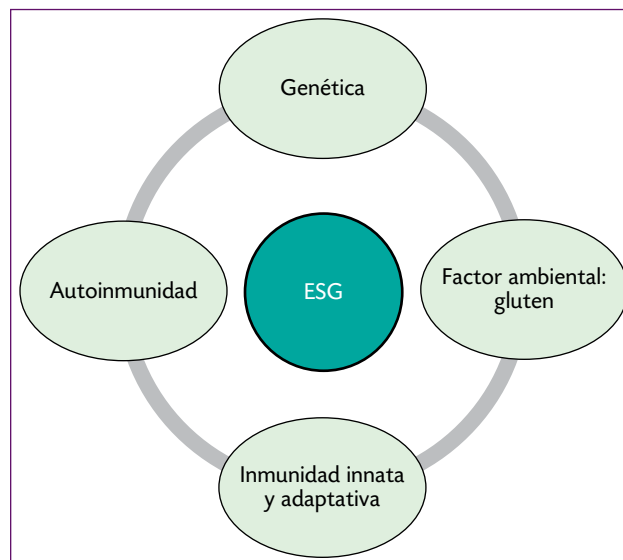


Figura 1. Fisiopatología de la enteropatía sensible al gluten. Representación esquemática de la fisiopatología de la enteropatía sensible al gluten (ESG) y que incluye tanto la enfermedad celíaca como la dermatitis herpetiforme.

proteína con el sistema inmunológico.²³ Las prolaminas tienen una digestión incompleta, o deaminación, en el intestino delgado mediada por la transglutaminasa tisular (TGT), lo que produce derivados peptídicos cuyo potencial inmunogénico es constante para el extremo N-terminal del grupo α proteico, conformado por 33 aminoácidos resistentes a la digestión que atraviesan la barrera epitelial y finalmente llegan a las células presentadoras de antígeno de la lámina propia, iniciando así la respuesta inmunológica innata y adaptativa.²⁵ Por ello la TGT juega un papel central en el desarrollo y perpetuación del proceso inflamatorio en la enteropatía sensible al gluten (ESG).²⁵⁻²⁷

Sistema inmunológico

Tras la absorción de la gliadina a través de la lámina propia, los residuos de glutamina de la misma se unen de forma covalente a los residuos de lisina de la TGT, y de esta

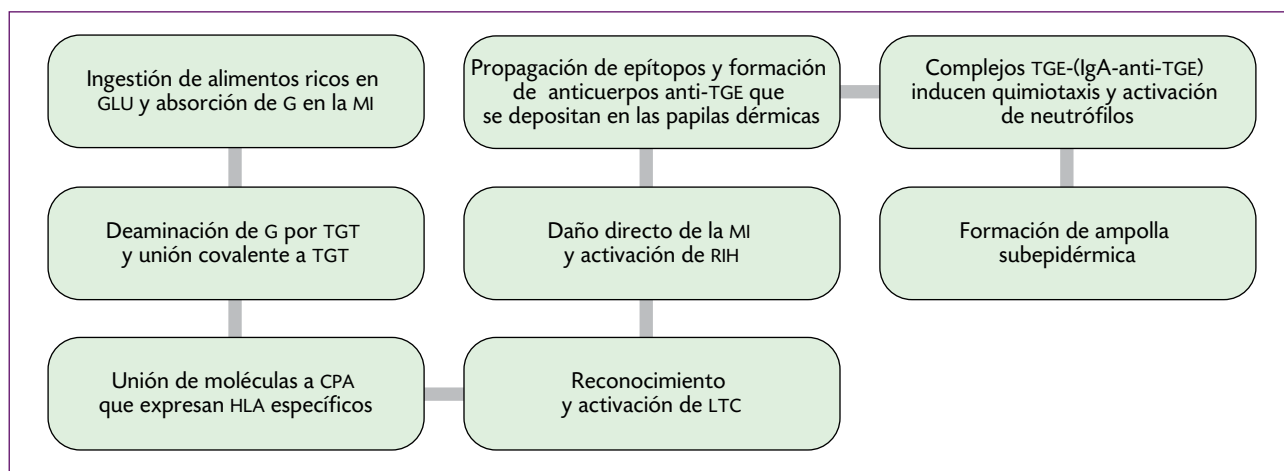


Figura 2. Fisiopatología de la enteropatía sensible al gluten, parte 2. Fisiopatología de la dermatitis herpetiforme. GLU: gluten; G: gliadina; MI: mucosa intestinal; CPA: células presentadoras de antígeno; LTC: linfocitos T cooperadores; RIH: respuesta inmune humoral.

manera se unen a las células del sistema inmunológico innato que expresan moléculas HLA-DQ2, y en dicho contexto son presentadas a las células T cooperadoras.²⁸ Posteriormente estas células inducen daño directo a la mucosa intestinal mediante la producción de citocinas proinflamatorias y formación de anticuerpos IgA contra diferentes antígenos como la gliadina, el dímero gliadina-TGT, la TGT y la transglutaminasa epidérmica (TGE).^{28,29}

La exposición repetida a estos antígenos (incluida la gliadina) favorece la producción de anticuerpos mediante la propagación de epítopos, fenómeno que explica la evolución clínica de la ESG. Además, se cree que la producción de anticuerpos IgA anti-TGE requiere más tiempo de exposición al gluten, lo que coincide con la mayor seroprevalencia en pacientes adultos con EC y DH en comparación con pacientes pediátricos.^{28,29}

Los anticuerpos IgA anti-TGE viajan a través del tracto sanguíneo y son depositados en las papilas dérmicas donde se unen a la TGE, lo que resulta en la quimiotaxis y degranulación de neutrófilos liberando proteasas que favorecen la producción de ampollas subepidérmicas por disrupción de la lámina lúcida.^{28,29} La fisiopatología de la enfermedad se resume en la figura 2.

Cuadro clínico

El paciente con DH puede presentar una gran cantidad de manifestaciones clínicas secundarias a la sensibilidad inducida por gluten, las cuales se dividen en cutáneas, orales y gastrointestinales.

Manifestaciones cutáneas

Morfología: múltiples pápulas y vesículas intensamente pruriginosas, milimétricas y agrupadas (figuras 3 y 4). De-

bido al prurito asociado, en el examen clínico es frecuente observar erosiones y escoriaciones, incluso en mayor proporción que pápulas y vesículas intactas (figura 5). Las lesiones curan sin dejar cicatriz y puede haber hiperpigmentación postinflamatoria.⁶

Topografía: afecta superficies cutáneas en prominencias óseas, como hombros, superficie dorsal de los ante-



Figura 3. Pápulas y vesículas intensamente pruriginosas, milimétricas y agrupadas



Figura 4. Pápulas y vesículas intensamente pruriginosas, milimétricas y agrupadas



Figura 5. En el examen clínico es frecuente observar erosiones y escoriaciones.



Figura 6. Afección de la superficie dorsal de los antebrazos.



Figura 7. Afección en las nalgas en casos severos.

brazos y las rodillas en casos leves; y afección de la piel cabelluda, el dorso y las nalgas en casos más severos (figuras 6-8). Generalmente no hay daño en la cara y la región inguinal.^{6,30}

En ocasiones pueden presentarse máculas purpúricas y petequias en las palmas y en las plantas en un paciente pediátrico, pero es rara su presentación en pacientes adultos y puede llegar a ser la única manifestación cutánea de la ESG.³¹

Manifestaciones orales

La DH en la cavidad oral se caracteriza por vesículas, erosiones y máculas eritematosas en la mucosa oral o lingual, con o sin prurito o dolor asociado. Además, los pacientes con DH pueden presentar alteración del esmalte dental, surcos horizontales, hoyuelos y discromía de piezas dentales. Sin embargo, la implicación de la mucosa oral en



Figura 8. Afección leve en rodillas.

la DH es rara y no está del todo confirmada por estudios de inmunofluorescencia, por lo que es difícil definir si se trata de la misma enfermedad o de otras patologías que afectan la cavidad oral.⁶

Manifestaciones gastrointestinales

Una proporción importante de pacientes con DH (75-90%) presentan enfermedad gastrointestinal clínica o subclínica. Entre los hallazgos subclínicos se encuentran infiltrado inflamatorio intraepitelial de las microvellosidades, atrofia vellosa e hiperplasia de las criptas del intestino delgado.^{8,32} Una proporción menor de pacientes pueden

tener enfermedad clínicamente evidente caracterizada por distensión abdominal, cólicos, dolor, diarrea y/o estreñimiento.⁸

Enfermedades asociadas

Además de la EC, otras enfermedades –sobre todo de origen autoinmune– se presentan con mayor frecuencia asociadas a DH en comparación con la población general, la más común es la enfermedad tiroidea (hipotiroidismo más comúnmente que hipertiroidismo),⁸ además de diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, vitiligo y alopecia areata, entre otras.^{6,8,33}

Al igual que el riesgo incrementado en pacientes con EC de desarrollar linfoma no Hodgkin, la DH también puede asociarse a un mayor riesgo de presentar otras neoplasias hematológicas, sobre todo linfoma y leucemia.^{34,35}

Diagnóstico

El diagnóstico se establece uniendo datos clínicos con hallazgos de histopatología, serología y de inmunofluorescencia directa (IFD), esta última considerada el estándar de oro para DH. El abordaje diagnóstico de la DH se resume en la figura 9.

Histopatología

Se recomienda la toma de una biopsia en sacabocado de 4 mm de una vesícula intacta, o bien de un área de piel inflamada si no hay vesículas intactas, ya que la toma de un área escoriada puede producir hallazgos inespecíficos.³⁶ El examen patológico varía de acuerdo con la temporalidad de las lesiones y se dividen en hallazgos tempranos y tardíos,³⁶ los cuales se resumen en la tabla 2 y se muestran en las figuras 10 y 11.

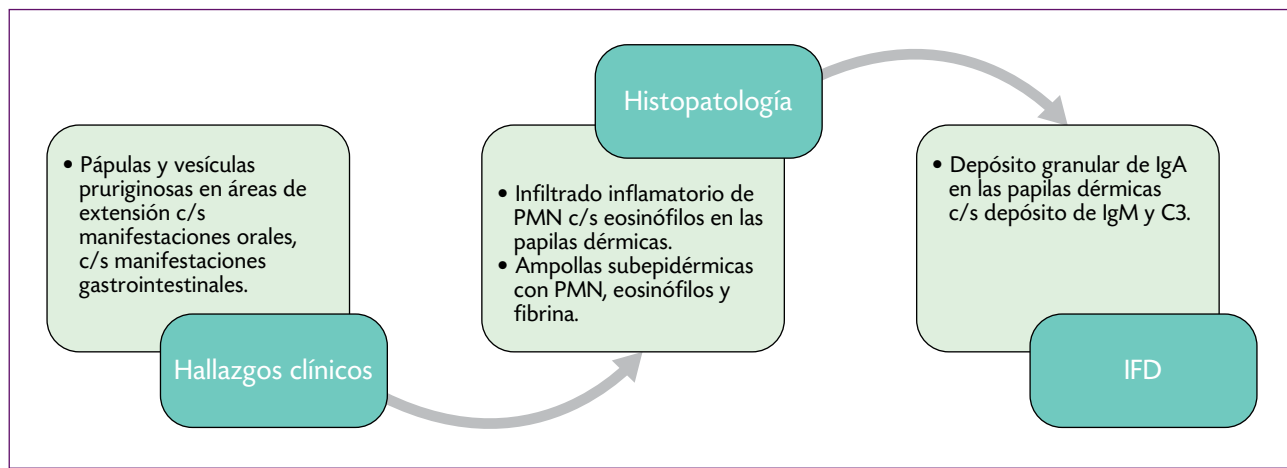


Figura 9. Abordaje diagnóstico de la dermatitis herpetiforme. Se resume el abordaje diagnóstico de la DH reservando el uso de análisis serológico para casos donde la DIF es negativa o inconsistente, o bien para monitorizar apego al tratamiento.

Tabla 2. Histopatología de la DH.

| HALLAZGOS TEMPRANOS MENOS DE 48 HORAS | HALLAZGOS TARDÍOS MÁS DE 48 HORAS |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Microabscesos papilares de Piérard (acúmulos de neutrófilos c/s eosinófilos y fibrina en las papilas dérmicas. • Infiltrado linfohistiocítico perivascular con un número variable de pmn y eosinófilos en la dermis.* | <ul style="list-style-type: none"> • Formación de vesículas subepidérmicas en la punta de las papilas dérmicas, que generalmente confluyen para crear ampollas de mayor tamaño que contienen neutrófilos, eosinófilos y fibrina. |

Características del examen histopatológico con hematoxilina y eosina, con variaciones en función del tiempo de evolución del espécimen tomado.

*También presente de forma tardía.

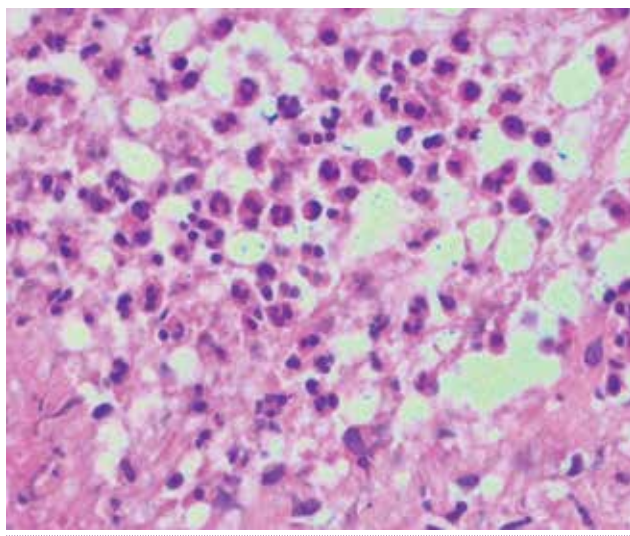


Figura 10. Biopsia.

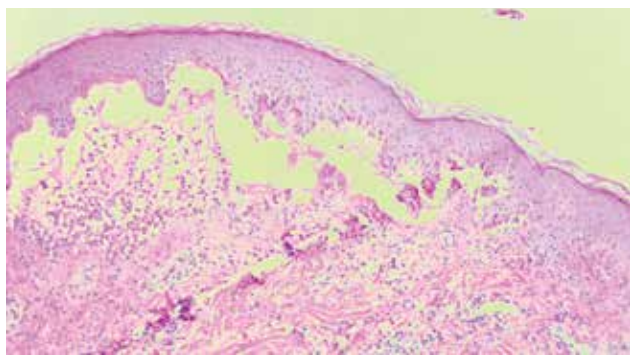


Figura 11. Biopsia.

Inmunofluorescencia directa

Ésta se considera el estándar de oro para el diagnóstico de DH, se recomienda la toma de una biopsia en sacabocado de 4 mm de piel perilesional (de apariencia normal)

para evitar falsos negativos.¹¹ El espécimen puede transportarse en medio de Michel evitando su conservación en formol.¹¹

El hallazgo característico en la IFD es un depósito granular de IgA en la lámina lúcida de la membrana basal con o sin depósitos de IgM y C3 asociados,³⁶ aunque pueden encontrarse patrones poco comunes como el *lineal* en menos de 5% de los pacientes,² y el *fibrilar* que se ha reportado hasta en 50% de la población japonesa con DH, que llevan a un diagnóstico erróneo de la enfermedad y que hacen necesaria la utilización de otras herramientas diagnósticas como el estudio serológico.³⁷⁻³⁹

Serología

Examen que utiliza ELISA para detectar anticuerpos IgA anti-TGT (sensibilidad: 47-95% y especificidad: >90%)³⁸ e IgA anti-TGE (sensibilidad: 60-81% y especificidad: 93-100%)³⁴⁰ y que permite ser utilizado en las siguientes circunstancias:^{8,41,42}

- Como estudio confirmatorio en pacientes con cuadro clínico y hallazgos histopatológicos y de inmunofluorescencia consistentes con DH.
- En casos donde la IFD es negativa o inconsistente.
- Seguimiento clínico y monitorización de apego al tratamiento.

Los anticuerpos IgA anti-TGT muestran una homología de 64% con los anticuerpos IgA anti-TGE que actúan contra el antígeno específico en la DH.^{1,43} Además se ha sugerido que aproximadamente 20% de los pacientes con DH son seronegativos para anti-TGT y seropositivos para anti-TGE, por lo que se infiere una mayor sensibilidad por parte de anticuerpos IgA anti-TGE para el diagnóstico de casos dudosos de DH, con el inconveniente de que el título de estos anticuerpos varía con la edad del paciente: es menor en pacientes pediátricos y mayor en el caso de los adultos.⁴⁴

También se ha descrito la utilización de ELISA para la detección de anticuerpos IgA antiendomiso (componente del tejido conectivo en el músculo liso del esófago, el estómago y el intestino delgado), cuya sensibilidad para el diagnóstico de EC y DH varía de 52 a 100%, y su especificidad es cercana al 100%.³⁸

En ocasiones el nivel de IgA total es necesario sobre todo en el contexto de *deficiencia selectiva de IgA*, cuadro que se presenta frecuentemente en pacientes con EC. En tal situación se puede hacer uso de la detección de anticuerpos IgG anti-TGT, y antiendomiso para el diagnóstico de ambas enfermedades: EC y DH.³

Exámenes adicionales

Se recomienda llevar a cabo un perfil tiroideo y una química sanguínea como tamizaje para la detección de enfermedades frecuentemente relacionadas con DH, como hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 1.³ No se recomienda ampliar la batería de detección a menos que el cuadro clínico sugiera asociación con otra enfermedad autoinmune.³

No se recomienda la toma de biopsia intestinal como medida para confirmar los cambios histopatológicos asociados a la DH, dado que ésta se considera una manifestación cutánea de EC y su realización no modifica el curso terapéutico de la misma.^{4,45}

Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales de la DH se resumen en la tabla 3.

En el caso de otras enfermedades ampollosas, las diferencias sutiles en la exploración física, la historia clínica detallada, así como los estudios histopatológico, inmunopatológico y serológico permiten diferenciarla exitosamente de estas enfermedades.

Tratamiento

El planteamiento terapéutico actual se orienta a la combinación temprana del uso de dapsona como inductor de

la remisión de la enfermedad, y la dieta libre de gluten (DLG) como terapia de mantenimiento. Asimismo, la DH es una enfermedad que requiere manejo interdisciplinario y monitorización por parte de las áreas de dermatología y nutrición clínica.^{32,46}

Dieta libre de gluten

Se considera el tratamiento de primera elección para ambas enfermedades (EC y DH), ya que mejora con mayor rapidez la sintomatología gastrointestinal en comparación con las manifestaciones cutáneas, las cuales requieren un promedio de dos años de régimen dietético para la completa remisión de las mismas.⁴ Fry y colaboradores observaron que los cambios microscópicos y macroscópicos de la mucosa intestinal de los pacientes con DH y ESG disminuyeron en quienes mantuvieron adherencia estricta a una DLG en comparación con aquéllos con dieta normal, incluyendo disminución del infiltrado linfocítico intraepitelial.⁴⁶

Los pacientes que mantienen una DLG son capaces de reducir los requerimientos de dapsona y eventualmente pueden llegar a discontinuarla.⁴⁶ Los pacientes con DH que siguen una DLG pueden requerir al menos cinco meses para poder disminuir la dosis de dapsona necesaria para evitar brotes de la enfermedad.⁴⁷ Sin embargo, la adherencia a una DLG es complicada. Se recomienda

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales de dermatitis herpetiforme.

| ENFERMEDAD | MORFOLOGÍA | TOPOGRAFÍA | HISTOPATOLOGÍA | INMUNOHISTOQUÍMICA |
|---------------------------|---|--|---|---|
| DH | Pápulas y mayormente vesículas | Áreas extensoras de las extremidades, región sacra y glúteos | Ampolla subepidérmica con infiltrado de PMN en las puntas de las papilas dérmicas | Depósito granular de IgA en la MB |
| Dermatitis lineal por IgA | Ampollas y vesículas de aspecto herpetiforme | Áreas periorificiales | Ampollas subepidérmicas con infiltrado de PMN | Depósito lineal de IgA en la MB |
| Penfigoide ampolloso | Grandes ampollas tensas y agrupadas | Porción proximal de las extremidades y el abdomen (aspecto inferior) | Ampollas subepidérmicas con infiltrado de eosinófilos | Sin hallazgos típicos |
| Dermatitis atópica | Lesiones eczematosas pruriginosas | Cara, áreas flexurales de las extremidades (depende de la edad del paciente) | Acantosis, espongiosis e infiltrado celular linfomonocítico | Sin hallazgos típicos |
| Escabiasis | Pápulas milimétricas, algunas escoriadas muy pruriginosas | Áreas interdigitales, axilas, región genital y glúteos | Infiltrado mixto perivascular, con detección esporádica de ácaros | Sin hallazgos típicos |
| Urticaria | Angioedema, habones pruriginosos | Diseminada | Edema de la dermis, infiltrado linfomonocítico perivascular | Sin hallazgos típicos (con excepción de la urticaria vasculítica) |

En esta tabla se resumen los principales diagnósticos diferenciales de la DH.

Fuente: Caproni M et al, Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis, *JEADV* 2009; 23:633-8.

consultar con un especialista en nutrición clínica para ayudar a los pacientes a identificar y eliminar fuentes evidentes y ocultas de gluten, así como orientar en alternativas de alimentos que contienen esta proteína. Existen medios en línea que permiten facilitar dicha tarea, como la Celiac Disease Foundation y el Gluten Intolerance Group. Si existe una recaída de la enfermedad a pesar de llevar una DLG, es importante la búsqueda de fuentes ocultas y reiniciar el uso de dapsona. No está claro si la DLG reduce el riesgo de enfermedades autoinmunes o malignidad asociada a la DH.⁴

Dapsona

La eficacia y seguridad de la dapsona se ha evidenciado en la práctica clínica habitual,^{3,4,46,48-50} produciendo mejoría significativa del prurito en los primeros tres días tras el inicio del tratamiento y de las manifestaciones cutáneas en los días siguientes y hasta que la DLG haga efecto, en promedio de uno a dos años.⁶ Sin embargo, hasta ahora no existen ensayos clínicos controlados que evalúan objetivamente la eficacia del medicamento en pacientes con DH.

A diferencia de la DLG, el tratamiento con dapsona no altera los cambios gastrointestinales inducidos por la ESG.^{46,51} El tratamiento con sulfas parece alterar la infiltración de neutrófilos en la piel y no el inicio de la respuesta inmunológica que ocurre en el lumen intestinal.⁵²

Es decir, se ha demostrado que las sulfas interfieren en la quimiotaxis de neutrófilos, en la adhesión a anticuerpos y la liberación de IL-8 por parte de los queratinocitos.⁵²

En adultos con DH la dosis inicial de dapsona es de 25 a 50 mg al día, y se ajusta incrementando 25 mg semanalmente hasta llegar a un máximo de 2 mg/kg al día en función de la tolerancia y respuesta clínica.⁵³ La mayor parte de los pacientes responden a dosis de 50 a 150 mg por día.⁵³ A pesar de que este fármaco reduce de manera significativa dicha sintomatología, es importante llevar a cabo un monitoreo nefrometabólico y hematológico basal y longitudinal por los potenciales efectos adversos que pueden ser severos (tabla 4).

Se recomienda la monitorización basal y longitudinal durante el tratamiento con dapsona con biometría hemática completa, así como pruebas de función hepática y renal. También se recomienda la determinación de la actividad de la enzima glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa, ya que el uso de este fármaco se contraindica en pacientes que son deficitarios para esta enzima.⁵⁴

Otras sulfas

Se consideran como una alternativa al uso de dapsona cuando hay falla terapéutica o efectos adversos importantes.⁴ Las dosis recomendadas son de 1 a 2 g/día para sulfasalazina y de 1.5 a 6 g/día para sulfapiridina.⁵⁵ De estas

Tabla 4. Efectos adversos con el uso de dapsona.

| TOXICIDAD DIRECTA | | | REACCIÓN ALÉRGICA | | |
|--------------------|------------|--|---|---|---|
| EFFECTO ADVERSO | FRECUENCIA | COMPLEMENTARIOS | EFFECTO ADVERSO | FRECUENCIA | COMPLEMENTARIOS |
| Anemia hemolítica | Común | Ocurre incluso dentro de las primeras dos semanas de uso. Se requiere monitorizar BHC | Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona (DRESS/SSJ/NET/EM) | Raro (alrededor de 5% de los pacientes) | Condición que pone en peligro la vida. En el caso del DRESS se acompaña de fiebre, linfadenopatía, eosinofilia, cuadro pseudogripal, hepatitis, erupción cutánea. Se sugiere suspender inmediatamente el medicamento desencadenante |
| Metahemoglobinemia | Común | Sobre todo asintomático, si llega a ser sintomático se sugiere la interrupción del medicamento | Neuropatía periférica | Poco común | Usualmente se observa en pacientes con altas dosis acumuladas de dapsona. La afección puede llegar a ser sensitiva, motora o mixta |
| Agranulocitosis | Poco común | Puede llegar a ser riesgosa para la vida y ocurre en los primeros tres meses de tratamiento | | | |

BHC: biometría hemática completa; DRESS: reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrosis epidérmica tóxica; EM: eritema multiforme.

Fuente: Caproni M et al, Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis, *JEADV* 2009; 23: 633-8; y Hull C, Zona JJ y Abena OO, Dermatitis herpetiformis, *UpToDate* 2019.

dos, la sulfasalazina se encuentra con mayor disponibilidad comercial y es metabolizada en sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Una vez metabolizada la sulfasalazina en el intestino, la sulfapiridina se absorbe y tiene un perfil de farmacocinética más predecible, y el 5-ASA permanece en la luz intestinal donde tiene un efecto antiinflamatorio y por lo tanto es útil como tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.⁵⁶

La sulfasalazina y la sulfapiridina no causan hemólisis, pero se ha documentado nefrolitiasis, agranulocitosis y reacciones de hipersensibilidad como efectos adversos importantes. Sin embargo, se observan con mayor frecuencia náusea, vómito y anorexia, lo cual puede disminuir con el cambio de vehículo del medicamento.⁵⁵

Corticoesteroides

El uso de esteroides tópicos de alta y superalta potencia se reserva para alivio sintomático del prurito y siempre como terapia adyuvante, junto con el uso de dapsona y la DLG. Los esteroides sistémicos tienen uso limitado en DH.⁴

Otras opciones terapéuticas

Existe evidencia limitada consistente con reportes o series de casos recalcitrantes a tratamiento convencional con dapsona y otras sulfas. La experiencia positiva se ha descrito para heparina, tetraciclina, nicotinamida, ciclosporina, azatioprina, colchicina y rituximab;⁵⁷⁻⁶⁰ sin embargo, la relativa poca frecuencia de la enfermedad dificulta la realización de ensayos clínicos controlados que permitan incentivar el uso de estas opciones terapéuticas.

Pronóstico

La DH como manifestación cutánea de la ESG es una entidad crónica con exacerbaciones y remisiones que obliga al individuo que la padece a tener consideración especial sobre los alimentos que consume, de forma consciente e inconsciente.

A diferencia de la enfermedad celíaca, se cree que los pacientes con DH tienen una mortalidad menor que la población general,⁵ aunque son necesarios más estudios que permitan dilucidar los factores que contribuyen a llegar a esto.

Perlas

- La dermatitis herpetiforme (DH) o enfermedad de Duhring es una patología ampollar autoinmune crónica que se caracteriza por la presencia de lesiones pápulo-vesiculosas, intensamente pruriginosas, de distribución simétrica en las superficies de extensión de miembros y la región sacra.

- El prurito es el síntoma principal y está presente en la mayoría de los pacientes.
- En la actualidad se acepta que constituye la expresión cutánea de una sensibilidad aumentada al gluten, proteína presente en el trigo, la cebada y el centeno.
- La sensibilidad al gluten es una condición autoinmune que puede causar atrofia intestinal, originando un síndrome de mala absorción conocido como enfermedad celíaca.
- Ambas enfermedades son entidades multifactoriales en donde factores genéticos y ambientales juegan un papel crucial, que producen lesiones específicas en el intestino delgado y la piel. Se ha demostrado una fuerte asociación con HLA DQ2 y HLA DQ8.
- La incidencia de algunos tipos de cáncer se encuentra aumentada, sobre todo linfoma no Hodgkin de intestino delgado.
- Para el diagnóstico de la DH se cuenta con hallazgos clínicos (distribución típica de las lesiones y presencia de prurito), histopatológicos (biopsia cutánea) e inmunológicos: depósito de IgA granular en la piel afectada y no afectada a lo largo de la unión dermoepidérmica.
- La inmunofluorescencia directa de la piel no afectada constituye el estándar de oro para establecer el diagnóstico definitivo.
- Una dieta libre de gluten de por vida es el tratamiento de elección, sin embargo, el enfoque combinado con dapsona y esteroides tópicos para los síntomas es el más aceptado actualmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendes FBR, Hissa-Elian A, De Abreu MA y Gonçalves VS, Review: dermatitis herpetiformis, *An Bras Dermatol* 2013; 88:594-9.
2. Fry L, Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects, *European Journal of Dermatology* 2002; 12(6):523-31.
3. Bolotin D, y Petronic-Rosic V, Dermatitis herpetiformis: Part II. Diagnosis, management, and prognosis, *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 64(6):1027-33.
4. Caproni M, Antiga E, Melani L y Fabbri P, Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2009; 23(6):633-8.
5. Hervoonen K *et al*, Reduced mortality in dermatitis herpetiformis: a population-based study of 476 patients, *Br J Dermatol* 2012; 167(6):1331-7.
6. Bolotin D y Petronic-Rosic V, Dermatitis herpetiformis: Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation, *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:1017-24.
7. Bonciani D *et al*, Dermatitis herpetiformis: from the genetics to the development of skin lesions, *Clin Dev Immunol* 2012; 1:239691.
8. Alonso-Llamazares J, Gibson LE y Rogers RS, Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience, *Int J Dermatol* 2007; 46:910-9.
9. *Lever's histopathology of the skin*, 10ª ed, J Cutan Pathol-Wiley Online Library, 2009.
10. Reunala TL, Dermatitis herpetiformis, *Clinics in Dermatology* 2001; 144:196-7.

11. Zone JJ, Meyer LJ y Petersen MJ, Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis, *Arch Dermatol* 1996; 132(8):912-8.
12. Dieterich W *et al*, Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis, *J Invest Dermatol* 1999; 113(1):133-6.
13. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M y Smyth N, Epidermal transglutaminase (tTGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis, *J Exp Med* 2002; 195(6):747-57.
14. Zone JJ *et al*, Dermatitis herpetiformis sera or goat anti-transglutaminase-3 transferred to human skin-grafted mice mimics dermatitis herpetiformis immunopathology, *J Immunol* 2011; 186(7):4474-80.
15. Mobacken H, Kastrup W y Nilsson LA, Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Western Sweden, *Acta Derm Venereol* 1984; 64(5):400-4.
16. Reunala T y Lokki J, Dermatitis herpetiformis in Finland, *Acta Derm Venereol* 1978.
17. Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ y Zone JJ, The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah, *Arch Dermatol* 1992; 128:1608-10.
18. Lanzini A *et al*, Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community, *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(8):950-7.
19. Llorente-Alonso MJ, Fernández-Aceñero MJ y Sebastián M, Gluten intolerance: sex- and age-related features, *Can J Gastroenterol* 2006; 20(11):719-22.
20. Reunala T, Incidence of familial dermatitis herpetiformis, *Br J Dermatol* 1996; 134:394-8.
21. Chmurova N, Parnicka Z, Svecova D, Manova A y Simaljakova M, Dermatitis herpetiformis in siblings, *Bratisl Lek Listy* 2007.
22. Forabosco P *et al*, Meta-analysis of genome-wide linkage studies in celiac disease, *Hum Hered* 2009; 68(4):223-30.
23. Chorzepa C, Dermatitis herpetiforme y enfermedad celíaca, tesis, Universidad Nacional de Rosario, 2011.
24. Clarindo MV *et al*, Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment, *An Bras Dermatol* 2014; 89, 865-77.
25. Rostom A, Murray JA y Kagnoff MF, American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease; *Gastroenterology* 2006; 131(6): 1981-2002.
26. Kárpáti S, Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease, *Journal of Dermatological Science* 2004; 34:83-90.
27. Reif S y Lerner A, Tissue transglutaminase-the key player in celiac disease: a review, *Autoimmun Rev* 2004; 3(1):40-5.
28. Caputo I, Barone MV, Martucciello S, Lepretti M y Esposito C, Tissue transglutaminase in celiac disease: role of autoantibodies, *Amino Acids* 2009; 36(4):693-9.
29. Bologna JL, Jorizzo JL y Rapini RP, *Dermatology 2: volume set*, 2003.
30. Cinats AK, Parsons LM y Haber RM, Facial involvement in dermatitis herpetiformis: a case report and review of the literature, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2019; 23(1):35-7.
31. Tu H *et al*, Acral purpura as leading clinical manifestation of dermatitis herpetiformis: report of two adult cases with a review of the literature, *Dermatology* 2013; 227(1):1-4.
32. Kárpáti S, An exception within the group of autoimmune blistering diseases: dermatitis herpetiformis, the gluten-sensitive dermatopathy, *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32:255-62.
33. Kaplan RP y Callen JP, Dermatitis herpetiformis: autoimmune disease associations, *Clin Dermatol* 1991; 9(3):347-60.
34. Londei M *et al*, Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease, *Mol Immunol* 2005; 42(8):913-18.
35. Asklung J *et al*, Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis, *Gastroenterology* 2002; 123(5):1726-9.
36. Weedon D, *Weedon's skin pathology*, Londres, Elsevier, 2009.
37. Ko CJ, Colegio OR, Moss JE y McNiff JM, Fibrillar IgA deposition in dermatitis herpetiformis: an underreported pattern with potential clinical significance, *J Cutan Pathol* 2010; 37(4):475-7.
38. Bonciolini V *et al*, Newly described clinical and immunopathological feature of dermatitis herpetiformis, *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:967964.
39. Van L, Browning JC, Krishnan RS, Kenner-Bell BM y Hsu S, Dermatitis herpetiformis: potential for confusion with linear IgA bullous dermatosis on direct immunofluorescence, *Dermatology Online Journal* 2008.
40. Reunala T *et al*, IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis: a significant but not complete response to a gluten-free diet treatment, *British Journal of Dermatology* 2015; 172(4):1139-41.
41. Borroni G *et al*, IgA anti-epidermal transglutaminase autoantibodies: a sensible and sensitive marker for diagnosis of dermatitis herpetiformis in adult patients *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2013; 27(7):836-41.
42. Rose C *et al*, Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet, *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(1):39-43.
43. Marietta E *et al*, A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice, *J Clin Invest* 2004; 114(8):1090-7.
44. Jaskowski TD *et al*, IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease, *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129(11):2728-30.
45. Ferguson A, Arranz E y O'Mahony S, Clinical and pathological spectrum of celiac disease: active, silent, latent, potential, *Gut* 1993; 34(2):150-1.
46. Fry L *et al*, Long term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal, *Br J Dermatol* 1982; 107(6):631-40.
47. Cardones ARG y Hall RP, Management of dermatitis herpetiformis, *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2012; 32:271-81.
48. Ermacora E *et al*, Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis in children, *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:24-30.
49. Cardones ARG y Hall RP, Management of dermatitis herpetiformis, *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2012; 32:271-81.
50. Egan CA, O'Loughlin S, Gormally S y Powell FC, Dermatitis herpetiformis: a review of fifty-four patients, *Ir J Med Sci* 1997; 166(4):241-4.
51. Reunala T *et al*, Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet, *Archives of Disease in Childhood* 1984; 59:517-22.
52. Wozel G, Blasum C, Winter C y Gerlach B, Dapsone hydroxylamine inhibits the LTB4-induced chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes into human skin: results of a pilot study, *Inflammation Research* 1997; 46(10):420-2.
53. Sanders SW y Zone JJ, The relationship between dapsone dose, serum concentration and disease severity in dermatitis herpetiformis, *Arzneimittelforschung* 1986; 36(1):146-9.
54. Luzzatto L y Seneca E, G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications, *British Journal of Haematology* 2014; 164(4):469-80.
55. Willsted E, Lee M, Wong LC y Cooper A, Sulfasalazine and dermatitis herpetiformis, *Australas J Dermatol* 2005; 46: 101-3.
56. Klotz U, Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid, *Clinical Pharmacokinetics* 1985; 10(4):285-302.
57. Shah SA y Ormerod AD, Dermatitis herpetiformis effectively treated with heparin, tetracycline and nicotinamide, *Clin Exp Dermatol* 2000; 25(3):204-5.
58. Stenveld HJ, Starink TM, Van Joost T y Stoof TJ, Efficacy of cyclosporine in two patients with dermatitis herpetiformis resistant to conventional therapy, *J Am Acad Dermatol* 1993; 38(5):1014-5.
59. Silvers DN, Juhlin EA, Berczeller PH y Mcosrley J, Treatment of dermatitis herpetiformis with colchicine, *Arch Dermatol* 1980; 116:1373-4.
60. Albers LN, Zone JJ, Stoff BK y Feldman RJ, Rituximab treatment for recalcitrant dermatitis herpetiformis, *JAMA Dermatology* 2017; 153:315-8.