

Caso clínico

Dermatitis herpetiforme como carta de presentación de la enfermedad celíaca

Dermatitis herpetiformis as a presentation of celiac disease

Dra. Lucía Sanjinés

Residente de la Cátedra de Dermatología Médico-Quirúrgica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR

Dr. Miguel Martínez

Médico Dermatólogo. Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología Médico-Quirúrgica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR

Dr. Julio Magliano

Médico Dermatólogo. Asistente de la Cátedra de Dermatología Médico-Quirúrgica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR

RESUMEN: Revista Uruguaya de Medicina Interna 01(1)

La Dermatitis Herpetiforme (DH) es una enfermedad ampollar autoinmune (EAI) que corresponde a la manifestación cutánea de la Enfermedad Celíaca (EC), más precisamente de la intolerancia al gluten. Clínicamente se manifiesta como una erupción papulo-vesicular pruriginosa, topografiada fundamentalmente en superficies de extensión de extremidades. El diagnóstico se realiza mediante el estudio histopatológico de piel lesional e inmunofluorescencia directa (IFD) de piel perilesional, la cual muestra hallazgos característicos. En su patogenia intervienen factores genéticos, inmunológicos, y ambientales. El tratamiento de elección es la dieta libre de gluten (DLG) y la Dapsona.

Se ha reportado una asociación cercana al 15% entre la afectación cutánea e intestinal, no existe hasta el momento ningún estudio prospectivo que muestre la frecuencia real de EC en pacientes con DH.

Palabras clave: Dermatitis herpetiforme. Enfermedad Celíaca. Enteropatía por sensibilidad al gluten

ABSTRACT: Revista Uruguaya de Medicina Interna 01(1)

Dermatitis herpetiformis (DH) is an autoimmune blistering disease (EAI) that corresponds to the cutaneous manifestation of Celiac Disease (CD), more exactly of gluten intolerance. It is clinically manifested as an itchy papulovesicular rash, primarily located on extensor surfaces of the extremities. The diagnosis is made by histopathological examination of lesional skin and direct immunofluorescence (DIF) of surrounding skin, which shows characteristic findings. In its pathogenesis, genetic, immunologic and factors environmental factors take part. The treatment of choice is gluten-free diet (DEG) and dapsone.

It has been reported an association of about 15% between the skin and intestinal involvement, there is so far no prospective study that shows the actual frequency of CD in patients with DH.

Key words: Dermatitis herpetiformis. Celiac disease. Gluten sensitive enteropathy

Recibido: 28/12/16 - **Aceptado:** 19/4/16

Departamento e Institución responsables: Cátedra de Dermatología Médico-Quirúrgica. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" Universidad de la República. Montevideo – Uruguay.

Correspondencia: Dra. Lucía Sanjinés. Dirección: Delfín esq Transversal M793 S8 (Lomas de Solymar – Canelones – Uruguay). E-mail: lulasanji@hotmail.com

Introducción

La Dermatitis Herpetiforme (DH) es una enfermedad ampollar autoinmune (EAI), descrita por Louis Dühring en 1884. Posteriormente Brocq describió un cuadro similar, admitiendo luego que se trataba de la misma entidad, por lo que actualmente se utiliza el término de “enfermedad de Dühring-Brocq” como sinónimo de DH. ⁽¹⁾

La DH corresponde a la manifestación cutánea de la intolerancia al gluten, formando parte de un espectro de patologías que tienen en común la intolerancia a este componente, como son la EC y la ataxia por gluten. Clínicamente se manifiesta como una erupción papulovesicular, pruriginosa, topografiada en superficies de extensión de las extremidades. ⁽²⁾

Puede aparecer a cualquier edad, con un pico de incidencia en la tercera década de la vida y es más prevalente en el sexo masculino. Se estima que el 5 % de los pacientes celíacos desarrollará una DH a lo largo de su vida. ⁽³⁾

En su patogenia intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Tanto la EC como la DH presentan un importante componente genético, como lo demuestra la mayor incidencia en gemelos monocigóticos, y una incidencia 15 veces mayor de DH y EC entre familiares de primer grado. Ambas enfermedades se relacionan fuertemente con los haplotipos HLA-DQ2 y DQ8, en concreto con los alelos DQA1*0501 y DQB*0201 presentes en el cromosoma 6. La asociación con otros alelos como el HLA-DR3, B8 y A1 explicaría la alta incidencia de enfermedades autoinmunes asociadas. ^(3, 4, 5)

En cuanto a los factores inmunológicos, el desarrollo de la enfermedad está estrechamente ligado a la intolerancia al gluten. La transglutaminasa tisular (tTG) es el más importante autoantígeno en la EC. ^(6, 7)

En la DH el autoantígeno parece ser la transglutaminasa epidérmica (eTG), cuya función principal en la epidermis es el mantenimiento de la envoltura celular cornificada. A pesar de que los principales autoantígenos difieren entre ambas enfermedades, un estudio mostró que ambos tienen epítopes compartidos. En la EC se encuentran auto anticuerpos circulantes Ig A e Ig G anti tTG y anti gliadina, mientras que en la DH parecen haber anticuerpos IgA específicos para la eTG, así como anticuerpos IgA reactivos tanto a la tTG como a la eTG. Como consecuencia de esta respuesta inmunitaria contra la eTG se produciría un clivaje subepidérmico, más concretamente a nivel de la lámina lúcida, lo que concuerda con los depósitos de Ig A y complemento en las papilas dérmicas. ^(8,9, 10,11)

Todos los pacientes con DH presentan sensibilidad al gluten, sin embargo, la inmensa mayoría de ellos se encuentran asintomáticos desde el punto de vista digestivo. ⁽¹²⁾

Entre el 75 y 90% de los pacientes presentan EC a nivel intestinal ⁽¹³⁾ y las manifestaciones digestivas en las series publicadas muestran una asociación que varía del 10 al 15%, en forma de diarrea, dolor abdominal o retraso de crecimiento en niños. ⁽¹⁴⁾

Dado que la tasa de mortalidad del paciente celíaco está incrementada en relación a la población general debido a la mayor frecuencia de linfoma T intestinal, adenocarcinoma de intestino delgado y carcinomas del tercio superior del esófago y faringe, un diagnóstico temprano de EC podría permitir la prevención de los referidos tumores. ⁽¹⁵⁾

No existe hasta el momento ningún estudio prospectivo que muestre la frecuencia real de EC en pacientes con DH. ⁽²⁾

Presentamos un caso de DH en el cual se pudo llegar al diagnóstico de EC.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino que instala progresivamente en el transcurso de un año lesiones en piel intensamente pruriginosas, topografiadas en codos y rodillas, caracterizadas por eritema, vesículas y lesiones de rascado, lo que se interpreta por médico general como un eccema, e indica corticoides tópicos. En la evolución el paciente agrega lesiones en glúteos por lo que concurre al dermatólogo.

Al examen presenta lesiones de piel diseminadas, de forma bilateral, con tendencia a la simetría, localizadas en codos, cara extensora de antebrazos, rodillas y glúteos, caracterizada por un polimorfismo lesional dado por placas eritematosas mal definidas sobre las que asientan

pápulas eritematosas, vesículas, excoriaciones, y escasas ampollas tensas de contenido claro. (Figura 1).



Figura 1: Dermatitis caracterizada por un polimorfismo lesional dado por vesículas, excoriaciones y escasas ampollas de contenido claro, que asientan sobre máculas eritematosas mal definidas. Nótese la distribución característica en codos (A), antebrazos (B), rodillas (C) y glúteos (D).

Ante la sospecha clínica de DH se realizan dos biopsias por punch, una de piel lesional para tinción con hematoxilina y eosina, y otra de piel perilesional para IFD. Se solicita serología para valorar enteropatía por sensibilidad al gluten y dosificación de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6PD) en vistas al tratamiento con Dapsona.

A la espera de la confirmación diagnóstica, se le indica al paciente DLG y aplicación diaria de propionato de clobetasol al 0,05% en crema en las lesiones.

La histopatología muestra una ampolla en vías de reepitelización, con microabscesos de neutrófilos en las papilas dérmicas (Figura 2A). La IFD confirmó el diagnóstico al mostrar depósitos granulares de Ig A, Ig G y C3 en el vértice de las papilas y a lo largo de la membrana basal. (Figura 2B).

El estudio serológico evidencia anticuerpos Ig A anti endomisio por IFI reactivos, anticuerpos Ig A e Ig G anti péptidos deaminados de gliadina 63 UA/ml (VN hasta 20), y anticuerpos IgA anti transglutaminasa 906 U/ml (VN inferior a 20).

En el control a los 15 días el paciente se presenta libre de síntomas y con escasas lesiones evolucionadas, por lo que se decide no iniciar tratamiento con Dapsona. Al mes no presenta ninguna manifestación clínica, así como tampoco en los controles posteriores. Se realiza interconsulta con gastroenterología quien solicita endoscopia digestiva alta con biopsia intestinal, la cual no evidencia hallazgos patológicos, pasados varios meses de iniciada la DLG. La serología en controles posteriores se mantiene en rangos cercanos a la normalidad.

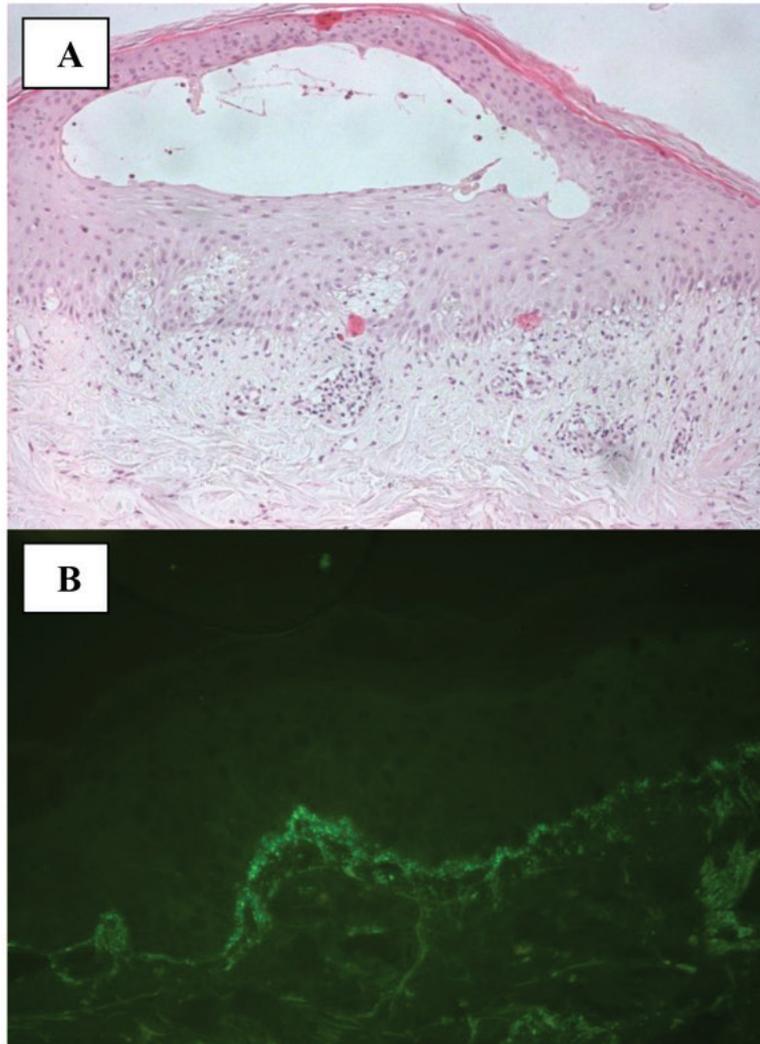


Figura 2 A: Biopsia de piel lesional, tinción con hematoxilina y eosina. Se observa una ampolla intraepidérmica en vías de reepitelización y un infiltrado inflamatorio a predominio de PMN en la dermis superficial y en el vértice de las papilas.

Figura 2 B: Biopsia de piel perilesional. IFD donde se observan depósitos granulares de Ig A y complemento a lo largo de la unión dermo-epidérmica, con acentuación en el vértice de las papilas dérmicas.

Discusión

Clinicamente la DH es una dermatosis intensamente pruriginosa caracterizada por pápulas eritematosas y vesículas, que pueden adoptar una distribución herpetiforme, y excoriaciones como lesiones secundarias.

Se distribuye de manera simétrica en superficies extensoras de miembros superiores e inferiores, codos, rodillas, nuca, cuero cabelludo y nalgas, generalmente las lesiones curan sin dejar cicatriz; como en el caso descrito. Las vesículas intactas son difíciles de encontrar debido al rascado, y la presencia de ampollas es excepcional, aunque en este caso el paciente las presentaba. ^(16,17)

Todos los pacientes con DH presentan sensibilidad al gluten, si bien la mayoría no presenta sintomatología digestiva. En las diferentes series alrededor de un 70% de los pacientes con DH manifiestan alteraciones histopatológicas en la biopsia intestinal. ⁽¹⁸⁾

Algunos autores consideran que como todos o la mayoría de los pacientes presentan EC a nivel intestinal, a pesar de la ausencia de sintomatología; y dada la alta sensibilidad y especificidad de las técnicas serológicas, sería innecesario y no aportaría ninguna información adicional realizar un estudio endoscópico digestivo y biopsia intestinal, ya que se trata de un estudio invasivo, y no cambiaría la conducta respecto al tratamiento. ⁽¹³⁾

El diagnóstico de DH se basa en la histopatología y en la IFD. En éste caso el estudio histopatológico muestra una ampolla en vías de reepitelización, con microabscesos de neutrófilos en las papilas dérmicas, hallazgos muy sugestivos de DH. La IFD confirmó el diagnóstico al mostrar depósitos granulares de Ig A, Ig G y C3 en el vértice de las papilas y a lo largo de la membrana basal, lo cual constituye un hallazgo patognomónico. ⁽¹⁹⁾

Para completar la valoración de la enteropatía por sensibilidad al gluten se debe solicitar serología. Los anticuerpos anti tTG, basados en test de ELISA, presentan una sensibilidad entre el 48,8 y el 89,1%, y una especificidad entre 97,6 y 100%. Los anticuerpos antiendomiso de músculo liso utilizando técnicas de inmunofluorescencia indirecta, son altamente específicos de enteropatía, alcanzando casi el 100% de especificidad, y también son muy específicos, aunque moderadamente sensibles para el diagnóstico de DH.

Todos estos anticuerpos son de clase Ig A1 y disminuyen drásticamente con la DLG, por lo que son de gran utilidad no sólo para el diagnóstico sino también para el seguimiento. Actualmente ya no se suelen solicitar los anticuerpos anti reticulina y anti gliadina. ^(12,20)

Es muy frecuente también la asociación de DH con enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus y anemia perniciosa. La asociación de DH con linfomas continúa aun siendo una controversia, si bien la mayoría de los autores contradicen esta relación. ⁽¹⁶⁾

El tratamiento de la DH se basa en la DLG y en el uso de Dapsona.

La DLG es el tratamiento de primera línea, con la cual se logra controlar las manifestaciones cutáneas y digestivas, aunque puede tardar hasta 1-2 años en observarse la remisión de las lesiones cutáneas.

Se deben evitar estrictamente los alimentos que contengan trigo, cebada o centeno, dieta que debe mantenerse de por vida, ya que los pacientes recaen al reintroducir el gluten en la dieta.

La Dapsona controla en pocos días y de manera eficaz las manifestaciones cutáneas, por lo que se suele utilizar en el período de tiempo en el que la dieta tarda en hacer efecto sobre las manifestaciones cutáneas. Este fármaco no es efectivo sobre las manifestaciones intestinales y no tiene efectos curativos, ya que se producen recaídas tras su suspensión. Su mecanismo de acción no es del todo conocido. Se cree que actúa a través de su efecto antiinflamatorio, al inhibir la adhesión de neutrófilos al endotelio vascular, inhibir la quimiotaxis y la producción de lipooxigenasa, así como la acción de la mieloperoxidasa de neutrófilos y eosinófilos. ⁽¹²⁾

Se debe iniciar a dosis bajas de 50 mg/día, aumentando hasta 200 mg/día de acuerdo a la necesidad del paciente, pudiendo dividir la dosis en dos tomas. Previo a su inicio, se debe solicitar dosificación plasmática de G-6PD, así como también hemograma, reticulocitosis, función renal y hepática, que también deben monitorizarse durante el tratamiento, de forma semanal o quincenal el primer mes, mensual hasta los tres meses y luego cada 3-6 meses. La hemólisis y metahemoglobinemia son dosis dependientes y no siempre es necesaria su suspensión. En caso de clínica sugestiva de metahemoglobinemia (disnea, cefalea, fatiga o mareos) se debe dosificar, debiendo suspenderse la Dapsona en casos de niveles superiores al 20% o sintomatología severa. La suspensión de la medicación está indicada en casos de anemia hemolítica severa con franca repercusión clínica. Su uso está contraindicado en pacientes con sensibilidad a este fármaco o relacionados, en porfirias agudas, anemia grave, enfermedad cardiovascular grave, y déficit de G-6PD. ^(3,16)

No es frecuente que la enfermedad se logre controlar en sus inicios exclusivamente con la DLG, por lo tanto en la mayoría de los casos se deberá recurrir al uso de Dapsona. Sin embargo el paciente del presente caso logró controlar la sintomatología sólo con la dieta estricta y corticoides tópicos, por lo que se trata de un caso inusual.

El uso de antihistamínicos orales y corticoides tópicos muy potentes es útil ocasionalmente en el control de los síntomas, como lo fue en éste caso; mientras que los corticoides sistémicos no están indicados en la DH. ⁽²⁰⁾

El seguimiento del paciente una vez controladas las manifestaciones clínicas, y suspendida la Dapsona, debe realizarse de forma periódica, a los 6 meses del diagnóstico, y luego anualmente. Se debe realizar una adecuada anamnesis y examen físico, reforzando la importancia de la dieta; solicitar exámenes de sangre con el fin de despistar enfermedad autoinmune asociada; y anticuerpos anti transglutaminasa y anti endomiso, que como se mencionó anteriormente se negativizan con la DLG. ⁽⁷⁾

El pronóstico de los pacientes que adhieren a la dieta es favorable. La tasa de supervivencia a 10-15 años en pacientes con DH no difiere a la de la población general. ⁽²⁰⁾

Es fundamental determinar deficiencias nutricionales en los pacientes con DH, a pesar de la ausencia de sintomatología digestiva. ^(21, 22)

Conclusiones

La DH corresponde a la manifestación cutánea de la intolerancia al gluten. ⁽²⁾

La mayoría los pacientes con DH asocia EC asintomática. ⁽¹⁸⁾

Es muy importante el rol del dermatólogo en el diagnóstico de esta patología, ya que a través de los hallazgos cutáneos podemos arribar al diagnóstico de una enfermedad con repercusión sistémica. Corregir precozmente las deficiencias nutricionales que eventualmente se pueden producir en base a una DLG logra la remisión tanto de las manifestaciones cutáneas como las intestinales. ⁽¹²⁾

El interés de éste caso radica en que el diagnóstico de DH, condujo a un diagnóstico temprano y oportuno de EC, con lo cual se podría reducir el riesgo de desarrollo futuro de neoplasias digestivas, que como sabemos está aumentado en estos pacientes con respecto a la población general. ⁽¹⁵⁾

Agradecimientos

A la Profesora Agregada Dra. Carolina Olano y a la Profesora Adjunta Virginia López de la Cátedra de Gastroenterología, por su colaboración en la puesta a punto del artículo en lo referente a la Enfermedad Celíaca. A la Dra. Ana Durán, por su gentileza al facilitarnos las fotos histopatológicas y de la inmunofluorescencia directa. A la Dra. María Eugenia Mazzei, Profesora Adjunta de la Cátedra de Dermatología por su colaboración en la descripción de los hallazgos histopatológicos.

Bibliografía

- 1- Holubar K. History of dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol.* 1991;9:273-7
- 2- Herrero-González JE. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dermatitis Herpetiformis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101: 820-26.
- 3- Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis Herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1017-24.
- 4- Vergara Hernández J, Díaz Peral R. Dermatitis herpetiforme. *Semergen* 2004; 30: 279-85.
- 5- Boniolini V, Bonciani D, Verdelli A. Newly Described Clinical and Immunopathological Feature of Dermatitis Herpetiformis [en línea]. *Clin Dev Inmunol*; 2012 [consultado: noviembre 2015]; 2012: 967974. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371679/>
- 6- Nakajima K. Recent Advances in Dermatitis Herpetiformis [en línea]. *Clin Dev Inmunol* 2012[consultado: noviembre 2015]; 2012: 914162. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395325/>
- 7- Bonciani D, Verdelli A, Bonciolini A. Dermatitis Herpetiformis: From the Genetics to the Development of Skin Lesions. *Clin Dev Inmunol.*2012[consultado noviembre 2015];2012:239691.
- 8- Berti F, Hissa A, Milanez M. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol.* 2013;88(4):594-9.
- 9- Kotze Lorete M da Silva. Dermatitis herpetiformis: the Celiac Disease of the skin. *Arq Gastroenterol.* 2013;50(3):311-5.
- 10- Ingen-Housz-Oro S. Dermatite herpetiforme: revue de la littérature. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:221-27.
- 11- Smith J, Taylor T, Zone J. The site of blister formation in dermatitis herpetiformis is within the lamina lucida. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27: 209-13.
- 12- Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-González J, Mascaró-Galy J.M. Manejo práctico de las enfermedades ampollas autoinmunes más frecuentes. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99:441-55.
- 13- Herrero-González JE, Martínez-Escala ME. Dermatitis herpetiforme e intestino: ¿biopsiar o no biopsiar? *Piel.*2012;27(8):423-424.
- 14- Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers R.S. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol.* 2007; 46:910-9.
- 15- Baños Madrid R, Mercader Martínez J, Sánchez Bueno F, Bas Bernal A. Complicación asociada a la enfermedad celíaca. *An. Med. Interna.(Madrid).* 2002; 19: 39-42.
- 16- Ingen-Housz-Oro S, Joly P, Bernard P, Bedane C, Prost C; Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie. Recommendations des centres de référence des maladies bulleuses auto-inmunes por le diagnóstico et la prise en charge de la dermatite herpetiforme. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:271-273.
- 17- Lioger B, Machet MC, Machet L. Dermatite herpetiforme. *Presse Med.* 2010;39:1042-1048.
- 18- Ingen-Housz S, Amiot A, Ortonne N. Anticorps de la dermatite herpetiforme: ce que le dermatologue doit savoir. *Ann Dermatol Venereol.*2014;141:387-391.
- 19- Fuertes I, Mascaró JM, Bombí JA, Irazo P. Estudio retrospectivo de las características clínicas, histológicas e inmunológicas de los pacientes con dermatitis herpetiforme. Experiencia del Hospital Clínico de Barcelona entre los años 1995 y 2010 y revisión de la literatura. *Actas Dermatosifiliogr.* 2011;102(9):699-705.
- 20- Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis Herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.*2011;64:1027-33.
- 21- Cortina Morales EM, Ortúzar Menesia E, Alfonso-Trujillo I, Rodríguez García MA, Collazo Caballero S, Gutiérrez Rojas AR. Caracterización de las enfermedades ampollas autoinmunitarias en el Hospital Hermanos Ameijeras (1997-2008). *Piel.* 2009;24(5):230-6.
- 22- Krishnareddy S, Lewis S, Green P. Dermatitis Herpetiformis: clinical manifestaciones are independent of manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol.*2014;15:51-6.